
KLİNİK ARAŞTIRMA EL KİTABI

Editörler

David Luscombe

Professor of Clinical Pharmacy, University of Wales, Cardiff, UK

Peter D Stonier

*Medical Director, AXESS Ltd, UK
and Visiting Professor in Pharmaceutical Medicine,
University of Surrey, UK*

Çeviri Editörü

Prof. Dr. Işık Tuğlular

KLİNİK ARAŞTIRMA EL KİTABI

Editörler

David Luscombe
Peter D Stonier

Çeviri Editörü

Prof. Dr. Işık Tuğlular

ISBN: 978-605-82298-0-8

Baskı

Ege Üniversitesi Basımevi Müdürlüğü

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No: 18679

Baskı Tarihi: Eylül 2017

© Bu çeviri baskısının bütün hakları Klinik Araştırmalar Derneği'ne aittir. Kitabın kısmen de olsa hiçbir bölümü hangi ortamda olursa olsun yazılı izni olmadan kullanılamaz.

Özgün kitap Clinical Research Manuel'in ilk baskısı 1995 yılında yapılmıştır.
Bu baskı 2013 yılının gözden geçirilmiş baskısıdır.

Bütün hakları Yayıncı Euromed Communications'a aittir. Yayınevinin yazılı izni olmadan hiçbir ortamda kısmen de olsa alıntı yapılamaz.

ISSN 1355-4808

İngiltere'de basılmıştır

KATKI VERENLER

Stephen I Ankie	Baş Danışman, Ankie Associates, Edgware, Middlesex, UK
Pauline Arnott	Grup Lideri, Quality Assurance Department, Data Analysis and Research (DAR) Ltd, Carnwath, Lanarkshire, Scotland, UK
Jane Barrett	Yönetici, Medico-Legal Investigations Ltd., Cambridge, UK
David W Dalton	Ixon Consulting Ltd, London, UK
Alan Davies	Avrupa Medikal Direktörü,, Kendle International Inc, Crowthorne, UK
Brian B Godman	Sağlık Ekonomisi Danışmanı, Upjohn Ltd, Crawley, West Sussex, UK
Janet Gough	<i>Dokümantasyon Sistemler, Belgeleme ve Eğitim</i> , Flanders, New Jersey, USA
Rita Hattemer-Apostel	Baş Yönetici, Verdandi AG, Zurich, Switzerland
Gareth Hayes	Eğitim ve Kişisel Gelişim Başkanı, Phlexglobal Ltd, Mandeville House, Amersham, Bucks, BK
Charles JR Hedgecock	Meira Life Science AB, Stockholm, Sweden
Camilla Hoffman	Ashurst, London, UK
D Michael Humphreys	Kurumsal Medikal Danışman, Uluslararası Medikal İlişkiler, Boehringer Ingelheim Limited, Bracknell, Berkshire, BK
David Jefferys	Kıdemli Düzenleyici Stratejik Danışman, EISAI Europe Ltd, London, UK
Jacqueline Karmel	Klinik Operasyonlar Müdür Yardımcısı, Avrupa, Millennium Pharmaceuticals Ltd, Londra, BK
Janice Kirby-Smith	Yardımcı Yönetmen, NDA Regulatory Science Ltd, Leatherhead, UK
Ronald D Mann	Waterlooville, Hampshire, UK
Arundel McDougall	Ortağı, Ashurst, London, UK
Sue Miles	Klinik Araştırma Servisi Yöneticisi, Brecon Pharmaceuticals Ltd, Hay-on-Wye, Hereford, UK
Thomas L Pituk	Üst Düzey Yönetici, CMC Global Regulatory Affairs, Tibotec Inc, Yardley, Pennsylvania, USA
Jo-Anne Powell	Ashurst, London, UK
M Sam Salek	Yönetici, WSP Centre for Socioeconomic Research, Cardiff University, Cardiff, Wales, UK
Roy Shentall	Kıdemli Veri Yöneticisi, Lancashire Eğitim Hastaneleri NHS Vakfı, Blackpool Victoria Hastanesi, Blackpool, BK
David Talbot	Yönetici, Diamond Clinical Ltd, High Wycombe, Buckinghamshire, UK
John Whittaker	BK Ülke Müdürü, Kendle International Inc, Crowthorne, UK
Anne Wiles	Genel Müdür BRI International Ltd, Battle, East Sussex, UK
Dennis Chanter	BRI International Ltd, Battle, East Sussex, BK

Önsöz

Pazara yeni bir ilacın sunulması birçok adımı içeren karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle ilaç sektöründe hekimler, eczacılar, biyologlar ve istatistik uzmanları dahil çok çeşitli branşlardan kişiler görev alır. Ne yazık ki, sektörün klinik araştırmalar için gerektirdiği deneyimlerin birçoğu geleneksel lisans programlarının içeriğinde yer almamakta ve dolayısıyla bunların "çalışma deneyimi" ile öğrenilmesi gerekmektedir. Dolayısıyla, söz konusu yeni yeterliliklerin elde edilmesine yardımcı olacak referans materyallere gereksinim olduğu yönünde bir algı söz konusudur.

Farmasötik tıp ve klinik ilaç araştırmalarıyla ilgili geleneksel tarzda birçok ders kitabı yayınlanmıştır. Ancak, klasik ders kitaplarından ziyade, klinik araştırmanın çok yönlü doğasını ele almaya yönelik sağlam bir çerçeve sunabilecek, uygulama odaklı bir el kitabı bakımından önemli bir gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

Bu düşünceden hareketle, eczacılık ve ilişkili sektörlerle yeni katılan ve klinik araştırma alanında bilgi edinmenin yanı sıra referans amaçlı kullanıma yönelik kaynak arayışında olanlar için kullanışlı olacağını umduğumuz *Klinik Araştırma El Kitabı'nı* geliştirmiş bulunuyoruz.

Sektördeki değişikliklerin ne kadar hızlı geliştiğini göz önünde bulundurarak, bu el kitabının düzenli güncellemeye imkan verecek şekilde sayfaları çıkartılıp takılabilen formatta olmasının daha uygun olacağı düşünülmüştür. Gerektiğinde yeni sayfalar yayıncılar tarafından sağlanacak ve bunların desteklenmesi amacıyla, klinik araştırma alanındaki taze veya uzmanlıkla ilgili hususlara ilişkin kısa otorite değerlendirmeleri de sunulacaktır.

Klinik Araştırma El Kitabı'na katkıda bulunan özverili yazarlarımıza teşekkürlerimizi sunar ve okuyucuların bu değerli gayretlerini takdir edeceğini ümit ederiz.

David Luscombe
Peter D Stonier

ÇEVİRİ EDITÖRÜNÜN ÖNSÖZÜ

İlaç geliştirilmesinde yetişmiş uzman gereksinimi ile ilgili insan kaynakları için ülkemizde Üniversitelerimizin Eczacılık Fakültelerinde değişik anabilim dallarında lisansüstü eğitim programlarında kendi konularında eleman yetiştirilmesine karşın bu konuda yetersizlikten hala söz edilmektedir. Özellikle bu konunun en önemli ayaklarından biri olan klinik araştırmalar konusunda ise Üniversitelerimizin hiç bir bölümünde hiç bir düzeyde uzun soluklu eğitim verilmemektedir.

Yaklaşık çeyrek asırdır ülkemiz klinik araştırmalarda önemli adımlar atmış olmasına rağmen bu konudaki eğitim gereksinimi sadece kurslar ile karşılanmaya çalışılmakta ve buna ek olarak Klinik Araştırmalar Derneği'nin büyük özveriler ile basımını gerçekleştirdiği birkaç kitap buna destek olmaya çalışmaktadır.

İlaç geliştirilmesinin bir bilgi birikimi ve deneyim gerektirmesinin yanında bu konuda bir kültürün oluşmasına da gereksinim duyulması gerçeği kaçınılmazdır. Bunların gerçekleşmesi uygulama yanında teorik bilginin de bunu desteklemesi ile olasıdır.

Nitekim bu eksiklik bazı ülkelerde en üst akademik düzeyde giderilmeye çalışılırken bazı ülkelerde ise sivil toplum kuruluşlarının gayretleri ile bu konu çözümlenmeye çalışılmaktadır.

Bu çerçevede bütün dünyada geçerli mevzuatı ve uygulamaları olabildiğince anlaşılır bir dille anlatan elinizdeki bu Klinik Araştırma El Kitabı'nın da katkı sağlayacağını öngörerek bu kitabın tercümesini ülkemize kazandırmaya karar verdik.

Bu El Kitabı gerek yeni başlayanlar gerekse uygulayıcı uzmanlar için de klinik araştırmalar konusunda ayrıntılı bilgiler içermesinin yanında içerdiği her konunun kendi konusunda bazen eğitim veren ve fakat özellikle uygulamalara katılan uzmanlar tarafından yazılmış olması ile de dikkati çekmektedir. Bu yönüyle el altında tutulan ve sürekli başvuru olan bir kitap olacağı öngörülmüştür.

Bu tercüme kararının alınmasında Doç. Dr. Barbaros Durgun ve Burak Marmaralı'nın teşvikleri ile özellikle Durgun'un yabancı dil yazışmalarındaki iletişim becerilerinden söz etmemek olası değildir, kendilerine şükranlarımı sunarım. Diğer taraftan bu konuda bu girişimin finans kaynağına destek veren ilaç firmaları olarak alfabetik sıralama ile Abbott, Abbvie, Abdi İbrahim, Amgen, Astellas, Boehringer, Celgene, Pfizer, Koçak, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Roche ve Sanofi'ye öncelikle teşekkür ederim. Kitabın Yayınevi olan Euromed sorumlusu George Gorniak'ın yaptığımız görüşmelerdeki olumlu ve yardımsever yaklaşımını özellikle belirtmek isterim. Novitas Tercüme Bürosu çalışanlarının gözlediğim bilgi birikimi ve deneyimini özellikle dile getirmek isterim. Hem takvime uymaları hem de kusursuz sayılabilecek tercümeleri bu eserin sonuçlandırılmasında önemli katkısı olan unsurlardır. Kendilerine şükranlarımı sunarım. Bu projenin gerçekleşmesi için kapılarını açan, ciddiyet ve özverileri ile bütün gelişmeleri izleyen ve gerektiğinde uyarıcı çalışan Seren Ferik, Sekreter Kübra Ebru Taşkent ve Başkanı Prof. Dr. Hamdi Akan ile diğer yönetim kurulu üyeleri için Klinik Araştırmalar Derneği'ne de bilhassa teşekkür ederim. Kitabın basıma hazırlanması konusunda gerekli düzeltme ve düzenlemeleri yapan Argefar çalışanları sevgili Öğr. Gör. M. Ali Ege, Aygün Doğrul ve Zühal Öztürk'e de özverileri ve özenli çalışmaları ile Argefar'a sağladığı olanaklar için şükranlarımı sunarım.

Kitabın basımını gerçekleştiren Ege Üniversitesi Basımevi personeline de teşekkürlerimi sunarım.

Prof. Dr. Işık TUĞLULAR

11/Temmuz/2017

İÇİNDEKİLER

Katkı Verenler	iii
Önsöz	v
Çeviri Editörünün Önsözü.....	vii
1. İlaç Keşfi	
<i>Charles JR Hedgecock</i>	<i>1.1-26</i>
2. Yeni İlaçların Uluslararası Alanda Gelişiminin Planlanması	
<i>Michael Humphreys</i>	<i>2.1-24</i>
3. Farmakokinetik	
<i>Stephen I Ankier</i>	<i>3.1-20</i>
4. Birleşik Krallık ve Avrupa’ da İlaç Ruhsatlandırması	
<i>Janice Kirby-Smith.....</i>	<i>4.1-21</i>
5. ABD’de Ruhsatlandırma Süreçleri	
<i>Thomas L Pituk</i>	<i>5.1-21</i>
6. Japonya’da Düzenleyici Sistem	
<i>David Jefferys.....</i>	<i>6.1-14</i>
7. Klinik Araştırmaların Etik ve Yasal Görünümleri	
<i>Arundel McDougall, Camilla Hoffman ve Jo-Anne Powell</i>	<i>7.1-26</i>
8. İlaç Güvenliliğinin İzlenmesi	
<i>Ronald D Mann</i>	<i>8.1-33</i>
9. Çalışma Tasarımı	
<i>Alan Davies and John Whittaker.....</i>	<i>9.1-9</i>
10. Araştırmacının Seçimi	
<i>Jacqueline Karmel and Roy Shentall</i>	<i>10.1-12</i>
11. Klinik Araştırmalarda İzleme	
<i>Gareth Hayes</i>	<i>11.1-16</i>
12. İyi Klinik Araştırma Uygulamaları	
<i>David Talbot.....</i>	<i>12.1-20</i>
13. Standart Çalışma Yöntemleri	
<i>Pauline Arnott.....</i>	<i>13.1-9</i>
14. Klinik Araştırmalarda Tedarik	
<i>Sue Miles.....</i>	<i>14.1-10</i>
15. İstatistik	
<i>Anne Wiles and Dennis Chanter</i>	<i>15.1-31</i>

16. Kalite Güvencesi ve Klinik Araştırma	
<i>Rita Hattemer-Apostel</i>	16.1-32
17. Rapor Yazımı	
<i>Janet Gough</i>	17.1-11
18. Sağlık Hizmetlerinde Sosyoekonomik Unsurlar	
<i>M Sam Salek and Brian B Godman*</i>	
<i>Medicines Research Unit, University of Wales, BK ve</i>	
<i>*Upjohn Ltd, Crawley, West Sussex, BK</i>	18.1-48
19. Araştırmada Sahtecilik ve Kötü Davranış	
<i>Jane Barrett</i>	19.1-10
20. Klinik Araştırma Çalışmaları için Uygun Bütçeleme	
<i>David W Dalton</i>	20.1-12
İndeks	d.1-5

I

İlaç Keşfi

Charles JR Hedgecock PhD

Meira Life Science AB, Stockholm, İsveç

GİRİŞ

Bilimsel keşiflerin ve teknolojik gelişmelerin sürekli artan hızı, ilaç keşfi için en fazla fırsatın bulunduğu dönemde olduğumuz anlamına gelmektedir. Bu duruma paralel olarak artan geri ödeme kısıtlamaları ve rekabetle birlikte, ilaçların keşfi ve geliştirilmesiyle ilgili maliyetler de yükselmektedir. Büyük ilaç firmaları ölçek ekonomilerine ulaşmak ve bu tip ürün geliştirme maliyetlerini bilimsel, pazarlamaya yönelik ve finansal açılarından destekleyecek güçleri bir araya getirmek amacıyla birleşmektedir. Son on yılda başarı oranını sınırlayan adımların belirlenmesiyle, etkinliği ve ilaç keşiflerine ilişkin başarı oranlarını artırma çabaları teknoloji alanında büyük ilerlemeler kaydedilmesini sağlamıştır. İlaç sektöründe önümüzdeki on yıllık süre içinde kimlerin kazanacağını belirlemek bakımından, ilaç hedeflerinin seçimi ve yapılan keşiflerin pazara sürüldüğü etkinlik düzeyi günümüzde geçmişte hiç olmadığı kadar önem kazanmış durumdadır.

Burada sunulan derlemede küçük moleküllü ilaçlarla ilgili ilaç keşfetme sürecine ilişkin bir genel bakış sunulması, bazı sınırlılıkların yanı sıra ortaya çıkan yeni olasılıklar hakkında bilgi verilmesi, ayrıca büyük veya küçük ilaç firmalarının giderek daha fazla karşılaştıkları kısıtlamaların etkilerini en aza indirgerken bir yandan da etkililiklerini ve başarı şanslarını nasıl daha iyi duruma getirebilecekleri konusunda bilgi sunulması amaçlanmıştır.

Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler ve olasılıklar ilaç keşfinde devrim niteliğindeki yaklaşımların temelini oluşturmuştur. Tesadüfi keşiflerden yararlanılan dönemlerden itibaren sınırlı sayıda reseptör ve enzim sınıflarının terapötik açıdan kullanışlı modüllerine yönelik arayışın devam ettiği süre boyunca, moleküler biyoloji hastalık mekanizmalarının yakından incelenmesine ve biyolojik süreçlerdeki önemli aşamaların seçici olarak kontrol edilmesine olanak tanımıştır. Günümüzde araştırmacılar bilimsel açıdan teyit edilebilen sorular sorma ve bunların aydınlatılması için gereken araçları geliştirme olanağını elde etmiş durumdadır. Bu tip bir yaklaşım yalnızca hastalık süreçlerinin çok daha hızlı anlaşılmasına katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda advers etkileri azaltarak daha kesin sonuçlu tedavi edici girişim olasılığını da arttırmaktadır.

İnsan genomu sekansının belirlenmesi, ilaç girişimine ilişkin olası tedavi edilebilecek hedeflerin sayısını büyük ölçüde arttırmış ve yeni bir bilim olarak farmakogenomik bilim dalının ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır. İnsan farmakogenomiği, toplumdaki genomun içerdiği değişkenlerle ilgili çalışmaları ifade etmekte ve her bir ilacın yararlı olacağı hasta topluluğunun yalnızca özgül alt kümelerinin tedavisi için hedeflenmesine olanak verme olasılığı anlamına gelmektedir. Bu yaklaşımın tedavi başarısızlıklarının veya advers ilaç reaksiyonlarının sayısını azaltması beklenmektedir. Ancak, kişiye özgü gen ürünü ekspresyon düzeylerindeki değişkenler, mutasyon örnekleri, sinyal yanıtları ve sistemler arasındaki etkileşimler gibi etkenlerden ötürü, durumun başlangıçta öngörülenden çok daha karmaşık olduğu ortaya çıkmıştır. Bu durumun anlaşılması fenotip (görünüm) ile ilgili veya altta yatan DNA sekansındaki değişiklikler dışındaki mekanizmaların neden olduğu gen ekspresyonu değişikliklerini ve farklarını konu alan epigenetik çalışmalarının hızla ilerlemesine yol açmıştır¹.

GENOMİK VE YENİ HEDEFLERİN KEŞFİ

İnsan genomuna ilişkin bilgiler, günümüzde ilaç keşfetme sürecini önemli ölçüde etkilemiş durumdadır. İnsan genomunda, önceden tahmin edilen gen sayısından çok daha düşük sayıda, 20-25 bin gen olduğu ortaya çıkmıştır^{2,3}. Sekans ve özellik motiflerinin bilinen hedef ailelerle karşılaştırılmasıyla birçok yeni hedef belirlenmiştir. Yaklaşık 3 bin ila 10 bin kadar hedefin küçük molekülle ilaç hedefi olacağı öngörülmüş, bazı öngörülerin ise bu sayının çok altında kaldığı ortaya çıkmıştır⁴. Şimdiye kadar bunlar arasından ancak yaklaşık 800'ü ilaç hedefi olarak kullanılmıştır⁵. Sorun artık hedef bulmakla ilgili değil, hem terapötik önem hem de pazarlanabilecek bir ilaç olarak geliştirme fizibilitesi açısından en iyi hedeflerin belirlenmesiyle ilgilidir. Hedef doğrulanması olarak adlandırılan model sisteminde belirli bir hedefin etkinliğini önleme veya artırma ile ilgili tedavi edici olasılığı ortaya konmasına yardımcı olmak amacıyla birçok süreç geliştirilmiştir. Giderek daha fazla üzerinde durulan konu, bu durumun belirli bir hasta topluluğunda beklenen yanıtla nasıl bir ilişki sergilediğidir. Bu durum, ilaç sektörünün günümüzde karşı karşıya olduğu başlıca zorluklardan biridir. Önemli hedefleri belirleme, terapötik uygulamayı ortaya koyma, güçlü bir patent koruması elde etme ve tüm bunları mümkün olduğunca kısa süre içinde gerçekleştirme konusunda yoğun bir rekabet söz konusudur.

İlaç hedeflerini belirleme stratejileri arasında genlerin (cDNA veya mRNA) ya da proteinlerin (2D-PAGE) hastalardaki ve sağlıklı bireylerdeki veya hastalıkla ilişkili bir uyarının varlığı ve yokluğu durumundaki diferansiyel ekspresyonlarının incelenmesi yer almaktadır. Ancak bu yaklaşım, hastalığın temel nedeni ile sekonder etkileri ayırt etme konusunda başarılı değildir. Mekanizma temelli yaklaşımlar arasında antisens⁶ ve belirli bir mRNA fonksiyonunun ribozimle indüklenen inhibisyonu yer almaktadır⁷. Farelerde gen çıkarma (knock-out) ve aşırı ekspresyon yöntemleri de belirli bir hedefle hastalığın ilişkisini ortaya koyabilmektedir. Hayvanlar üzerindeki etki, geçerli olduğu durumlarda "fenotip" olarak adlandırılmaktadır; ancak, dengeleyici mekanizmalar ya da hedef etkileşimlerinin tam olarak anlaşılabilmesi nedeniyle fenotiplerin öngörülmesi her zaman mümkün olmayabilir.

Transgenik hayvanlarda gen kaybının ve ekspresyonunun zamansal-mekansal kontrolü, transgenik teknolojinin kullanımı alanında devrim yaratmıştır.⁸

Ligand-protein ya da protein-protein etkileşimlerinin tanımlanmasında kullanılan bir diğer yöntem de ikili hibrit maya sistemidir. Örneğin bu sistem, MMP2'nin alt alanı yem olarak kullanılarak monosit kemoatraktan protein-3'ün (MCP3) matriks metalloproteinaz-2 (MMP2) substratı olarak belirlenmesinde kullanılmıştır⁹.

Hüresel dağılım da tedavi edici uygulama bakımından bilgi verebilir ve sınırlı bir ekspresyon paterni, daha özgül ilaç girişimlerine ilişkin fizibiliteye işaret edecektir. Bilinen ilaç hedeflerinde homolojinin belirlenmesi, taramanın daha hızlı yapılmasına ve küçük molekülle modülatörlerin belirlenmesine olanak vermektedir. Biyolojik peptidler ile ve küçük moleküllerin yer aldığı geniş bir koleksiyon karşısındaki afinite seçimi kullanılarak pek çok reseptörün doğal ligandları belirlenmiştir.¹⁰ Büyük oranda yatırım yapılsa dahi bu süreç çok yavaş ilerlemektedir. Daha yakın zamanda ortaya çıkan yaklaşımlardan biri olan kimyasal doğrulama ile ilgili örnekler arasında, yapısal açıdan aktifleşmiş reseptörler elde etmek için mutasyonlu reseptörlerin kullanıldığı G proteini kenetli reseptörler (GPCR'ler) yer almaktadır. Bu yaklaşım, küçük molekülle modülatörlerin taranmasında kullanılarak hedefin doğrulanmasına yardımcı olabilir. Yetim GPCR'ler, çok hızlı yüksek hacimli taramalar için kullanılabilen haberci gen gibi okumalarla birlikte kullanılabilir. Bir başka yöntem de küçük görsel indikatör moleküllerinin yetim bir proteinle birleştirilmesini içermektedir. Bağlayıcı bir ligandın varlığı, proteinin sertliğini arttırarak indikatör molekülün protein katmanlarına girmesini engelleyecektir. Bu sistem, bağlayıcılar için farklı bileşik koleksiyonlarının taranmasında kullanılabilir.

İnsan genomunun yayınlanmasından bu yana, her bir nükleotid polimorfizminin belirlenmesi (ürün proteinlerinde ekspresyon varyasyonlarının ya da amino asit mutasyonlarının gerçekleşmesine neden olabilen) ve hastalıklarla ilişki kurulmasına odaklanan kapsamlı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Ancak pek çok durumda hastalıkla çok zayıf ilişkiler belirlenmiş, eksprese edilen protein düzeylerindeki ve etkinliklerindeki değişkenliklerin öngörülenin çok üstünde olduğu anlaşılmıştır. Yakın zamanda, insanlarda yaygın görülen hastalıklarla ilgili genlerin belirlenmesi için genom boyu ilişkilendirme (GWA) çalışmaları kullanılarak başarı elde edildiği bildirilmektedir. Wellcome Trust Consortium tarafından gerçekleştirilen ilk geniş ölçekli çalışmayla koroner kalp hastalığı, diyabet, romatoid artrit, Chron hastalığı, bipolar bozukluk ve hipertansiyona yönelik bilinen ilişkilerle birlikte yeni ilişkiler belirlenmiştir.¹¹ Gelişen teknoloji, daha büyük topluluk çalışmalarıyla daha nadir varyantların belirlenmesini sağlayacaktır.¹²

YENİ BİR İLAÇ GELİŞTİRME PROJESİNİN TANIMLANMASI

Proje, bilimsel açıdan ne kadar ilgi çekici olsa da modern araştırmaların maliyeti ve araştırma çalışmalarının bu konuya odaklanmasının gerekmesi nedeniyle ilgili kaynaklar ayrılmadan önce zorlu pragmatik kararlar verilmesi gerekmektedir. Yeni bir keşfe ya da potansiyele harcanan zaman ve çaba, terapötik endikasyonun önemine bağlıdır. Mevcut ilaçlar halihazırda sorunu yeterli şekilde tedavi ediyor mu? Pazar, öngörülen geliştirme maliyetini telafi edebilecek büyüklükte mi? İleri sürülen fikir yeni bir fikir mi? Bu endikasyona yönelik yeni bir ilaç üretmenin daha iyi/daha kolay yöntemleri var mı? Programın ilerlemesinin yeterli şekilde değerlendirilebilmesi için terapötik alan konusunda yeterli bilgi mevcut mu? Bu araştırma alanı, şirketin dahil olmak istediği bir alan mı? Ne gibi kaynaklara ihtiyaç duyulacak? Yeni uzman becerilerine ya da tesislere ihtiyaç olacak mı? Başarı ihtimali ne durumda? Ne tür bir rekabet söz konusu? Bu alanda bir projeye başlamak için çok geç/erken mi? Şirket bu alanda ilaç geliştirme ve pazarlama kapasitesine sahip mi?

BİLİNMEYEN BİR ETKİ MEKANİZMASINA SAHİP OLASILIKLAR

Programlar genellikle doğal bir ürünün terapötik endikasyonunun veya sentetik bir bileşenin farklı bir endikasyon için hayvan modelleri ya da insanlar üzerinde test edilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Genellikle, etki mekanizmasının ayrıntıları ve ilgili biyolojik etkileşimler konusunda sınırlı bilgiler bulunmaktadır. Hedefin belirsiz kalması ya da sıklıkla yaşandığı üzere birden fazla etkileşim içermesine bağlı olarak, bu tür programlarda ilacın optimize edilmesi konusunda önemli sorunlar yaşanması nedeniyle bu yeni proje kaynağı çekiciliğini yitirmiştir. Ancak pazardaki pek çok ilacın, daha önce düşünüldüğünden daha az seçici olduğunun anlaşılması nedeniyle bu eğilim tekrar incelenmeye başlamıştır. Kanser tedavisini hedefleyen kinaz inhibitörleri ya da bazı MSS endikasyonlarında çoklu etkileşimler yaygın bir şekilde görülmektedir, hatta bu durum tercih edilir bir duruma gelmiştir. Bu nedenle, günümüzde bu tür programların oluşturulmasından önce etki mekanizmasının netleştirilmesi öncelik kazanmıştır.

OLASI DOĞAL ÜRÜNLER

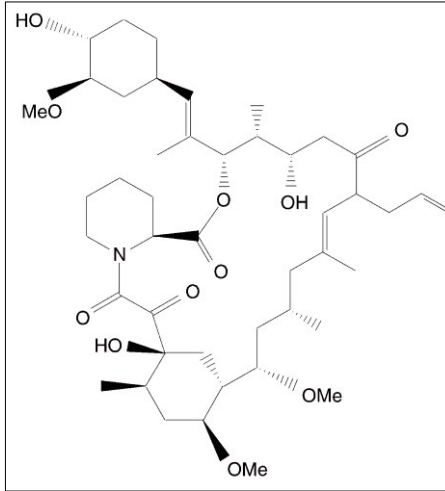
Doğal ürünler geçmişte etik ilaç pazarına çok büyük katkılarda bulunmuştur. Bitkilerden izole edilen bileşenler, yıllar boyunca etik ilaç pazarının dayanak noktası işlevini görmüş ve reçeteli ilaçların yaklaşık %25'inin bitkisel kaynaklardan elde edildiği kaydedilmiştir. 250.000'i aşkın bitki türü olduğu ve bunların büyük bir çoğunluğunun tıbbi kimyagerler tarafından yeterince incelenmediği düşünüldüğünde, farmakolojik açıdan aktif yeni prensiplerin bulunma olasılığı son derece yüksektir.

Bunun nedeni, kısmen doğal ürün araştırma teknolojilerinin modern ve yüksek hacimli ilaç keşif çalışmalarına uygun olmamasıdır; öte yandan, Üçüncü Dünya'nın ve küresel

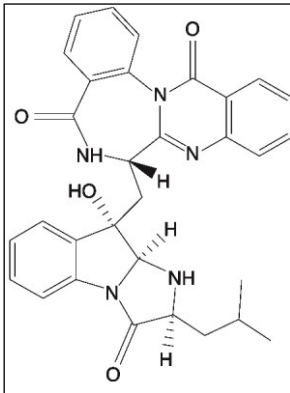
biyoçeşitliliğin korunmasına yönelik endişeler de söz konusudur. Doğal ürün ilaç geliştirme alanındaki yeni eğilimler ve gelişimler incelenmiştir.^{13,14}

Mikrobik metabolitler geçmişte penisilin, sefalosporinler ve aminoglikozidler gibi önemli antibiyotiklerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Yakın zamanda test teknikleri alanında kaydedilen gelişmeler, çeşitli terapötik alanlarda yeni olanakların ortaya çıkmasını sağlamıştır. Potent seçici immünosupresan FK-506 (**Şekil 1**)¹⁵, yeni bir non-peptid kolesistokinin antagonisti serisinin keşfedilmesini sağlayan asperlisin (**Şekil 2**)¹⁶ ve serum kolesterol düzeylerini düşüren mikrobiyal metabolit mevinolin (**Şekil 3**)¹⁷ bu tip olasılıklara örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca deniz, böcek ve hayvan kaynaklarını kullanmaya yönelik çeşitli uzman şirketler kurulmuştur. Toksinlerin ve zehirlerin merkezi sinir sistemi üzerine etki eden güçlü yeni bileşenler açısından bir kaynak oluşturduğu kanıtlanmıştır.¹⁸

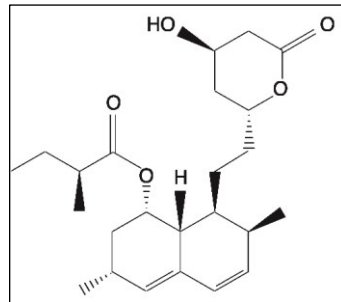
Pek çok doğal ürünün karmaşık yapısı, doğal kaynaklarda genellikle az miktarda bulunmaları ve yüksek oranda sentezleme veya analog oluşturma konusundaki zorluklar nedeniyle doğal ürünler artık olanakların başlıca kaynağı olarak değerlendirilmemektedir. Neyse ki, teknolojik gelişmeler sayesinde modern kütle spektroskopisi ve NMR gibi teknikler kullanılarak, son derece karmaşık moleküllerde dahi eksiksiz bir yapısal belirleme için gereken saf etkin madde miktarının geçmişe kıyasla çok daha düşük düzeylere indirilmesi olası olmuştur.



Şekil 1: FK-506.



Şekil 2: Asperlisin

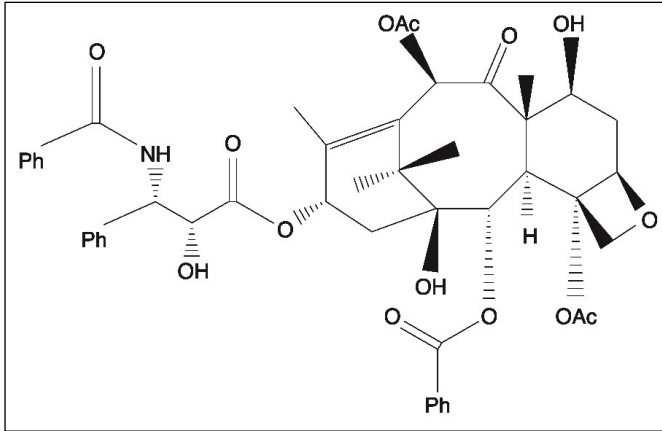


Şekil 3: Mevinolin

Yeterli oranda materyal bulunduğu ve bileşenin kristale indirgenebildiği durumlarda, molekülün mutlak konfigürasyonunu elde edebilmek için X ışını kristal yapısı halen yeğlenen yaklaşımdır. Seçenek olarak total sentez, türevlerin hazırlanması ya da bozunma çalışmaları da yapılabilmektedir.

Yakın zamandaki eğilim, bitkilerin ve mikroorganizma metabolitlerinin daha sistematik bir şekilde incelenmesi, tüm majör bileşenlerin izole edilmesi ve tanımlanması yönündedir. Önemli terapötik ürünlerin yüksek sayıda üretilmesi için bitkinin genetik manipülasyonu ile mikrobiyal sistemlerden yararlanılmaktadır. Ara enzimlere özgül mutasyonların eklenmesi ve rapamisin gibi ürünlerde doğal ürünlerin yeni analoglarının sentezlenmesinin sağlanması için belirli önemli mikrobiyal sınıflarda sentetik kaskad ile ilgili bilgilerden yararlanılmıştır.¹⁹

Önemli bir anti-kanser ajanı olan taksolün geliştirilmesi (**Şekil 4**), karmaşık doğal ürünlerin olası ilaç olarak geliştirilmesinde karşılaşılan bazı zorlukların ortaya konması açısından faydalı bir örnektir.²⁰ Yapısı ilk olarak 1971'de bildirilen taksol, Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından finanse edilen bir programda Pasifik porsuk ağacı *Taxus brevifolia*²¹ kabuğunun bileşeni olarak bulunmuştur. Ağacın yavaş gelişimi ve her bir ağaç kabuğunda düşük miktarda taksol bulunması (1 g saf taksolden az) nedeniyle anti-tümör özelliklerinin araştırılmasına yönelik kapsamlı programda gecikmeler yaşanmıştır. Ayrıca taksolün yapısının karmaşıklığı, senteze fazla uygun olmadığı anlamına gelmiştir. On yılı aşkın bir süre boyunca taksol üzerine odaklanan yoğun sentezleme çalışmaları, 1994 yılında taksolün ilk kez tam olarak sentezlenmesiyle sonuçlanmıştır.^{22,23} İyileştirilmiş etkinliğe sahip yarı sentetik analogların üretilmesi için, yenilenebilir ve kullanışlı bir kaynak olduğu anlaşılan porsuk ağacı iğneleri ile benzer yapılara sahip diğer porsuk ağacı türleri kullanılmıştır.²⁴



Şekil 4: Taksol.

Yeterli miktarda saf bileşen elde edildiğinde, saf aktif bileşenin biyolojik profilinin belirlenmesi amacıyla biyolojik etkilerin belirlenmesinde çeşitli *in vitro* ve *in vivo* taramalar gerçekleştirilmektedir. Bileşen pek çok farklı yolda etki gösterebileceğinden, genellikle istenen ve istenmeyen etkiler bir arada elde edilmektedir. İstenen özelliklerin artırılması ve istenmeyen özelliklerin azaltılması veya tercihen ortadan kaldırılması amacıyla molekülde sistematik değişikliklerin yapılacağı çeşitli analogların hazırlanması gerekmektedir. İlerleyen dönemdeki hedefler gereksiz asimmetrik merkezlerin ortadan kaldırılması, bileşenin aktivitesine hiçbir katkısı bulunmayan gereksiz molekül parçalarının çıkarılarak genel yapının basitleştirilmesi ve bu esnada mevcut *in vivo* tedavi edici etkinliğin korunması veya artırılması olabilir.

Etki mekanizmasının bilinmediği durumlarda bileşenin sistematik analizinin yapılması ve potansiyelinin artırılması son derece plansız ve öngörülemez bir süreçtir. Bir hücre veya

organizmanın tamamıyla etkileşim durumu, yarışmalı bağlanmayla veya bir reseptör ya da enzimin inhibisyonuyla kıyaslandığında bir bileşen serisinin etkinliğinin derecelendirilmesi açısından çok daha karmaşık bir sistemdir. Etkinlikteki artış veya azalma, etki mekanizmasıyla doğrudan bağlantılı mıdır yoksa diğer reseptörlerle etkileşim, biyoyararlanım (etki alanına erişim kabiliyeti) ile ilgili değişiklikler, stabilite ya da diğer olasılıklardan mı kaynaklanmaktadır?

Olası etkenin kendisinin ya da daha etkili bir türevinin, yalnızca hedef molekülün seçici bir şekilde izole edilmesine yönelik bir araç olarak kullanılması mümkündür. Bu yaklaşıma "afinite kromatografisi" adı verilmektedir. Bu yöntemde bağlayıcı bir grup, biyolojik etkinliği önemli oranda etkilemeyecek pozisyondaki bir liganda bağlanmakta, buradan da güçlü bir desteğe bağlanması sağlanmaktadır.

Söz konusu yöntemde hedef hücrelerin oluşturduğu bir homojenat kolondan geçirilerek liganda bağlanan tüm materyallerin korunması ilkesinden yararlanılmaktadır. Bu yaklaşımın gücüne yönelik son derece açık bir örnek, potent seçici immünoşüpresan FK-506 reseptörünün izolasyonudur (**Şekil 1**).²⁵ Ancak deneysel komplikasyonlar, bu yöntemin yaygın bir şekilde benimsenmesini sınırlamıştır. Bununla birlikte, yüzey plazmon rezonansının kullanıldığı benzer bir yaklaşımın daha yaygın bir uygulama haline geldiği görülmektedir (ilerleyen bölümlerde bu konuya değinilecektir). Yakın zamanda, kantitatif kütle spektrometresi temelli proteomik ile afinite kromatografisi kombinasyonu için işaretli proteinin kullanıldığı bir gelişme bildirilmiştir.²⁶

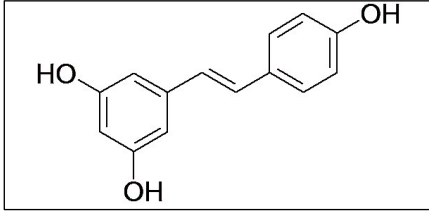
Açık bir etki mekanizması olmadığında, kapsamlı biyolojik ve yapısal etkinlik araştırmalarına rağmen birbirinden ayrılamayan çok çeşitli etkiler olsa dahi, güçlü bulunması olasılığı yüksektir. Yüksek potense sahip olası etkenler genellikle çok daha seçicidir çünkü bunların hedef ile daha olumlu etkileşimleri vardır ve bu durum, başka bir hedefte olumsuz etkileşim ortaya çıkması olasılığını arttırmaktadır.

Daha önce ele alınan yorumlara rağmen, yeni olası ilaç etkenlerinin bulunabilmesi için doğal ürünlere yönelik kapsamlı taramalar yapılmakta ve geleneksel tedavilerin araştırılmasına yönelik yoğun çalışmalar yürütülmektedir. Bu yaklaşımın önemli ve vurgulanması gereken olumlu yanlarından biri de yeni, keşfedilmemiş biyolojik yollarla etki gösteren ve hem araştırma hem de tedavi alanında yepyeni alanlar açabilecek terapötiklerin bulunması olasılığıdır.²⁷ Bu konuda yakın zamanda başarıyla sonuçlanmış çalışmalardan biri, resveratrol (**Şekil 5**) için hastalıkla ilişkili birden fazla hedefin belirlenmiş olmasıdır.²⁸ Kırmızı şarapta bulunan bir bileşen olan resveratrolün anti-inflamatuvar²⁸ özellikleri tarih boyunca bilinmiş olup, çeşitli klinik endikasyonları araştırılmaktadır. Artemisininin etki mekanizmasından geliştirilen anti-malaryal ilaçlar (**Şekil 6**)²⁹. Bir diğer örnek de ilgi çekici anti-inflamatuvar özellikler gösteren kurkumindir³⁰ (**Şekil 7**).

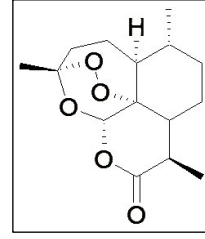
HEDEF İLE İLGİLİ DÜŞÜNCELER

Klasik tarama genellikle belirli bir hedef için ligand ile test edilen bileşen arasında yarışmalı bağ oluşturarak gerçekleştirilmektedir. Bileşenin çeşitli konsantrasyonlarında hedefe bağlanan ligand miktarı ölçülerek test bileşeninin afinite ölçümü elde edilmektedir.³¹ Seçenek olarak, hücre testinde Ca^{2+} salınımı gibi bir işlevsel okuma yapılması ya da örneğin haberci gen yaklaşımında olduğu gibi, hedef aktivasyonuna yönelik görsel okumanın belirlenmesi de olasıdır.

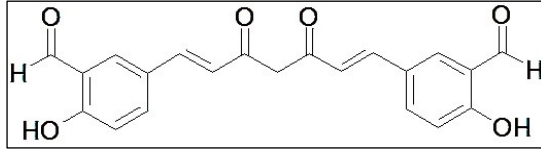
Hedefleri hazır duruma getirmek için pek çok farklı yöntem vardır ve bunların her birinin güçlü ve zayıf yönleri söz konusudur. Örneğin tarama alanında yüksek düzeyde hedef GPCR reseptörü ekspresyonu gösteren doku preparatları sıklıkla kullanılmaktadır ve yüksek hacim elde edilmesini sağlayan yöntemler geliştirilmiştir. Dokularda normalde yüksek sayıda ilişkisiz reseptör bulunması ve bunların yapılan testi etkilemesi nedeniyle bu sorunu çözmek için pek çok yeni teknik geliştirilmiştir.



Şekil 5: Resveratrol



Şekil 6: Artemisinin



Şekil 7: Kurkumin

Bazı durumlarda çözünebilir hale getirme ve saflaştırma yoluyla saf işlevsel izole reseptörler elde edilebilmektedir ancak türetilen yapı/aktivite ilişkilerinin doğrulayıcı kanıt olmadan yorumlanmaması konusuna dikkat edilmelidir çünkü çözülebilir protein, örneğin membrana bağlı reseptörlerde ya da normal fizyolojik koşullarda çoklu protein kompleksi oluşturan enzimlerdeki durumu gerçek olarak yansıtmayabilir.

Normalde hedef reseptör ekspresyonu göstermeyen hücreler, moleküler biyolojik tekniklerle reseptör ekspresyonu göstermeleri için indüklenebilir. Strosberg grubu³², ekspresyon sistemi olarak hayvan hücresi yerine *E. coli* kullanılmasının öncülüğünü yapmıştır. İnsan dokularındaki reseptör genlerin kopyalanması ve bunlar için vekil hayvan, bakteri, maya ya da böcek hücrelerinde³³ ekspresyon sağlanması düşük maliyet, arka plan müdahalesinin az olması, minör düzeyde insan reseptör alt türleri ekspresyonu görülmesi ve büyük ölçekli taramalarda uygulama kolaylığı gibi çeşitli avantajlar sunmaktadır.³⁴ Elde edilen sonucun uygunluğunun belirlenmesi için yukarıda bahsedilen tüm sistemlerde olduğu gibi tüm reseptör sistemlerinin de kapsamlı çalışmalardan geçmesi gerekmektedir. Rekombinant reseptörün doğal reseptör gibi davranabilmesi için gerekli hücre içi kofaktörlerin sağlanması amacıyla farklı hücre sistemlerinin denenmesi gerekebilmektedir. Glikozilasyonun ya da proteindeki diğer sekonder modifikasyonların bağlanma afinitesi açısından önemli olduğu durumlarda işlevsel olmayan proteinler elde edilebilir (bazı adezyon ve sitokin reseptörlerinde olduğu gibi). Böyle durumlarda üst sınıfların ekspresyon sistemlerinin kullanılması gerekmektedir.

Günümüzdeki ilaç keşif projelerinin büyük bir kısmı belirli bir hastalıkta, dokuda ya da sinyal transdüksiyon yolağında önemli bir rol oynayan özgül hedeflere yönelik agonistlerin/güçlendiricilerin ya da antagonistlerin/engelleycilerin belirlenmesine dayanmaktadır. Bu yaklaşıma mekanizma temelli yaklaşım adı verilmektedir. İnsan genomunun açıklanmasıyla pek çok yeni terapötik hedef belirlenmiş ve bu çalışmaların hızı, terapötik hedeflerin yapılarını belirlemek için gerekli olan süreye kıyasla çok daha hızlı bir şekilde ilerlemiştir. Gittikçe artan sayıda reseptör ve enzim izotopunun (farklı hücre dağılımları sergileyebilen bağlantılı proteinler) tanınması sayesinde daha az yan etkiye sahip seçici agonistlerin ya da ilaç olarak antagonistlerin keşfedilmesi olasılığı tıbbi kimyagerler arasında yeni bir önem kazanmıştır.

Basit reseptör bağlanma testleri, bileşenin agonist olarak mı (doğal ligandı taklit eden analog) yoksa antagonist (kendisi herhangi bir biyolojik aktivite göstermeden doğal ligandın aktivitesini bloke eden analog) olarak mı hareket ettiğini açıkça ortaya koymamaktadır. İzole dokunun ya da hücrenin ölçülebilir bir işlevsel yanıt verdiği

durumlarda (belirlenebilir bir ürünün salınımı, elektriksel iletkenlikte değişiklik ya da test bileşeninin eklenmesine tepki olarak dokunun küçülmesi gibi) işlevsel bir test gereklidir. Agonist analogları, bilinen bir standardın sabit dozuyla karşılaştırma yapılarak ya da seçenek olarak antagonist kullanıldığı durumlarda bilinen standardın sabit dozunun etkilerinin inhibisyonuna göre derecelendirilmektedir. Agonistler/antagonistler doğal ligand ile doğrudan yarışmayla veya normalde proteinin doğal ligand ile aktivasyonunu engelleyen veya arttıran konformasyonel bir değişikliğe neden olan uzaktaki bir alan (allosterik modülasyon) üzerinden etki gösterebilmektedir. Ayrıca önceden antagonist olduğu düşünülen pek çok iyon kanallı ve G proteini kenetli reseptörün (GPCR'ler) ters agonist aktivitelerinin önemi de gittikçe daha fazla kabul görmektedir. Bu tür reseptörlerin pek çoğunda yapısal etkinlik (ligand olmadığında düşük aktivite gösterme özelliği) bulunmaktadır. Ters agonistler, bu kalan aktiviteyi bloke etmekte, benzodiazepin örneğinde olduğu gibi reseptörlerde agonistlerin etkisinin aksi yönde bir etki oluşturmaktadır (antikonvülsan aktivite yerine konvülsan etkinlik gibi).

Bağlanma testleri tıbbi kimyagerler için son derece etkili bir araçtır ve daha potent, seçici moleküllerin sistematik olarak araştırılmasında kullanılabilir. Diğer değişkenlerin aynı kaldığı durumlarda hedef afinitesi, bileşenin potensiyelle doğrudan ilişkilidir. Reseptörde afinite oranının yüksek olması, istenen etkiyi oluşturmak için gereken bileşen dozunu azalttığından ve çoğu durumda hedefin seçiciliğini artırma yoluyla istenmeyen yan etki riskini azalttığından tercih edilen bir durumdur. Daha karmaşık bir bileşende bu durum, tek bir dozun üretim maliyeti üzerinde de önemli bir etkiye sahip olacaktır.

Ancak klinik bir aday elde edilebilmesi için potensin genellikle uygun klinik öncesi özelliklerle değiştirilmesi gerekebilecektir. Daha önce bahsedildiği gibi; işlevsel testler, test bileşeninin (agonist/antagonist/ters agonist özellikler) etkinliğinin belirlenmesi açısından önem taşır. Bu analizler aynı zamanda hedefin intraselüler olması durumunda ilaç geçirgenliği, test sisteminde mevcut olan enzimlerin metabolik stabilitesi ve mevcut diğer reseptörlerle çapraz reaksiyon gibi konularda da önemli bilgi sağlamaktadır.

Bileşenlerin, istenmeyen yan etkilerden sorumlu olanlar da dahil olmak üzere yakın ilişkili enzimler ya da reseptörlerle kıyaslanarak test edilmesi sayesinde, istenen hedefe yönelik analog tasarımı optimize edilebilmektedir. Elde edilen bilgiler birikerek bir veritabanı oluşturmakta, bu veritabanı kullanılarak reseptör ya da enzim için "farmakofor modeli" adı verilen aktif bölge gerekliliklerinin bir "tablosu" oluşturulmaktadır.

YÜKSEK ÇIKTILI TARAMA

Doksanlı yılların başından bu yana, küçük moleküllü ilaç keşfi projelerinde başlangıç noktalarının belirlenmesi amacıyla ilaç hedefinin şirket elindeki bileşenlerinden biriyle kıyaslanarak taranması, gittikçe artan oranda tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Pek çok ilaç şirketi, bu süre zarfında yüz binlerce, hatta milyonlarca bileşenden oluşan kapsamlı merkezi koleksiyonlar oluşturmuştur. Tarama teknolojisindeki hızlı ilerlemeler sayesinde, günümüzde bir hedefin tüm koleksiyonla kıyaslanarak taranması birkaç haftada gerçekleştirilebilmektedir. Türler arasında ilgili bağlanma bölgeleri veya downstream (aşağı doğru) sinyal iletim yollarının birleştiği alanlar bakımından sıklıkla kritik farklılıklar bulunması nedeniyle neredeyse istisnasız olarak insan hedef sekansları kullanılmaktadır. Daha önceleri tarama için insan dışı hedef sekansların kullanılması, klinik alanda pek çok büyük başarısızlığa neden olmuştur.³⁵

Son 10-15 yılda çoğu şirkette, her bir şirketin özellikle ilgi gösterdiği temel reseptör hedeflere yönelik tarama tesislerinin merkezileştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Söz konusu merkezileştirme yaklaşımı ile otomasyonun verimli bir şekilde kullanılması ve modern bilgisayarların veri toplama ve işleme için gereken etkili hesaplama özellikleri, çok büyük miktarlardaki bileşiklerle çalışmasını ve dozlama yapılmasını kolaylaştırmaktadır.

Başarılı bir test programıyla ilgili en önemli noktalardan biri uygun test geliştirilmesi ile reseptör taramasına ilişkin doğruluk ve kesinliğinin anlaşılması olduğundan, merkezileştirmenin önemli özelliklerinden biri de büyük ölçekli tarama konusunda merkezi uzmanlık oluşturulmasıdır. Bu tür merkezi tesisler, tekrar eden pek çok işlemin otomatikleştirilmesi ve gerekli olan yüksek oranda tekrarlanabilirliğin sağlanması amacıyla üst düzey teknoloji ve robot biliminin gelişimine önyak olmuştur.

Taramaya yönelik örneklerin her biri tartılıp çözelti bulunan plakalara aktarılmakta, anında taramaya hazır bir şekilde düşük sıcaklıkta saklanmaktadır. Plaka formatları 96 kuyucuktan 384 kuyucuğa, uygun olduğu durumlarda 1.536 ve üstüne çıkabilmektedir.

Bu minyatürleştirme yaklaşımı bileşiği, proteini ve pahalı reaktifleri korumakta ancak yüksek yoğunluklu formatlarda başarılı taramaların gerçekleştirilebilmesi için yüksek oranda geliştirme çalışması gerekmektedir.³⁶ Daha önceden yarışmalı bağlanma/engelleme testlerini temel alan toplu tarama teknolojisi yerini daha karmaşık ancak fizyolojik olarak daha değerli işlevsel testlere bırakmıştır. Testlere yönelik radyoaktif işaretli ligandların yerine ışık, renk veya floresan gibi spektroskopik belirleme özelliklerinin kullanıldığı, tehlikeli olmayan, miktar belirlemeyi mümkün kılan testler kullanılmaktadır. Sintilasyon proksimite testinde olduğu gibi homojen testler geliştirilebildiği için, floresans özellikle popülerlik kazanmıştır. Bu test tekniğinde antikor veya reseptörlerle kaplanan floromikrosferler kullanılmakta, böylece klasik radyoimmünoassaylerde görülen bağlı ligandan ayrılma sorunu ortadan kalkmaktadır.³⁷ Farklı test teknolojilerinin göreceli başarıları, yakın zamanda karşılaştırılmıştır.³⁸

Bağlanma testleri yalnızca bir bileşiğin hedefle afinitesinin ölçümünü verdiği ancak bileşiğin agonist mi, antagonist mi yoksa ters agonist mi olduğunu göstermediği için ve hücre sistemi fizyolojik açıdan daha önemli olduğundan, günümüzde birincil taramalarda rutin olarak yüksek çıktılı işlevsel testler kullanılmaktadır. Ancak SAR çalışmaları uygulandığında bağlanma testleri de tıbbi kimyagerler için önem taşımaktadır. Doksanlı yıllarda klonlanmış bir reseptörün uygun sinyal iletimiyle ve haberci gen sistemiyle hücre içinde eksprese edildiği pek çok tam hücre bazlı tarama sistemi geliştirilmiştir.³⁹ Bu örneklerden birinde ışık kullanılmakta, çoklu cAMP yanıt elemanlarının transkripsiyonel kontrolü altında lusiferaz geni Çin hamster overi hücre soyuna klonlanmaktadır. Hücrelerin insan D1 ve D5 dopamin reseptörleriyle transfekte edilmesi ve dopamin agonistlerinin ve antagonistlerinin eklenmesi, cAMP düzeylerini ve buna bağlı olarak lusiferaz ekspresyonunu düzenlemektedir.⁴⁰ Diğer haberci sistemleri arasında alkalen fosfataz, denizanasındaki yeşil floresan protein⁴¹ ve β -laktamaz bulunmaktadır.

Ancak tarama süreçlerinde etkililik amacı güdümesi nedeniyle gerçek fizyolojik durumla çok az bağlantısı olan yapay testlerin ortaya çıktığı da giderek daha fazla kabul gören bir noktadır. Fizyolojik açıdan daha önemli hücre soyları kullanılarak daha düşük hacimli, yüksek oranda bilgi sağlayan sistemlerin kullanılmasına yönelik bir yönelim ortaya çıkmıştır. Başlangıçta ileri evre aday araştırmalar için geliştirilen yüksek içerikli tarama⁴² bu sistemlere örnek olarak gösterilebilir.

Çok önemli bir hedef ailesi olan G proteini kenetli reseptörlerin yaygın olarak multimerler oluşturduğunun ve yardımcı protein ilişkisi, ligand bağlama ve intraselüler kenetlemeye bağlı zıt sinyal çıkışı meydana getirdiğinin anlaşılması, bu etkilerin incelenmesi için farklı hücre temelli testlerin geliştirilmesine önyak olmuştur.⁴³ Yüzeysel ekspresyonu, hücreye özgü yardımcı protein bağlantısı, özel yolak aktivasyonu ve reseptör bozunması ya da geri dönüşümü gibi düzenleyici süreçlerle reseptör düzenleme işleminin karmaşıklığının gittikçe daha iyi anlaşılması, hedef dokulardaki birincil hücrelerin potansiyel optimizasyonundan önce potansiyel serilerinin mümkün olduğunca erken valide edilmesi için kullanılmasını anlamına gelmektedir.

HTS teknolojileri ile Novartis'in şirket içi verileri kullanılarak geliştirilen başarılı izleme programlarına ilişkin karşılaştırma, farklı yaklaşımlar arasında son derece yüksek oranda farklılık olduğunu göstermiştir⁴⁴.

BİLEŞİK KOLEKSİYONLARINDAKİ GELİŞMELER

Geçmişten bu yana pek çok şirketin koleksiyonlarında belirli ilaç keşif programları için şirket bünyesinde sentezlenmiş yapılar bulunduğundan, şirketlerde steroidler, β -laktamlar, indoller gibi belirli yapısal aileler ile bir bias (yanlılık) söz konusudur. Doksanlı yıllarda mümkün olduğunca geniş bir yapısal çeşitlilik oluşturma hedefine odaklanılmıştır. Bu çeşitliliğin pek çok farklı yoldan elde edildiği görülmektedir.

Ticari tedarikçiler, ilaç bileşik koleksiyonuna eklenmek üzere yüz binlerce bileşik tedarik etmiştir. Başlangıçta bileşikler kalite, ilaca uygunluk ya da kimyasal geliştirilebilirlik yerine çeşitliliğe göre seçilmiş ve bu durum hatalı pozitif/negatif sonuçlar ile zorlu kimyasal özellikler nedeniyle zaman kaybedilmesine neden olmuştur.

Doksanlı yılların başında, birkaç yıl öncesinde Frank⁴⁸ tarafından tanımlanan yaklaşım temel alınarak çok büyük peptid kütüphanelerinin oluşturulması için rekombinant⁴⁵ ve sentetik yöntemler^{46,47} geliştirilmiştir. Metabolik açıdan stabil olmayan peptidin ilaç olarak uygun küçük bir molekül peptidomimetğine dönüştürülmesinde karşılaşılan sorunlar, bu yöntemin elverişli olmadığını göstermiştir.

Ancak bu yöntembilim, kısa süre sonra küçük molekül kütüphanelerinin oluşturulmasında benimsenmiştir. Duyarlı sekanslama teknikleriyle çok küçük miktarlarda materyalle dahi aktif sonuçların güvenilir bir şekilde elde edilebildiği peptidlerin aksine, çok sayıda küçük molekülün hızlı bir şekilde sentezlenmesi, bu materyallerin sentezine ve nihai yapılarına dahil olan çeşitli kimyasalların belirlenebilmesi için farklı teknikler kullanılmasını gerektirmektedir. Çok büyük bileşik kütüphanelerinin taramaya hazırlanması için pek çok yaratıcı varyant tanımlanmıştır. Bu yaklaşımlarından birinde, her bir sentetik adımın ardından hangi reaktiflerin kullanıldığını tespit etmek için işaretleme yöntemi kullanılmıştır (oligonükleotid^{49,50}, halofenol⁵¹ ve dikey bağlı işaretler⁵² gibi). Bu işaretlemeler, çok düşük konsantrasyonlarda yapılmış ancak basit spektroskopik yöntemlerle güvenilir bir şekilde belirlenebilecek ve bağlı bileşiğin sentezine müdahale etmeden eklenebilecek şekilde seçilmiştir. Kütüphaneler reçine taneciklerinde ayırma ve karıştırma sentezi yaklaşımı kullanılarak sentezlenmiştir. On farklı başlangıç materyalinin ve 10 farklı reaktifin kullanıldığı iki adımlı bir sentezde her bir taneciğin tek bir bileşik taşıdığı $10 \times 10 \times 10 = 1000$ bileşik oluşturulabilmektedir.

Tanecikten ayrıldıktan sonra, bileşiklerin onlu veya yüzölçümlü gruplar halinde taranması olasıdır. Daha sonra, etkin bileşiğin tanımlanması için aktif kuyucuklardaki tanecikler incelenmektedir.⁵³

Açık bir şekilde tanımlanmış bileşik karışımlarında aktif bileşiklerin belirlenmesi için çeşitli dekonvolüsyon yöntemleri kullanılmaktadır. Üçüncü bir varyant, başlangıçta Affymax tarafından geliştirilen ve boyutsal olarak ele alınabilen paralel sentez yaklaşımını kullanmaktadır.⁵⁴ Maskeleyici/seçici koruma sistemi olarak fotolitografiyle birlikte katı faz sentezinin kullanıldığı bu yöntemde, konumlarına göre tanımlanmış, yapısı bilinen ve 1 cm^2 katı yüzeyde bulunan yüksek sayıda bileşiğin mikro dizinleri (micro-array) sentezlenebilmektedir. Dizinde görünen bileşiklere bağlanmayı belirlemek için fluoresan yöntemle işaretlenen reseptörler kullanılabilir. Kütüphane kodlama teknikleri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.⁵⁵

Ancak bu yöntembilim için öngörülen büyük başarıya rağmen, elde edilen klinik adayların sayısında dikkate değer bir artış olmamıştır. Bu yöntemlerin her birinin zayıf yönleri vardır ve etkili bir şekilde işlev göstermeleri için özel teknikler, ekipman, reçine ve geliştirilmiş yöntemler gerekmektedir. Bu yaklaşım tıbbi kimya uzmanları tarafından yaygın bir şekilde benimsenmemiş, genellikle özel gruplarla sınırlı kalmıştır. Birleştirici kimya kütüphaneleri, yüksek sayıda bileşiğin etkili bir şekilde sentezlenebilmesi için genellikle bir ya da az sayıda yakın ilişkili köprüye ya da işlevsel gruba odaklanmaktadır. Eklenecek ikame paterni çok çeşitli olsa da, merkezi yapı taşının hedef açısından olumsuz olduğu durumlarda kütüphanenin tamamının riske girmesine neden olmaktadır. Analitik

sistemlere yüksek oranda yatırım yapılmadığı sürece, etkili kalite kontrol de hazırlanan bileşik sayısı ters orantılıdır. Tekniğin getirdiği kısıtlamalar, bileşiklerin tasarımının ilaç keşif programlarının gereksinimlerinden ziyade kimya ve yöntem bilimine dayalı olarak gerçekleştirilmesi anlamına gelmektedir.

Günümüzde büyük ilaç şirketlerinin genellikle milyonlarca farklı bileşiğe erişimi bulunmaktadır. Yüksek çıktılı tarama (HTS) genellikle >500K bileşiği içermekte ve birkaç ay yerine birkaç gün içinde tarama yapılabilmektedir. Bununla birlikte, seçim esnasında yalnızca sayıdan ziyade bileşiklerin saflığının ve ilaç benzeri özelliklerinin daha önemli olduğu gittikçe daha yaygın bir şekilde kabul edilmektedir. Saf olmayan bileşikler daha hızlı bozunmaya uğramakta, taramalarda hatalı pozitif sonuç verme olasılıkları artmaktadır. Büyük veri kümeleri sonuç sayısını arttırmakta, bu nedenle de en karmaşık lojistik ve bilişim sistemlerine rağmen yapı etkinliği çalışmasına uygun görünen bileşiklerin filtrelenmesi zaman almaktadır. İnsan genomundan elde edilen bilgilerle her yıl taranan hedef sayısının çok büyük artış göstermesi nedeniyle, bu büyük ve maliyetli bileşik koleksiyonlarının maliyeti ile bunlara yönelik yatırımlar sorgulanmaya başlamıştır.

Halihazırda bilinen organik bileşiklerin sayısı (yaklaşık 10^9) ve molekül ağırlığı 500'ün altında olan bileşikler için tahmini ilaç benzeri kimyasal alan (tahmini olarak yaklaşık 10^{18}) dikkate alındığında⁵⁶, yeni ilaç benzeri olasılıkların belirlenmesindeki başarı oranının düşük olduğu yalnızca rakamlara bakılarak dahi görülebilmektedir.

Bu durum, en büyük olanları dahil olmak üzere ilaç koleksiyonlarını çok ciddi ölçüde aşmaktadır. Genel maliyet ve düşük yatırım getirisinin de dikkate alınmasıyla, 2000'li yıllarda HTS stratejisi büyük bir değişim geçirmiştir.

Bilinen ilaç ve ilaç dışı bileşenlerin veritabanlarının karşılaştırılması ve analiz edilmesi, ilaç benzeri özelliklerin belirlenmesi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Temel halka sistemlerinin⁵⁷ ve işlevsel grupların⁵⁸ analizleri, ilaçların oldukça sınırlı sayıda ortak işlevsellik kullandığını göstermiştir. Bu çalışmalar, ilaç benzeri bileşiklerin makul oranda başarıyla tanımlanmasını mümkün kılsa da, etkinlik kaybı olmaksızın olasılık serilerini büyük oranda değiştirmenin ya da advers klinik öncesi özellikleri modifiye etmenin çok zor olduğu kabul edilmektedir. Bu durum, yapı etkinliği ve optimizasyon programlarında etkili bir başlangıç noktası olarak kullanılabilmesi için tarama bileşiklerinin ilaçlardan biraz farklı özelliklere sahip olması, molekül ağırlıklarının, karmaşıklık düzeylerinin ve clogP'nin daha düşük olması gerektiğinin anlaşılmasını sağlamıştır.^{60,61} İşlevsel karmaşıklık da sonuç oranını önemli ölçüde etkilemektedir. Karmaşıklığın yüksek olduğu durumlarda çok az sayıda sonuç elde edilecek, çok düşük olduğu durumlarda iyi bir bağlanma elde etmek için yeterli işlevsellik olmayacaktır. Optimum rakam 3-4 özellik gibi görünmektedir.⁶²

Günümüzde çeşitli yöntemlerle ilk tarama için koleksiyon oluşturmak yerine seçilmiş bileşik alt kümelerinin belirlenmesine odaklanılmaktadır. Uygun seçim kriterleriyle, küçük bir bileşik alt kümesinden analog senteze yönelik iyi başlangıç noktaları belirlenerek zaman, bileşik ve maliyet bakımından tasarruf sağlanabilmektedir.

İlaç benzeri bileşiklerin cazip kimyasal özelliklere sahip alt kümeleri olan ve tarama kümesindeki tüm bileşenleri temsil eden çeşitlilik kümeleri ya da ardışık taramalarda belirli hedef sınıflarının "odaklı kütüphaneleri" için yüksek sonuç oranı verdiği görülen alt kümeler, verimli sonuç oranını başarılı bir şekilde arttırmak ve bileşik koleksiyonunun genel hacmini korumak için kullanılmaktadır. Farmakofor modelinin ya da bazı etkin sonuçların belirlendiği durumlarda, bilinen ya da sentezlenebilen moleküllerin sanal kütüphaneleri oluşturulabilir ve sentez ya da satın alım için bilgisayar ortamında önceliklendirilmesi mümkün olabilir.⁶³ Hedefin yapısının mevcut olduğu durumlarda, tarama için koleksiyonun alt kümesinin belirlenmesi amacıyla bilgisayar ortamında yüksek hacimli esnek sanal ligand taraması yapılabilir.⁶⁴ Tasarımları hedef ailenin bilinen özellikleri temel alınarak oluşturulan küçük "hedef kütüphaneler" (200-2.000 bileşik) ve ayrıcalıklı yapılar (bir bileşikte, genellikle belirli bir hedef sınıfına bağlanan bileşiklerde

görülen işlevsellik) olasılıkların, özellikle de yapısal bilgilerin sınırlı olduğu GPCR'lerin belirlenmesinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Daha küçük bileşik kütüphaneleri, farklı iskelelere sahip birden fazla kütüphane ve kütüphanenin etkin bölümlerinin bir sonraki kütüphaneye taşındığı yinelenen bir süreç sayesinde, olası bileşiklerdeki gelişimlerin hızlandırılmasına yönelik bilgi açısından zengin bir tasarım uygulanabilmektedir. Birleştirici kimyanın yerini, paralel sentezle oluşturulmuş yüksek kaliteli tekli bileşiklerin sentezlenmesi almıştır. Bu işlemde ilaç benzeri özelliklerin en baştan dahil edilmektedir. Söz konusu bileşikler genellikle paralel sentez tekniklerinin ve otomatik saflaştırmanın kullanıldığı çözeltilerde hazırlanmaktadır.⁶⁵ Katı faz reaktiflerinin de giderek daha fazla uygulamada kullanıldığı görülmektedir.⁶⁶

Ticari tedarikçiler, ilaç şirketlerinden gelen yüksek kaliteli, potansiyel benzeri, yeni, kimya dostu bileşenlere yönelik taleplere yanıt vermiştir. Bununla birlikte, ticari tedarikçilerden ürün satın almak, başka şirketlerin de aynı sonuçları takip edebileceği anlamına gelmektedir. Bu nedenle, ilaç ve biyoteknoloji şirketleri kendi bünyelerinde ya da dış ortaklar vasıtasıyla yeni, tescilli olasılıklı benzeri bileşikler üretmeye odaklanmaktadır. Bu konuya yönelik kimya protokolleri mevcuttur ve hızlı takip programları çabuk bir şekilde başlatılabilmektedir.

2004 yılında Hopkins ve ark.⁶⁷ ligand etkililiğinin (LE) taramadan elde edilen bir sonucun potensi ile ilaç olarak geliştirilme olasılığının karşılaştırılmasına yönelik önemli bir yöntem olduğunu ileri sürmüştür. Bileşiğin bağlanma enerjisinin moleküldeki ağır atom sayısına bölünmesiyle bağlanma/ağır atom oranına yönelik bir rakam elde etmişlerdir. Lipinski'nin kuralına göre, bir oral ilaç adayının moleküler ağırlığı <500 Da ve tipik olarak C50 <10 nM (10,99 kcal/mol) şeklindedir. Buna göre, bir sonucun ya da potansiyelin ileriye taşınabilmesi için minimum $10,99/38 \text{ kcal/mol} = 0,3 \text{ LE}$ gerekmektedir. Bu sayede, düşük molekül ağırlıklı zayıf bir bileşik doğrudan yüksek afiniteli ve yüksek molekül ağırlıklı bir bileşikle karşılaştırılabilmekte, düşük molekül ağırlıklı zayıf bileşiğin sonucun genişletilmesi konusunda genellikle büyük ve karmaşık potent sonucundan daha iyi bir başlangıç noktası olduğu görülmektedir. Bu durum, pazarlanan tipik ilaçların özellikleri nedeniyle oluşan sınırlamalarla yönetilen olasılık stratejilerini yönlendirmek için kullanılan çeşitli önlemlerin alınmasına yol açmıştır⁶⁸.

Congreves ve ark. Astex'te yüksek hacimli x ışını kristalografisinin kullanıldığı fragment tarama çalışmalarında belirlenen başarılı fragmentlerin ortalama özelliklerini temel alan "3 Kuralı" ile taramaya yönelik bileşik seçiminde yeni kısıtlamalar getirmiştir⁶⁹. "Üç Kuralı" doğrultusunda, genel olarak ortalama molekül ağırlığı <300, hidrojen bağı vericilerinin sayısı ≤ 3 , hidrojen bağı alıcılarının sayısı ≤ 3 ve ClogP ≤ 3 şeklindedir. Ayrıca sonuçlar, NROT (≤ 3) ve PSA (≤ 60) kriterlerinin de başarılı seçim kriterleri olduğunu göstermektedir.

FRAGMENT TARAMASI

Fragment taraması 10 yılı aşkın bir süredir mevcut olsa da ancak kısa bir süre önce yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Fragment taraması, belirli bir hedefin düşük afiniteli fragmentlerini (genellikle Kd değeri yüksek μM ila mM) belirlemek amacıyla az sayıda (birkaç yüz ya da 1000-2000 bileşik) "3 Kuralı" bileşiğinin taramasını içermektedir. 1996 yılında Hajduk⁷⁰ tarafından tanımlanan ilk taramada NMR belirlenmesi ve tam işaretlenmiş protein kullanılmış; ancak, zamanla çeşitli seçenek tarama teknolojileri geliştirilmiştir. Bunlar arasında x ışını kristalografisi, kütle spektroskopisi⁷¹, yüzey plazmon rezonansı (SPR)⁷² ve yüksek konsantrasyonlu biyokimyasal (HCB) testler yer almaktadır⁷³.

NMR teknikleri ve X ışını kristalografisi, zayıf etkileşimlere uygun olmaları ve NMR yapısının ya da yardımcı kristal yapısının bulunması durumunda yapı bazlı ilaç tasarımının (SBDD) hızlı bir şekilde kullanılabilmesi açısından güçlüdür. Bu yaklaşım sayesinde klinik alana çeşitli yeni yaklaşımlar girmiştir⁷⁴. Tüm tekniklerin avantajları ve dezavantajları

bulunmaktadır. X ışını kristalografisi, kristal yapıların kullanılabilir olduğu hedef ailelerle sınırlıdır. Ayrıca ekipman ve sinkrotron erişimi yüksek maliyetlidir ve büyük oranda teknik bilgi gerekmektedir. Aynı şekilde, işaretlenmiş protein kullanılarak gerçekleştirilen tam NMR yapı atamaları da yüksek maliyetlidir ve küçük moleküllerle sınırlıdır. Her iki teknikte de yüksek oranda protein kullanılmaktadır.

Kütle spektroskopisi, NMR taraması (yalnızca bir bileşikle protein bağının değerlendirildiği), SPR ve HCB yaygın kullanılan ekipmanlardan yararlanılarak daha geniş bir hedef paneli için kullanılabilir, ayrıca çok daha düşük oranda proteine gereksinim duyulmaktadır. Söz konusu teknikler pek çok durumda cazip sonuçları ya da potansiyelleri belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Daha sonra hedefin uygun olması durumunda bu sonuçlar ve potansiyeller için yardımcı kristalizasyon yapılmaktadır. Yapının elde edilemediği durumlarda fragment taramaları genellikle yüksek hacimli tarama (HTS) çalışmalarıyla birlikte yürütülmektedir. Bu sayede daha karmaşık sonuçlarda genellikle çok açık olmayan kritik etkileşimler belirlenmekte, köprü atlama fırsatları ya da HTS çalışmasının kullanılabilir başlangıç noktası vermemesi durumunda seçenek başlangıç noktaları oluşturması sağlanabilmektedir.

Dahil edilmeye uygun bileşiklerin seçilmesi, çeşitli yazarlar tarafından açıklanmıştır. Temel olarak bileşiklerin "3 Kuralı"na uygun olması (yukarıda açıklanmıştır), yüksek oranda çözünebilir olması, işlevsel ve çeşitli olması, bilinen ilaçların köprülerini ve "yakın komşularını" içermesi gerekmektedir. Kütüphanelerin büyük olmasına gerek yoktur, doğru bileşiklerin seçilmesi daha önemlidir. Tipik bir kütüphanede 1.000 ila 10.000 bileşik bulunabilir.

Sirojenik problemler ile F işaretli bileşik karışımlarının¹⁹ kullanıldığı NMR taramaları umut vadeden bir gelişme olarak görülmektedir çünkü her bir bileşenden basit bir patern elde edilmekte ve etkinlik dekonvolüsyonları kolaylaşmaktadır.⁷⁵

Fragmentler basit, düşük molekül ağırlıklı bileşikler olduğu için, bunların sonuç olarak tanımlanma olasılığı daha yüksektir çünkü sınırlı sayıda özellik söz konusu olduğundan, afiniteleri düşük olsa dahi pozitif etkileşimlerin belirlenmesi olasılığı daha karmaşık bileşiklere kıyasla daha yüksektir. Fragmentler, sınırlı sayıda bileşikle daha geniş bir kimyasal alanın incelenmesini mümkün kıldığından bileşik koleksiyonlarına yapılan yüksek meblağlı yatırımlardan tasarruf edilmesini sağlamaktadır.

Pek çok hedef günümüzde etkili olasılıklar üretmiş durumdadır. Bu programlardaki adaylardan bazıları klinik aşamaya geçiş yapmıştır. Klinik aday sonucunun yalnızca birkaç yüz bileşiğin sentezini içerdiği x ışını temelli fragment taramalarına yönelik çeşitli örnekler bulunmaktadır.

KLİNİK ÖNCESİ ÖZELLİKLERİN OPTİMİZASYONU

İlaç araştırma ve geliştirme çalışmalarının giderek artan maliyeti ve 90'lı yılların ortalarında klinik gelişimdeki ilaçların %70'inin toksisite, farmakokinetik sorunlar ve insanlarda etkisizlik nedeniyle başarısız olması, ilaç keşif programlarının ilk aşamalarında seçim sürecinin kapsamlı bir şekilde incelenmesine yol açmıştır.⁷⁶ Bunun öncesinde pek çok ilaç şirketinin, potansiyel optimizasyonunun ilerleyen aşamalarında projeye önemli oranda yatırım yapılana kadar ADMET özelliklerini (emilim, dağılım, metabolizma, atılım, toksisite) derinlemesine incelemediği görülmektedir.

İlaçlar pek çok farklı şekilde uygulansa da hem basit hem de hasta tarafından kolay kabul edilebilir olduğu için oral uygulama halen tercih edilen yöntemdir. Ancak bir ilacın etki gösterdiği bölgeye ulaşabilmesi için gastrointestinal kanalda çeşitli zorluklarla mücadele etmesi gerekmektedir. Çözünme, çözünürlük, çok farklı pH koşulları, metabolik enzimler ve membranı geçmesi, ilacın aşmak zorunda olduğu engellerden yalnızca birkaçıdır. İlaçların MSS'de aktif olabilmesi için kan-beyin engelini geçmeleri gerekir. Bu nedenle, aktif transport mekanizması kullanılmadığı takdirde bu ilaçlar, periferde aktif olan

ilaçlara göre daha lipofilik olmak durumundadır. Ancak, MSS'de etkililik sağlanabilmesi için lipofilik özellik ile beyinden bağımsız fraksiyon arasında çok dikkatli bir denge kurulması gerektiği belirlenmiştir⁷⁷. İlaç adayları için beyindeki ilaç düzeylerinin ölçülmesi amacıyla pozitron emisyon tomografisi (PET) yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve bu pahalı teknoloji kullanılmadan önce aktif transport ve eflüks süreçlerinin dikkatli bir şekilde analiz edilmesi önemlidir.⁷⁸ Son yıllarda bileşik seçimi ve taramadan başlayarak bileşiklerin ilaç benzeri özelliklerine gittikçe artan bir şekilde önem vermeye başlanmıştır. Bilinen ilaçlara ve ilaç dışı ürünlere yönelik veritabanlarının incelenmesi, ilaç benzeri bileşiklerin geliştirilmesi olasılığını arttırmaya yönelik kılavuzların oluşturulmasına yardımcı olmuştur. Derwent İlaç İndeksinin incelenmesi, düşük emilim (molekül ağırlığı >500, lipofiliklik ClogP a ölçümü >5, hidrojen bağı vericileri >5 ve hidrojen bağı alıcıları >10) gösterme ihtimali olan bileşenlerin öngörülmesiyle ilgili olarak Lipinski⁷⁹ tarafından geliştirilen ve "Beş Kuralı" olarak adlandırılan formülasyonuna önyak olmuştur.

İlaç keşif programları için iyi başlangıç noktalarının belirlenebilmesi amacıyla günümüzde taramaya yönelik bileşenlerin seçiminde pek çok filtre kullanılmaktadır. Reaktif ya da toksik işlevsellik sergileyen bileşikler, fluoresan tarama testlerinde hatalı pozitif sonuç veren fluoresan bileşikler ve redoks bileşikleri, hariç tutulması gereken bileşiklere örnek olarak gösterilebilir. pKa, polar yüzey alanı, döndürülebilir bağlar⁸⁰ ve aromatik halkaların sayısı gibi diğer ölçütler de önemlidir ve ilaç benzeri özelliklerin korunması için bunların optimizasyon fazındaki analog tasarımında sürekli olarak izlenmesi gerekir. Etkinliğin artırılması ve pek çok farklı olasılığın bulunduğu durumlarda seçim yapılabilmesi bakımından gittikçe daha başarılı tahminler yapılabilmesi için bilgisayar yöntemleri geliştirilmektedir.⁸¹

Bir projede etkin olasılıklı geliştirildiğinde, hedef engellenmesinin istenen terapötik uygulamayla ilişkisi, ek öngörücü işlevsel belirlemeler ve hayvan modelleri kullanılarak mümkün olduğunca erken bir dönemde test edilmektedir. Bu tür testler yüksek maliyetli olup, kaynak ve zaman gerektirmektedir. Bu nedenle bu ileri düzey belirlemelere tabi tutulmadan önce bileşiğin ilgili ADME tayin panelinde test edilmesi, negatif sonuçların çözümlülük ve biyoyararlanım gibi rutin ADME unsurları nedeniyle elde edilmediğinden emin olunması gerekmektedir. Pek çok hedefte, veriler yorumlanırken insan ve kemirgen protein sekanslarındaki veya sinyal iletimi yollarındaki farklılıklar eksiksiz bir şekilde değerlendirilmeli, gerekli olduğu durumlarda insan reseptörü için transgenik modeller kullanılmalıdır. Hayvan modelleri yalnızca klinik aşamada belirginleşecek olan olası sonuçların bir göstergesidir ancak klinik adayın insanlar üzerinde test edilmesi gerektiğinin savunulabilmesi açısından önemli bir aşamadır⁸².

Hücre geçişliğinin tahmin edilebilmesi için Caco-2 hücreleri ya da PAMPAS denemeleri yaygın bir şekilde kullanılmaktadır⁸³. Bazı ilaçlar aynı zamanda P-glikoproteinlerle hücrelerden dışarı doğru gerçekleşen aktif transport için de aktif substrattır⁸⁴. Bu çift etki, emilim üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İlaç metabolizmasından sitokrom p450 enzimleri sorumludur ve bu enzimler başlıca karaciğerde bulunmakla birlikte bağırsakta da bulunmaktadır. Bu nedenle, ilaç adaylarının CYP3A4 gibi yaygın p450'ler tarafından hızlı bir şekilde metabolize edilmediğinden emin olunması önemlidir. Bunun için genellikle insan karaciğer mikrozomları kullanılarak tarama yapılmaktadır⁸⁵. Bazı ilaçlar, p450'lerin işlevlerini de engelleyebilir. Bu durum, eşzamanlı olarak uygulanan ve normalde ilgili p450 tarafından metabolize edilen ilacın toksik düzeylere çıkmasına neden olabilir. Seçenek olarak ilacın, belirli bir p450'nin yüksek düzeyde üretilmesini indükleyerek eşzamanlı uygulanan ilacın düzeyini azaltması da mümkündür. Bazı CYP enzimlerinin yapıları yeni olarak yayınlanmıştır ve bu bilgiler, belirli CYP sorumluluklarının en aza indirgenmesi için yeni analogların tasarımında kullanılmaktadır.

Hayatı tehdit edici kalp aritmilerine neden olabilen QT uzaması da ilaç tasarımında dikkate alınması gereken kritik unsurlardan biri olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni, belirli iyon kanallarının hedef dışı engellenmesine bağlı olarak kalpte gecikmiş rektifiye edici potasyum akımının (I_{Kr}) bloke olabilmesidir.

Söz konusu açıklık, dört adet eter-a-go-go (hERG) alt biriminden oluşmaktadır. Bazı ilaçların kardiyotoksitesine yol açan QT uzatmasına yol açmaları nedeniyle pazardan çekilmesinin ardından, bu açıklığın engellenmesi konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır⁸⁶.

Katyonik amfifilik ilaçların da fosfolipidozu indüklediği görülmüştür. Lizozomlarda birikime ve lizozomal enzim aktivitesinin bozulmasına yol açan bu durum, ilaç optimizasyonunda dikkate alınması gereken endişelerden biridir⁸⁷.

Klinik geliştirmede ilaç adayların başarısız olmasının en önemli nedenlerinden biri, sistemdeki klirens hızı, yarılanma ömrü, protein bağlanması kapsamı, ilaç dağılımının hacmi ve metabolizma gibi farklı ve birbiriyle ilişkili unsurları içeren olumsuz farmakokinetik özelliklerdir. Optimizasyon fazında ardışık potansiyel adaylar belirlenirken bu unsurlardan her birinin izlenmesi gerekmektedir. Söz konusu testlerin büyük bölümü, ADMET hususları olarak keşif sürecinde giderek daha erken dönemlerde ve yüksek hacimli formatlarda gerçekleştirilmektedir. Daha iyi bir genel ilaç profili elde edilebilmesi genellikle potensite ödün verilmesiyle mümkün olmaktadır.

Maliyeti nedeniyle toksisite, genellikle ilaç keşif sürecinin ileri aşamalarında test edilmektedir. ADME değerlendirmesinin tıbbi kimya sürecinde yaygın bir şekilde kullanılması sayesinde son yıllarda olumsuz farmakokinetik özellikler nedeniyle başarısız olan aday ilaç sayısında düşüş yaşanmış; öte yandan, beklenmedik (idiyosinkratik) toksitesine bağlı başarısızlık oranında ise artış olmuştur. Keşif sürecinin ilerleyen aşamalarında başarısızlığın maliyeti de yüksek olduğundan, ilaç keşif sürecinin erken dönemlerinde mekanik⁸⁸ ve istatistiksel yöntemler kullanılarak toksisitenin kimyasal yapıdan hareketle tahmin edilmesine yönelik yöntemler geliştirmek için çalışmalar yapılmaktadır.⁸⁹

BİLİŞİMSEL KİMYA VE KEMOENFORMATİK

Son yıllarda hesaplama gücü ve veri saklama alanında kaydedilen büyük gelişmeler, ilaç keşfi alanında bilişimsel kimya uygulamalarının hızlı bir şekilde artmasına önayak olmuştur. Araştırma projelerinde elde edilen bol miktarda veri ve sonuçların hızlı bir şekilde analiz edilerek uygun kararların verilmesi gerekliliği, bilişimsel kimyanın ilaç keşfinde merkezi bir rol üstlenmesi anlamına gelmektedir.

Sayıları her geçen gün artan bileşikler üzerinde hem deneysel olarak hem de bilgisayar ortamında yüksek miktarda oluştuğundan, belirli bir moleküle ya da molekül serisine ilişkin tüm bilgilerin manipüle edilmesi, analiz edilmesi ve görüntülenmesi bilimi anlamına gelen kemoenformatik şimdiden büyük bir etki göstermektedir.⁹⁰ Bilgilerin tekrar kullanılması, biyoenformatik⁹¹ ile hedeflerin ve etkili sonuçların yapısının ilgili hedeflerle karşılaştırılması, yeni ilaç keşfi fikirleri ve öngörücü araçlar açısından önemli bir kaynak oluşturmaktadır.

Kemoenformatik ticari olarak sunulan bileşik koleksiyonlarının toplanmasında, yeni olmak gibi istenen özelliklerin filtrelenmesinde, şirket içi ilaç filtrelerinde, projelerdeki sonuçlara veya potansiyel serilerine benzerlikte ya da bir tarama koleksiyonundaki bileşiklerden farklılıklarda, saflık verilerinin seçilmesi, edinilmesi ve analizinde ve şirket içi taramadan önce kimlik belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır.

Keşif projelerine sürekli olarak yeni veriler eklenmekte, bunların güncellenmesi ve önemli değişikliklere göre hipotezlerin yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Klinik öncesi özelliklerde ya da potensite meydana gelen beklenmedik değişiklikler genellikle serilerde ölçülen veya sanal olarak öngörülen özelliklerin analiz edilmesiyle ya da

reseptörle etkileşimlerin modellenmesiyle gereçlendirilebilmektedir. Bu sayede yeni yönelimler önerilebilmektedir.

Geleneksel olarak bilişimsel kimya uzmanları farmakofor modellerini üretmiştir. Bu modeller, çok sayıda analogun istenen aktiviteyi veren hedef reseptör ya da enzimlere yönelik tüm verilerini gereçlendirmeye ve bunları istenmeyen etki veya etkisizlik gösterenlerden ayırmaya yarayan yöntemlerdir. Bu model, her bir modelin sınırlarını ve geçerliliğini araştırarak analoglar hazırlanarak test edilebilmektedir. Söz konusu modellerin en faydalı olduğu durum, GPCR'ler ya da enzimler gibi reseptörlere yönelik yapısal bilginin bulunmadığı veya yapısal bilgilerin bilinen hedefle zayıf bir homolojiye bağlı olduğu durumlardır. Modellerin tasarımında pek çok varsayımda bulunulmakta ve modellerin yeni bulgulara göre sürekli olarak güncellenmesi gerekmektedir.

Modeller birbirinden belirli bir uzaklıkta, belirli bir düzlemin ya da birkaç düzlemin altında veya üstünde verici/alıcı bölgeleri, π sistemleri ve hidrofilik/hidrofobik bölgeler olarak ifade edilmektedir. Moleküler alan temelli farmakofor oluşturma işlemi de kristal yapının bulunmadığı durumlara yönelik ilgi çekici bir seçenektir.⁹²

Yalnızca liganda bağlı bilinen bir olasılığın yeni veya ilişkili bileşiklerinin belirlenmesinde hesaplama açısından etkili yöntemlerden biri de benzerlik araştırmalarıdır. Parmakizi temelli bu yöntemiminde⁹³ atomlar, alt yapılar, halkalar, farmakoforlar gibi önceden tanımlanmış yapısal unsurlar, varlıklarını ya da yokluklarını gösteren bit dizileri (0 veya 1) olarak kodlanmıştır. Bu bit dizilerinin hızlı bir şekilde diğer moleküllerle karşılaştırılmasıyla, benzer özelliklere sahip moleküller belirlenmektedir.

Bileşik elde etmenin ve normal bir tarama yapmanın yüksek maliyeti, bilişimsel öngörülerdeki ilerlemelerle bir araya geldiğinde, sanal tarama çok cazip bir seçenek haline gelmektedir. Hedefin kristal yapısı mevcut olduğunda, şirket içi bir bileşik koleksiyonundan seçim yapmak ya da dışarıdan bileşik edinmek için bileşikler hızlı bir şekilde derecelendirilebilmektedir. Bu işlem için her bir analog, hedefe uygunluk derecesinin değerlendirilmesi amacıyla Glide, Gold, Flex-X gibi programlar kullanılarak kenetlenmektedir. Böylece sonuç oranı artırılmakta, taranması gereken bileşik sayısıyla birlikte zaman ve maliyet de azaltılmaktadır.

Bu yöntem, yalnızca bir homoloji modelinin bulunduğu bileşiklerin filtrelenmesinde dahi kullanılabilir. Yöntemin ek avantajı, genellikle yeni kemotiplerin belirlenmesidir. Mevcut kenetleme programları, kenetlenme modunu doğru ön görme konusunda oldukça başarılıdır ancak operatör ayarlaması yapılmadığı sürece olasılıklı sonuçların derecelendirilmesi bakımından çok doğru sonuç vermemektedirler⁹⁴.

Olasılıklı yapısı teyit edildikten sonra, tıbbi kimya uzmanları tarafından paralel sentez (tanımlanmış bir yapı taşı kümesinden paralel olarak birden fazla bileşenin oluşturulması) gerçekleştirilmektedir. Optimum bileşen kümesinin ve buna bağlı olarak sentezin bir sonraki aşamasında kullanılacak reaktiflerin seçilmesi, öncelikli olarak çeşitliliğe ve bilişimsel kimyadan elde edilen öngörücü yöntemlere bağlıdır. Daha yüksek etkinlik elde etmek amacıyla, tüm kombinasyonların mümkün olduğu bir reaktif kümesi arasından hazırlanması gereken en az sayıda bileşenin seçilmesi zaman ve kaynak tasarrufu sağlayacaktır. Bir taramada belirlenen ilk sonuçlar sınırlı kimyasal olasılıklara ya da patent sınırlamalarına sahipse, benzer özelliklere ancak farklı kimyaya sahip bileşiklerin belirlenmesi için benzerlik araştırmaları kullanılabilir.

Bilişimsel kimya, molekülleri simüle edebilir ve bileşenlerinin konformasyonel etkilerini öngörebilir. Bu sayede, çok sayıda elektronik ve fiziksel terimin tablo haline getirilmesi mümkün olmakta ve bunlar, QSAR tablolarının (aşağıya bakınız) oluşturulması için kullanılmaktadır. Moleküler modelleme paketlerinde, biyolojik sonuçlarla birlikte kullanıldığında analog serileri için değerli ve uygun analiz araçları sunan programlar bulunmaktadır. Bu durum, *in vivo* aktivitenin biyoyararlanım, ilaç metabolizması ve klirens gibi önemli özelliklerinin optimize edilmesinde özellikle faydalıdır.

Küçük moleküllerin 3 boyutlu şekillerinin görselleştirilmesi, optimizasyon sürecinde bir sonraki bileşik aşamasının tasarlanması konusunda tıbbi kimya uzmanlarına çok yardımcı olmaktadır. Karmaşık moleküllerin gerçeğe uygun 3 boyutlu grafik temsillerinin hazırlanmasında moleküler modelleme kullanılabilir. Bu modeller üç boyutlu olarak manipüle edilebilir ve çeşitli farklı şekillerde gösterilebilir. Bir molekülün, molekülden belirli bir uzaklıkta elektrostatik potansiyeli, van der Waals yarı çapı gibi özellikleri, renk kodlu yüzeyler oluşturularak görsel olarak sergilenir.

Bu yöntem, bileşiklerin karşılaştırılması ve analiz edilmesi açısından da son derece etkili bir görsel araçtır. Belirli bir reseptörde benzer etkinlikler gösteren farklı molekül serilerinin örtüşmesiyle oluşturulan birleşik hacim, reseptörün şeklinin bilinmediği durumlarda şeklin haritalanması için kullanılabilir. Benzer şekilde, bir grup molekülün (örneğin, etkin analoglar) bulunduğu birleşik hacmin, etkin olmayan türevlerin birleşik hacminden çıkarılmasıyla reseptör bölgesinin sterikal olarak sınırlanmış alanları tanımlanabilir. Bu yöntem, hariç tutulmuş hacim analizi olarak adlandırılmaktadır.⁹⁵

Niceliksel yapı- etkinlik ilişkileri

Niceliksel yapı- etkinlik ilişkileri (QSAR), modern ilaç keşfinin merkezinde bulunan bir yöntemdir. Klasik QSAR belirli bir tayinde biyolojik etkinlik ile test bileşiğindeki ölçülebilir fizyokimyasal özellikler arasında bir ilişki saptamayı amaçlar.⁹⁶ QSAR'ın avantajı, daha iyi analoglar tasarlamak için kullanılacak bir ilişki elde edilmesi için reseptör ya da enzim hakkında herhangi bir şeyin bilinmesine gerek olmamasıdır.

Hansch, her bir özelliğin bir analog serisinin potensine nasıl katkıda bulunduğunu öngörmek için ilk çalışmalarında ağırlıklı elektronik, hidrofobik ve sterik koşulları kullanmıştır.⁹⁷ Bu yaklaşımın pek çok farklı çeşidi oluşturulmuştur. Örneğin Topliss, en az sayıda analogu kullanarak belirli bir ilaç olasılıklarının aromatik halkasında en etkili yerine geçme paternini elde edebilmek amacıyla bir karar ağacı oluşturmuştur.⁹⁸ Bununla birlikte, QSAR teknikleri çok daha geniş kapsamlı olarak kullanılabilir, hatta istatistiksel yöntemler kullanılarak moleküler yapı ile kimyasal veya biyolojik özellik arasında ilişki kuran matematiksel bir modelin oluşturulduğu tüm süreçlerde uygulanabilir.

İlaçların biyolojik membranlardaki ayrışmalarını öngörebilmek amacıyla bileşiklerin oktanol/su gibi karışmayan iki sıvıdaki ayrışma katsayıları yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yakın zamanda, bileşiklerin 3 boyutlu şeklini ve esnekliğini de dikkate alan dinamik polar moleküler yüzey alanının (PSAd), pasif ilaç transportunu öngörme açısından daha başarılı olduğu ortaya konmuştur.⁹⁹

QSAR'ın yapı- etkinlik ilişkisinin (SAR) uygulanmasına yönelik en büyük kısıtlılık, bir analog serisinde çeşitli koşulların yönsel bileşiklerinin birbirleri üzerindeki etkisinin açıklanamıyor olmasıdır. Temel bir yapı/ etkinlik ilişkisinin kümesinden yeni analogların geliştirilmesine yönelik niceliksel 3 boyutlu kriterlerin sağlanabilmesi amacıyla karşılaştırmalı moleküler alan analizi (CoMFA), reseptör haritalama, QSAR ve olası enerji hesaplamaları bir arada kullanılmaktadır.¹⁰⁰ Ancak, etkileşimlerin dinamikleri dikkate alınmamaktadır. Enerji değerleri grafiklerle görsel olarak gösterilebilmekte ve yeni analogların tasarımı için kullanılabilir.¹⁰¹

Yeni bileşiklerin metabolit öngörülerinde biyolojik verilerin yer aldığı veritabanından oluşturulmuş kural temelli QSAR kullanılmaktadır.¹⁰²

Sinir ağları kullanılarak yapay zekanın QSAR üzerinde kullanıldığı pek çok örnek vardır.¹⁰³ Bir veri kümesinde paternler belirlenmeye çalışılırken sinir ağları, geleneksel bilgisayarların sırasal mantığının aksine, insan beyninin paralel işlem yapma kapasitesini basitleştirilmiş bir şekilde taklit etmeye çalışmaktadır.

Protein yapısı ve modelleme

İnsan genom projesi sayesinde ilaç keşfine yönelik olasılıklı hedeflerin sayısında büyük bir artış olması, protein yapı tespiti ve protein modelleme konusundaki ilginin yeniden

canlanmasını sağlamıştır. Geçmişte, hedef yapıların belirlenme hızının, ilaç keşif programlarında faydası olmayacak kadar yavaş olduğu görülmüştür. Kristalize proteinlerin elde edilmesinde güçlü ve yüksek hacimli tekniklerin kullanılmaya başlamasıyla, çeşitli genom konsorsiyumları tarafından yeni yapılar yayınlanmaya başlamıştır. Bu durum, özellikle de güçlü ticari çıkarlar sunan ve tıbbi kimya projelerinin yaklaşık %50'sinde kullanılan kinaz ailesi için geçerlidir.

İlaç sektörünün pek çok ilacın hedefi olan GPCR'ler ve iyon kanalları gibi membran hedef ailelere duyduğu büyük ilgiye rağmen kısa süre öncesine kadar membran reseptörlerinin daha az temsil edildiği dikkat çekmektedir. Membran reseptörleri genellikle bir membranın doğal yapısının ve bağlanma özelliklerinin korunmasını gerektiren pek çok alt birim agregatı içermektedir. İşlenmiş insan beta-2 adrenerejik G-proteini kenetli reseptörün¹⁰⁴ ve bir antagoniste bağlı insan A2A adenosin reseptörünün yapısının yayınlanmasıyla GPCR'ler açısından bir devrim yaşanmıştır.¹⁰⁵ Bunlar, homoloji modellerinin oluşturulmasında daha önce yayınlanan 2,8 angstromluk büyükbaş rodopsinlerine kıyasla çok daha cazip seçeneklerdir.¹⁰⁶ Pek çok yapının tespit edildiği ve ilaç tasarımı için kullanıldığı enzimlerde bu sorun yaygın olarak görülmemektedir.

Sekans aramayı temel alan algoritmalar, sekans homolojisinin hedef sekansı ile >%25 homoloji gösterdiği durumlarda, bilinen bir yapı temel alınarak yapının öngörülmesi açısından sınıra ulaşmıştır. Bununla birlikte, sekanslar arasında çok daha düşük homolojiler olmasına rağmen ilgili katmanların var olduğu pek çok sekans bulunmaktadır. Profil çıkarma yaklaşımları (sekans ailesi kullanarak arama yapma) %20'ye kadar düşük oranlarda kullanılabilir. Bunun altındaki oranlarda düğümlenme (threading) yönteminin özellikle güçlü olduğu belirlenmiştir.¹⁰⁷ Katlanmış durumun nihai topolojisiyle yakından ilişkili görünen protein katlanmasının kurallarının anlaşılması alanında dikkate değer bir ilerleme kaydedilmiştir.¹⁰⁸

Günümüzde çok büyük sayıda protein sekansının bilinmesine rağmen, bu proteinlerin yapıları çok daha az sayıdaki yapısal sınıf kapsamında sınıflandırılmıştır ve bu yapıların bazılarında sekans homolojisi istatistiksel anlamlılığın ötesinde gelişirken, yapısal ve işlevsel benzerliklerin değişmediği görülmektedir.¹⁰⁹ Söz konusu sekanslarla ilgili bilgiler <http://pfam.sanger.ac.uk> adresindeki PFM websitesinde yer almaktadır. Bu websitesinde her bir protein ailesi, birden fazla sekans hizalamasıyla ve gizli Markov modelleriyle birlikte sunulmaktadır.¹¹⁰

BAZI ÖNEMLİ HEDEF KÜÇÜK MOLEKÜL AİLELERİ

Kinaz inhibitörleri

Kinazlar, kendileri de kinaz olabilen belirli hedef proteinlere bir fosfat grubu taşıyarak hücrelerde sinyal iletimine ve gen düzenlemesine katılan, 500'den fazla enzim içeren önemli bir ailedir. İnsanlarda tirozin kinaz, serin/treonin kinazlar, karma serin/treonin/tirozin kinazlar gibi substratlarına göre tanımlanan pek çok kinaz alt ailesi bulunmaktadır. Bazı kinazların tümör büyümesine neden olan mutasyonlar nedeniyle yapısal açıdan etkin olduğu ve kanser tedavisine yönelik önemli hedefler oluşturduğu görülmüştür. P53 gibi diğer kinazlar, mutasyonda bozulan doğal bir engelleyici görevine sahiptir. İlk bileşikler, kinazlardaki korunmuş ATP bölgelerinin bloke edilmesini hedef almış, seçicilik sorunlarının ciddi yan etkilere neden olacağı endişesi yaratmıştır. Günümüzde pazarda pek çok anti-kanser kinaz engelleyicisi bulunmakta, bu ürünler seçicilik sorunlarının kullanımı kısıtlayıcı toksisite sorunlarına neden olacağı konusundaki endişeleri ortadan kaldırmaktadır. Hatta nispeten seçici olmayan kinaz inhibitörlerinde dahi toksisite beklendiği kadar kötü değildir. Bu durum, ilgili sistemde önemli oranda fazlalık olduğunu göstermektedir. İmatinib tarafından hedef alınan bir tirozin kinaz olan Bcr-Abl antagonisti için yeni allosterik ATP dışı bağlanma modunun belirlenmesi, kinaz araştırma

çevrelerinde da hareketliliğe neden olmuştur¹¹¹. Ancak bu ilaçlar için yeni mutantlar gelişmiş, bu durum mutasyona uğrayabilir kinaz aktif amino asitlerle bağlanmayan yeni engelleyicilerin belirlenmesine önyak olmuştur. Kinaz inhibisyonunun kanser tedavisinin ötesine taşınması durumunda, kinaz inhibitörlerinin önerildiği terapötik uygulamalarda düşük oranda toksisite dahi kabul edilebilir olmayacaktır.

Bu doğrultuda, yakın geçmişteki gelişmeler kinazlarda mutasyon duyarlılığı düşük olan yeni etkileşim bölgelerine, inaktif kinazları stabilize eden bileşiklere (bunlar için aktivasyon döngüsüne atıfta bulunan DFG-out terimi kullanılmaktadır) ve substrat bölgesi, yeni keşfedilmiş yardımcı protein arayüzleri ve kofaktör bölgeleri gibi korunmuş ATP bölgesi (allosterik bölgeler)¹¹² içermeyen yeni engelleme bölgeleri tanımlamaya odaklanmıştır.

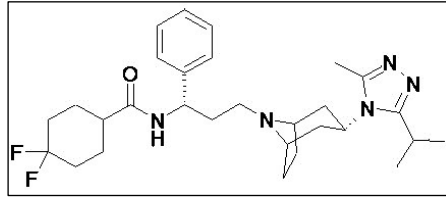
X ışını temelli fragment taramalarının, yeni engelleyicilerin geliştirilmesinde özellikle güçlü olduğu görülmüştür ve günümüzde çok sayıda kinaz eş kristal yapısı PDB protein veritabanında saklanmaktadır. Kinaz katlanması nispeten yüksek oranda korunduğundan sanal tarama, taramaya yönelik yeni kemotiplerin tespit edilmesi açısından büyük katkıda bulunmuştur.

G proteini kenetli reseptörler (GPCR'ler)

Pazarda bulunan ilaçların büyük bir kısmı 7 transmembran reseptörünün bulunduğu bir aile olan GPCR'lere hedeflenmiştir. Bu alan halen ilaç sektöründe büyük araştırma alanlarından biridir. İnsan genom projesinde yeni ilaç tedavilerine yönelik olasılıklı hedef olarak 350 GPCR tanımlanmış, ancak bunların büyük bir bölümü henüz çok az oranda anlaşılmiş olup, doğal ligandları tespit edilmemiştir. İnsan genom projesinde bunların keşfedilmesinin ardından klinik alanda yeni ilaçlarda görülmesi beklenen artış henüz gerçekleşmemiştir. Bu durumun nedenlerinden biri, yeni hedeflerin gerçek anlamda valide edilmesinin karmaşıklığı olabilir. Bu tip bir doğrulama, ancak hastalar yıllarca tedavi aldıktan sonra mümkün olmaktadır. İkinci bir neden ise yeni hedeflerin çoğunda doğal modülatör olarak oldukça büyük peptid ligandlarının bulunmasıdır. Son olarak, bunların çoğu beyin korunan ortamında yer almaktadır. Ayrıca GPCR sinyallerinin karmaşıklığıyla ilgili yeni bilgiler elde edilmiştir,¹¹³ söz konusu karmaşıklık sinyallerin lokalizasyon, hücre türü, yardımcı protein düzenlenmesi, süreye bağlı yüzey ekspresyonu, geri dönüşüm, dimer ve multimer formasyonu ile kontrol edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu yeni keşifler, geleceğe yönelik pek çok yeni fırsat sunmaktadır.

İnsan GPCR'lerinin ilk yapılarının yayınlanması, modelleme ve yapı temelli ilaç tasarımları için yeni fırsatların önünü açacak ve GPCR'lerin nasıl sinyal verdiklerinin anlaşılmasına büyük oranda yardımcı olacaktır^{104,105}. GPCR'lerdeki mutasyonlar, bunların pek çok hastalığın nedeni ya da katkıda bulunan unsuru olabileceğinin anlaşılmasını sağlamış ve tedaviye yönelik yeni fırsatların önünü açmıştır¹¹⁴. GPCR'lerin modüle edilmesi için allosterik mekanizmaların (doğal ligandan uzak bir bölgede bağlanma) belirlenmesi de çığır açan yeni gelişmelere önyak olmuştur¹¹⁵. Bu gelişmelere örnek olarak metabotropik glutamat reseptörü 5'te (mGlu5)¹¹⁶ seçili sinyal yollarının düzenlenmesi gösterilebilir. Bu ilaç, yeni bir antipsikotik tedavi potansiyeli taşımaktadır. Başka bir örnek de negatif allosterik modülatör maravirok kullanılarak viral hücre girişinin CCR5 reseptörü yoluyla bloke edilmesi sonucunda yeni HIV tedavisinin geliştirilmesidir (**Şekil 8**).

Obezitenin tedavisine yönelik bir cannabinoid 1 antagonisti olan rimonabant¹¹⁷ pazara sunulmuş olmakla birlikte, başarılı bir şekilde valide edilen, metabolik rahatsızlıkların tedavisine yönelik pek çok GPCR hedefi klinik açıdan umut vadetmemektedir. Yiyecek alımının düzenlenmesi ve enerji düzenlemesine yapılan yüksek tutarlı yatırımlar insanlardaki bu sistemin muazzam karmaşıklığının, ne kadar bol miktarda bulunduğunun ve karşılıklı bağımlılığının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu terapötik alanda hızlı ve etkili ilaç tedavilerine yönelik beklentiler, 10 yıl önce öngörülenden çok daha az sayıdadır. Kemokinler de başlangıçtaki heyecanın haval kırıklığına uğratan klinik sonuçlar nedeniyle tekrar değerlendirildiği alanlardan biridir¹¹⁸.



Şekil 8. Maraviroc

Proteaz İnhibitörleri

Proteazlar, peptid bağlarının peptid sonunda (endopeptidaz) ya da ortasında (endopeptidaz) hidrolitik parçalanmasından sorumludur. Altı proteaz grubu tespit edilmiş ve bunlar, ilgili oldukları gruplara ya da peptid bağındaki aktive edici nükleofilik saldırıya göre isimlendirilmiştir (serin, treonin, sistein, aspartik asit, glutamik asit ve metalloproteazlar gibi). Enzimler, geçiş durumunda substratları başlangıç durumuna kıyasla daha sıkı bağlar. Bu bilgi, etkili enzim inhibitörlerinin tasarımında bir mekanizma olarak kullanılmaktadır. Ancak bir enzimin özgüllüğü ve seçici inhibisyonu da önemlidir. Bir enzimin özgüllüğünün belirlenmesinde genellikle parçalanma noktasının her iki tarafındaki kalıntılar önemlidir. Proteazlar pek çok önemli hastalık sürecine dahil olmaktadır. Proteazların seçici engellenmesi kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon, bağışıklık hastalıkları ve Alzheimer gibi hastalıkların tedavisinde uygulanmaktadır.

Peptidomimetikler, tümü ilaç özelliği taşıyan ve bir peptidin etkinliğini taklit eden ancak peptidlerle arasında yapısal bir benzerlik bulunmayan bileşiklerdir. 90'ların başında, progresif modifikasyon yoluyla orijinal hedef substrat peptid sekansından pek çok peptidomimetik geliştirilmiştir. Peptid sekansından başlayarak, hidrolize edilebilir peptid bağlarının fosfonat, florometil keton gibi hidrolize edilemeyen mimiklerle ya da peptid bağları için diğer isosteik seçeneklerle değiştirmesi ve böylece metabolik stabilitenin artırılması gerekmektedir.¹¹⁹ Seçenek olarak, C-terminalden N-terminale siklizasyon ya da yan zincirlerden siklizasyon yoluyla konformasyonel olarak sınırlı analogların sentezi^{120,121} veya prolin ya da d-amino asitlerinin (pek çok proteaz tarafından tanınmayan, doğal olmayan amino asit formu) eklenmesi de *in vivo* stabiliteyi arttıracaktır. Ardından, özgüllükle uyumlu en küçük sekansın¹²² ve enzimle iyi bir bağın elde edilebilmesi için gerekli ve gerekli olmayan amino asitlerin belirlenmesi amacıyla çeşitli analoglar hazırlanmaktadır. Sekansın konformasyonel gereklilikleri üzerinde çok az bir etkisi olduğundan, her bir amino asitin alanınla değiştirilmesi, gerekli sekansın aranması için kullanışlı bir yöntemdir. Peptidden başlayarak, yakın ilişkili proteazda seçicilik elde etmek her zaman zorlu olmuştur. Ayrıca pek çok şirket aynı peptidle başladığından, patent alanı çok kalabalıktır.

Bir metalloproteaz olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) için geliştirilen inhibitörler, hedef proteazın 3 boyutlu yapısı veya sekansı belirlenmeden önce tasarlanan en başarılı proteaz inhibitör grubudur. ACE, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşmesini katalize etmektedir. Bu dönüşüm hipertansiyon, kalp yetmezliği ve kalp krizi tedavisinde blokajları önem taşıyan anjiyotensin reseptör aktivasyonunda önemli bir adımdır.

Kısa süre öncesine kadar, proteaz inhibitörlerinin büyük bir kısmı küçük non-peptid bileşik koleksiyonlarının yüksek hacimli taramalarıyla ya da yapı temelli ilaç tasarımıyla (SBDD) tanımlanmaktaydı. Proteazlar genellikle çözünebilir enzimler olduğundan ya da çözünebilir bir formda elde edilebildiklerinden, bunlara yönelik pek çok kristal yapısı yayınlanmıştır. Bunların büyük bir kısmı inhibitör arayışlarında yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Aralarından en dikkat çeken, HIV tedavisinde çığır açan bir gelişme olan ilk HIV-1 proteaz inhibitörlerinin geliştirilmesinde kritik rol oynayan X ışını kristalografisidir¹²³.

Diğer önemli proteaz hedefleri arasında β -alanı APP parçalama enziminin (BACE) inhibisyonu bulunmaktadır. Bu enzimin farelerde β -amiloid üretiminde oynadığı kritik rol, transgenik fare modelleri kullanılarak gösterilmiştir. Bu durum, enzimin Alzheimer hastalığının tedavisine yönelik iyi bir hedef olduğunu göstermektedir. Katepsin K, neredeyse yalnızca osteoklastlarda bulunan ve burada kemik rezorpsiyonundan sorumlu enzim olarak işlev gösteren bir lizozomal sistein proteazıdır¹²⁴. Klinik araştırma aşamasında olan çok sayıda bileşik bulunmaktadır. Kısa süre önce, katepsin K inhibitörleri artrit, ateroskleroz, kan basıncını düzenleme, obezite ve kansere yönelik potansiyel bir tedavi olarak sunulmuştur. Proteaz inhibitörleri yakın zamanda yeniden gözden geçirilmiştir.¹²⁵

PROTEİN-PROTEİN ETKİLEŞİMLERİ

Tekli hedef proteinlerin pek çok farklı protein-protein agregatları oluşturduğu ve bunların modülasyonunun çok farklı sonuçlara neden olduğu netlik kazanmaya başladığından, potansiyel olarak çok seçici olmalarına rağmen protein-protein etkileşimlerinin modülasyonu halen büyük bir zorluktur. Genel olarak, protein/protein reseptörü etkileşimlerinin düşük moleküler ağırlıklı antagonistlerinin hazırlanması, agonistlerin hazırlanmasından daha uygundur. Bunun nedeni, agonist etkilerini taklit etmek için gereken etkileşim alanının büyük olmasıdır. Bu durumun kritik konformasyonel değişikliklerin indüksiyonuna veya agregasyon etkisine neden olduğu düşünülmektedir. Ancak örneğin bazı nöropeptid bağlayan GPCR'lerin küçük molekül agonistleri, bu durumun her zaman bir sınırlama olmadığını göstermektedir. Stabilize peptidler, N-terminal modifikasyon ve büyük lipofilik polietilen glikol PEG işaretlerinin kullanımıyla GLP-1 gibi hedefler için başarılı bir şekilde pazara sunulmuşlardır.

Eksendin (Byetta), bu yeni inkretin mimetikler sınıfının ilk temsilcisidir. 2005 yılında ilk kez tip 2 diyabet tedavisi için onaylanmıştır.

Potansiyel bağlanma bölgelerinin öngörülmesi, farklı yaklaşımlar ve veritabanları kullanılarak haritalanabilmektedir. Örneğin çok yüksek oranda potansiyel etkileşimin tablo haline getirilmesi amacıyla BIDWiki sitesi oluşturulmuştur¹²⁶. Küçük molekül girişimlerinde en umut vadeden etkileşimler, iki protein tarafından kapatılan (bu durum sık gerçekleşmemektedir) ve daha büyük açık ara yüzeylerin dahil olduğu ceplerdir. Ligandlar, geleneksel "Beş Kuralı"nda küçük moleküller ile proteinler arasında ara yüzey oluşturan küçük moleküllerden daha büyüktür. Umut vadeden bazı başlangıç noktalarına örnek olarak inaktivatör MDM2 ile tümör süpresör gen p53'ün etkileşimini inhibe eden doğal ürün nutlin-3a gösterilebilir. P53'ü yeniden aktive edebilen ilaçların kanser tedavisinde kullanılma potansiyeli vardır¹²⁷.

Protein etkileşimlerine dahil olan peptid ve protein bölgeleri genellikle ters dönüşler ya da döngüler halinde bulunmaktadır. Bu dönüşlerin taklit edilmesi, protein/protein etkileşimi problemleri ve ilaç adayları olarak araştırılmaları bakımından önemlidir.¹²⁸ Çok sayıda grup, bu dönüşlerin ayrı konformasyonel sınıflarının taklitlerini hazırlamıştır.¹²⁹ Heliks etkileşimlerinin taklit edilmesi konusunda da aşama kaydedilmiştir¹³⁰. Verdine, p53-HDM2 ve Bcl-2-Bax/Bad etkileşimlerini^{131,132} ve paralel β kıvrımlı yaprak motiflerini modüle etmek amacıyla stabil heliks taklitleri oluşturmak için halka kapama metatesini kullanmıştır.¹³³ Protein-protein etkileşimlerinin inhibitörlerinin tasarımı yakın zamanda yeniden gözden geçirilmiştir.¹³⁴

İLAÇ UYGULAMASI

İlaç uygulama yöntemleri, özellikle peptidler ve biyoteknolojiyle üretilen büyük protein terapötik adayları açısından pek çok şirket için önemli araştırma alanlarından biridir. Bu araştırmalar şirket içi programlar veya özel şirketler ve akademik gruplarla yakın iş birliği içinde gerçekleştirilmektedir.¹³⁵ Pek çok terapötik endikasyonda, uygulama kolaylığı ve hasta uyuncu açısından ideal ilaç uygulama yöntemi oral yoldan uygulamadır. Ne yazık ki

midedeki asidik ortam ve proteinleri bağırsağın alt kısmında kana geçmeden parçalayan güçlü hidrolitik enzimler nedeniyle bu durum peptidler ve proteinler açısından büyük zorluklara neden olmaktadır. Oral uygulamaya yönelik farklı koruyucu kaplama uygulamaları, stabil olmayan ürünlerin yavaş salınımla, pulsatil uygulamayla¹³⁶ veya bölgeye özgü olarak oral yoldan verilmesine imkan sağlamaktadır. İnsülinin oral olarak uygulanması, ürünü gastrointestinal kanalın sert ortamından koruyan ve transelüler emilimi arttıran katı lipid nanopartiküller¹³⁷ aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.

Toz ve sıvı aerosol teknolojisi günümüzde son derece gelişmiş bir bilim dalıdır¹³⁸. Ağız ve akciğerlerin yüzeyine yakın bölgelerdeki yoğun kan dolaşımı, stabil olmayan bileşiklerin hızlı ve sistematik bir şekilde uygulanması için özellikle cazip bir uygulama yoludur. Transnazal uygulama teknolojileri de etkin bir araştırma alanıdır.

Sigarayı bırakmadan Parkinson hastalığının tedavisine kadar çeşitli alanlarda kullanılmak üzere pazara sunulan çok sayıda transdermal flaster mevcuttur. Proteinler ve peptidler, pasif süreçle emilmeye imkan vermeyecek kadar büyük ve polar moleküllerdir. Umut vadeden iki yaklaşımda, yüklenmiş moleküllerin deriden geçmesini sağlamak için elektrik akımı kullanılmaktadır. İyontoforez yaklaşımında sürekli ve düşük akım kullanılmaktadır. Transdermal elektroporasyon yönteminde ise, çok küçük aralıklarla yüzlerce volt verilmektedir.¹³⁹ Enjeksiyona acısız bir seçenek olarak, transdermal ilaç uygulamalarına yönelik çözünebilir mikroiğneler geliştirilmiştir¹⁴⁰.

KEMOGENOMİK

İnsan genomunun açıklığa kavuşması, protein ailelerinin tespit edilmesine ve sekanslanmasına önayak olmuştur ancak bunların pek çoğunun işlevi bilinmemektedir. Yeni sekansları patent koruması altına alma konusundaki telaşın ardından, terapötik uygulamaları tespit etme çalışmaları başlamıştır. Gen çıkarma yöntemi, ekspresyon profili çıkarma gibi biyolojik teknikler kullanıldığında doğrulamanın çok yavaş ilerlediği görülmüştür. Ayrıca pek çok durumda, orijinal başvurudaki terapötik uygulamaları kanıtlayarak güçlü patent koruması elde edilmesi mümkün olmamıştır. Bu durum, ilaç sektöründe genomik uygulamalarının yeniden değerlendirilmesine ve keşfedilen pek çok yeni sekansın yetim statüsünden çıkarılmasına yardımcı olacak yeni teknikler geliştirilmesine neden olmuştur.

Bir enzim ya da reseptör için etkili bir ligand serisinin genellikle aynı hedef ailesindeki bağlantılı hedeflerle afinitesinin olduğunun fark edilmesi, terapötik hedeflerin kümelenmesini sağlayan, kimyasal dayanaklı kemogenomik yaklaşımının geliştirilmesini sağlamıştır. Kemogenomik, her bir hedef ailesinin sonradan hazırlanan bileşikler ve analoglarla karşılaştırılarak taranması açısından diğer yerleşik yaklaşımlardan ayrılmaktadır. Bu yöntem, bir bileşik serisi için çok sayıda bağlantılı hedef karşısında yapı etkinlik ilişkilerindeki değişikliklerin genel haritasının oluşturulmasını sağlayarak, tıp ve bilişimsel kimya uzmanlarına analogların tasarımı kullanacakları büyük miktarda veri sunmaktadır. Daha iyi seçicilik profillerinin oluşturulmasının yanı sıra, daha önce incelenmemiş hedeflerin inhibitörleri de bulunarak validasyon için kullanılabilirlerdir. Kimya ve biyoloji becerileri etkili bir şekilde yeniden kullanılabilirlikte ve başarılı ilaç benzeri bileşik serileri için güçlü patent koruması alınabilmektedir.¹⁴¹

Bir başka gelişme ise, yeni hedeflerin rolünü ve indükledikleri fenotipleri belirleyebilmek amacıyla doğrudan proteinlere bağlanarak işlevlerini değiştirdikleri bilinen biyoaktif bileşikler temel alınarak hazırlanan sentetik analogların kullanılmasıdır. Bu yaklaşıma kemogenetik adı verilmektedir.¹⁴² İnsan genom projesi ve teknolojik gelişmeler sayesinde elde edilen muazzam veri akışımının neden olduğu büyük zorluk, hiçbir şirketin kendi bünyesinde destekleyebileceği bir durum değildir. Bu nedenle akademi çevreleriyle daha fazla etkileşime yönelme olmuş, kamuya açık veritabanları¹⁴³, yazılımlar¹⁴⁴ ve iş birlikleri yoluyla veri alışverişi yapılmaya başlanmıştır.

SONUÇLAR

Yeni bir ilacın keşfedilmesi ve pazara ulaşacağı veya en azından kendi geliştirme maliyetlerini karşılayacağı aşamaya kadar geliştirilmesi son derece riskli, her aşaması tuzaklarla dolu olan bir süreçtir. İlaç keşfi çok yönlü karmaşık ve "yüksek teknoloji" gerektiren bir alandır. Beceri, teknoloji ve uzun süreli taahhüt açısından büyük yatırımlar gerekmektedir. Bu çalışmalarda yer alan herkesin hemfikir olacağı üzere, ilaç keşfi aynı zamanda bir sanattir. Basit bir öngörüyle, çok kısa bir sürede tamamen yön değiştirebilmektedir. Modern araştırmaların multidisipliner yapısı, araştırma ekibi üyeleri arasında yakın iş birliğinin ve etkili iletişimin çok büyük önem taşıdığını göstermektedir. Mevcut tüm sofistike araçlara rağmen, bir çalışmanın başarılı olması araştırmacıların yeteneklerine ve bu süreçte yer alan kişilerin motivasyon durumuna bağlıdır. Araştırma grubunun bir yaklaşıma yanıt verme ve modifiye etme hızı ve tüm üyeleri beraberinde götürmesi, başarılı bir ekibin göstergesidir.

KAYNAKLAR

- Dolan ME *et al.* Integrating epigenomics into pharmacogenomic studies; *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2008; **1**: 7–14.
- International Human Genome Sequencing Consortium *Nature*, 2001; **409**: 860–921.
- Venter JC *et al.* The Sequence of the Human Genome; *Science* 16 February 2001; **291**(5507): 1304–1351.
- Russ AP, Lampel S. The druggable genome: an update. *Drug Discov Today* 2005; **10**: 1607–1610.
- Paolini GV, Shapland RH, van Hoorn WP *et al.* Global mapping of pharmacological space. *Nat Biotechnol* 2006; **24**: 805–815.
- T. Beiter *et al.* Antisense transcription; *Cell. Mol. Life Sci.* 2009; **66**: 94–112.
- Eckstein F. Small non-coding RNAs as magic bullets; *TRENDS in Biochemical Sciences* 2005; **30**(8): 445–452.
- Dickins RA *et al.* Tissue-specific and reversible RNA interference in transgenic mice. *Nature Genetics*, 2007; **39**: 914–921.
- McQuibban, GA *et al.* Inflammation dampened by gelatinase A cleavage of monocyte chemoattractant protein-3. *Science* 1999; **289**: 1202–1206.
- Wilson S, Bergsma D. *Pharm News*, 2000; **7**(3): 33–41.
- The Wellcome Trust Case Control Consortium. *Nature*, 2007; **447**: 661–678.
- Iles M. *PLoS Genetics*, 2008; **4**(2): e33.
- Koehn FE, Carter GT. The evolving role of natural products in drug discovery; *Nature Reviews Drug Discovery* 2005; 206–220.
- van Beek T A. *et al.* Recent developments in the rapid analysis of plants and tracking their bioactive constituents *Phytochem Rev* 2009; **8**: 387–399.
- Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M *et al.* *J Antibiotics*, 1987; **40**: 1249–1255.
- Chang RSL, Lotti VJ, Monaghan RL *et al.* *Science*, 1985; **230**: 177–179.
- Alberts AW, Chen J, Kuron G *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980; **77**: 3957–3961.
- Harvey A. *Chem Ind (London)*, 2000; **5**: 174–176.
- Gregory, MA *et al.* *Angew. Chem Int Ed Engl.* 2005; **44**: 4757–4760.
- Kingston DGI. Taxol and Other Anticancer Agents From Plants, Pharmaceuticals from traditional medicinal plants, New plants from Natural Sources, Coombes JD (ed) IBC Technical Services 1992; 101–119.
- Wani MC, Taylor HL, Wall ME *et al.* *J Amer Chem Soc*, 1971; **93**: 630–634.
- Nicolaou KC, Yang C, Liu JJ *et al.* *Nature*, 1994; **367**: 5878–5879.
- Holton RA, Kim H-B, Somoza C *et al.* *J Amer Chem Soc*, 1994; **116**: 1599–1600.
- Colin M, Guenard D, Gueritte-Voegelein F *et al.* *Eur Pat Appl.* EP253738 A1, 20 Jan 1988.
- Harding MW, Galat A, Uehling DE and Schreiber SL. *Nature*, 1989; **341**: 758–760.
- Shao-En Ong *et al.* Identifying the proteins to which small-molecule probes and drugs bind in cells; *PNAS* 2009; **106**(12): 4617–4622.
- Bradley D. *Science*, 1993; **261**: 1117.
- Harikumar KB Aggarwal BB Aggarwal BB. Resveratrol: a multitargeted agent for age-associated chronic diseases; *Cell Cycle*. 2008 Apr 15; **7**(8): 1020–35.
- Meunier B. From classical antimalarial drugs to new compounds based on the mechanism of action of artemisinin; *Pure Appl. Chem.*, 2001; **73**(7): 1173–1188.

- Dinesh Khanna *et al.* Natural products as a gold mine for arthritis treatment; *Current Opinion in Pharmacology* 2007; **7**: 344–351.
- Williams M. *Med Res Rev*, 1991; **11**: 147–184.
- Strosberg AD and Maruillo S. *Trends Pharmacol Sci*, 1992; **13**: 95–98.
- Kost TA *et al.* Baculovirus as versatile vectors for protein expression in insect and mammalian cells, *Nature Biotechnology* 2005; **23**(5) 567–575.
- Hodgson J. *Bio/Technology*, 1992; **10**: 973–980.
- Arch JRS, Wilson S. *Int J Obes*, 1996; **20**(3): 191–9.
- Dunn DA, Feygin I. *Drug Disc Today*, 2000; **5**(12): S84–S91.
- Bosworth N and Towers P. *Nature*, 1989; **341**: 167–168.
- Bender A *et al.* Which aspects of HTS are empirically correlated with downstream success? *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 2008; **11**(3): 327–337.
- Gracheck SJ, Miller PF and Marks JS. *Ann Reports Med Chem*, 1993; **28**: 161–166.
- Himmler A, Stratowa C and Czernilofsky AP. *J Recept Res*, 1993; **13**: 79–94.
- Chen LJ Fu *et al.* *Nature Biotechnol*, 1996; **14**: 606–609.
- Haney SA, LaPan P, Pan J, Zhang J; High-content screening moves to the front of the line; *Drug Discovery Today* October 2006; **11**: 19/20. Ye Fang *et al.* Label-Free Cell-Based Assays for GPCR Screening; *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2008; **11**: 357-369.
- Bender A *et al.* Which aspects of HTS are empirically correlated with downstream success; *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 2008; **11**(3): 327–337.
- Matthews DJ and Wells JA. *Science*, 1993; **60**: 1113–1117.
- Houghten RA, Pinicilla C, Blondelle SE *et al.* 1991; *Nature*; **354**: 84–86.
- Lam K, Salmon S, Hresh E *et al.* *Nature*, 1991; **354**: 82–84.
- Frank R, Döring R. Simultaneous multiple peptide synthesis under continuous flow conditions on cellulose paper discs as segmental solid supports; *Tetrahedron*; 1988; **44**(19): 6031–6040.
- Nielsen J, Brenner S, Janda KD. *J Amer Chem Soc*, 1993; **115**: 9812–9813.
- Needels MC, Jones DG *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; **90**: 10700–10704.
- Ohlmeyer MHJ, Swanson RN *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; **90**: 10922–10926.
- Ker JM, Banville SC, Zuckermann RN. *J Amer Chem Soc*, 1993; **115**: 2529–2531.
- Willoughby CA *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2001; **12**(1): 93–96.
- Fodor SPA, Read JL, Pirrung MC *et al.* *Science*, 1991; **251**: 767–773.
- Affleck RL. *Curr Opin Chem Biol*, 2001; **5**: 257–263.
- Bohacek RS, McMartin C, Guida WC. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective; *Medicinal Research Reviews*, 1996; **16**(1): 3-50.
- Bemis GW, Murcko M. *J Med Chem*, 1996; **39**: 2887–2893.
- Bemis GW, Murcko M. *J Med Chem*, 1999; **42**: 5095–5099.
- Vieth M *et al.* Characteristic Physical Properties and Structural Fragments of Marketed Oral Drugs; *J. Med. Chem.* 2004; **47**: 224–232.
- Teague SJ *et al.* *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999; **38**(24): 3743–3748.
- Oprea TI *et al.* Is There a Difference between Leads and Drugs? A Historical Perspective; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2001; **41**: 1308–1315.
- Hann MH, Leach AR, Harper G. *J Chem Inf Comput Sci*, 2001; **41**: 856–864.
- Langer T, Hoffmann RD. *Current Pharm Design* 2001; **7**(7): 509–527.
- Waszkowycz, B; *Drug Discovery Today*, 2008, **13**; 5/6 , 219-226
- Everett J *et al.* *Drug Discovery Today*, 2001; **6**(15): 779–785.
- Thompson LA. *Curr Opin Chem Biol*, 2000; **4**: 324–337.
- Hopkins AL *et al.* Ligand efficiency: a useful metric for lead selection; *Drug Discovery Today*; 2004; **9**(10): 430–431.
- Cele Abad-Zapatero; Ligand efficiency indices for effective drug discovery; *Expert Opin. Drug Discov.* 2007; **2**(4): 469–488.
- Congreve M, Carr R, Murray C, Jhoti H: A ‘rule of three’ for fragment-based lead discovery. *Drug Discovery Today* 2003; **8**(19): 876–877.
- Shuker SB, Hajduk PJ, Meadows RP, Fesik SW: Discovering high-affinity ligands for proteins: SAR by NMR. *Science* 1996; **274**(5292): 1531–1534.
- Ockey DA, Dotson JL, Struble ME *et al.* Structure–activity relationships by mass spectrometry identification of novel MMP-3 inhibitors *Bioorg. Med. Chem.* 2004; **12**(1):37–44.
- Vetter D: Chemical microarrays, fragment diversity, label-free imaging by plasmon resonance – a chemical genomics approach. *J. Cellular Biochem Suppl.* 2002; **39**: 79–84.

- Barker J, Courtney S, Hestekamp T, *et al.* Fragment screening by biochemical assay. *Expert Opin. Drug Discov.* 2006; **1**: 225–236.
- Hajduk PJ, Greer J. A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned; *Nature Reviews Drug Discovery* 2007; **6**: 211–219.
- Dalvit C *et al.* A general NMR method for rapid, efficient, and reliable biochemical screening. *J. Am. Chem. Soc.* 2003; **125**(47): 14620–14625.
- Waterbeemd Hvd, Smith DA, Beaumont K, Walker DK. *J Med Chem*, 2001; **44**(9): 1313–1333.
- Summerfield SG *et al.* Central Nervous System Drug Disposition: The Relationship between *in Situ* Brain Permeability and Brain Free Fraction; *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics* 2007; **322**(1): 205–213.
- Pardridge WM. Blood–brain barrier delivery; *Drug Discovery Today*, 2007; **12**(1-2): 54–61.
- Lipinski CA *et al.* *Adv Drug Deliv Rev*, 2001; **46**(1-3): 3–26.
- Veber DF *et al.* 2002; Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **45**: 2615–2623.
- Chohan KK *et al.* Advancements in Predictive In Silico Models for ADME; *Current Chemical Biology*, 2008; **2**(3): 215–228.
- Anders H-J *et al.* Identifying and validating novel targets with *in vivo* disease models: Guidelines for study design; *Drug Discovery Today* **12**(11/12): 446–451.
- Balimane PV, Chong S. Cell culture-based models for intestinal permeability: a critique. *DDT*. 2005; **10**(5) 335–343.
- Raub TJ. P-Glycoprotein Recognition of Substrates and Circumvention through Rational Drug Design; *Molecular Pharmaceutics* 2005; **3**(1): 3–25.
- David Rodrigues A. Prioritization of Clinical Drug Interaction Studies Using *In Vitro* Cytochrome P450 Data: Proposed Refinement and Expansion of the “Rank Order” Approach; *Drug Metabolism Letters*, 2007; **1**, 31–35.
- Aronov AM. Tuning out of hERG; *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 2008; **11**(1): 128–135.
- Abe A *et al.* A Role for Lysosomal Phospholipase A2 in Drug Induced Phospholipidosis; *Drug Metabolism Letters*, 2007; **1**: 49–53.
- Barratt MD. *Cell Biol Toxicol*, 2000; **16**: 1–13.
- Kramer JA *et al.* *Nature*, 2007; **6**: 636–649.
- Ghose AK *et al.* Knowledge-based cheminformatic approaches to drug discovery; *Drug Discovery Today*; 2006; **11**(23/24): 1107–1114.
- Sukumar N *et al.* Bioinformatics and cheminformatics: Where do the twain meet? *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 2008; **11**(3): 311–319
- Cheeseright T *et al.* Molecular field technology applied to virtual screening and finding the bioactive conformation; *Expert Opin. Drug Discov.* 2007; **2**(1): 131–144.
- Willett P. Similarity-based virtual screening using 2Dfingerprints. *Drug Discov Today* 2006; **11**: 1046–1053.
- Waszkowycz B. *Drug Discovery Today*, 2008; **13**(5/6): 219–226.
- Sufrin JR, Dunn DA, Marshall GR. *Mol Pharmacol*, 1981; **19**: 307–313.
- Martin YC. *Methods Enzymol*, 1992; **203**: 587–613.
- Hansch C and Fujita T. *J Amer Chem Soc*, **1964**; **86**: 1616–1626. 98. Topliss JG. *J Med Chem*, 1972; **15**(10): 1006–1011.
- Palm K, Stenberg P, Luthman K, Artursson P. *Pharm Res*, 1997; **14**(5): 568–571.
- Cramer III RD, Patterson DE, Bunce JD. *J Amer Chem Soc*, 1988; **110**: 5959–5967.
- Martin YC. *Perspectives Drug Dis Design*, 1998; **12**(14): 3–23.
- Testa B, Balmat AL, Long A, Judson PN. Predicting drug metabolism – an evaluation of the expert system METEOR. 2005; *Chem Biodiver* **2**: 872–885.
- Estrada E, Uriarte E. *Curr Med Chem*, 2001; **8**(13): 1573–1588.
- Cherezovet V *et al.* High-resolution crystal structure of an engineered human beta2-adrenergic G protein-coupled receptor. *Science* 2007; **318**: 1258–1265.
- Jaakola VP *et al.* The 2.6 Angstrom Crystal Structure of a Human A2A Adenosine Receptor Bound to an Antagonist. *Science* 2008; **322**: 1211–1217. Palczewski K *et al.* *Science*, 2001; **289**: 739–745.
- Jones DT, Taylor WR, Thornton JM. *Nature* 1992; **358**: 86–89.
- Hartl FU, Hayer-Hartl M. Converging concepts of protein folding *in vitro* and *in vivo*; *Nature Structural & Molecular Biology*, 2009; **16**: 574–581.
- Murzin AG, Chothia C. *Curr Opin Struc Biol*, 1992; **2**: 895–903.
- Finn RD *et al.* The Pfam protein families database: *Nucleic Acids Research* (2008)36:D281- D288.
- Adrian FJ *et al.* Allosteric inhibitors of Bcr-Abl-dependent cell proliferation, *Nature Chemical Biology*; 2006; **2**(2): 95–102.

- Bogoyevitch MA, Fairlie DP. A new paradigm for protein kinase inhibition: blocking phosphorylation without directly targeting ATP binding; *Drug Discovery Today* 2007; **12**(15/16): 622–633.
- Strange PG. Signaling mechanisms of GPCR ligands; *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 2008; **11**(2): 196–202.
- Conn PM *et al.* G Protein-Coupled Receptor Trafficking in Health and Disease: Lessons Learned to Prepare for Therapeutic Mutant Rescue *in Vivo*; *Pharmacological Reviews*; 2007; **59**(3): 225–250.
- Conn PJ *et al.* Allosteric modulators of GPCRs: A novel approach for the treatment of CNS disorders; *Nature Reviews Drug Discovery* 2009; **8**: 41–54.
- Leach K, Sexton PM, Christopoulos A. Allosteric GPCR modulators: taking advantage of permissive receptor pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 2007; **28**: 382–389.
- Viveros MP *et al.* Critical Role of the Endocannabinoid System in the Regulation of Food Intake and Energy Metabolism, with Phylogenetic, Developmental, and Pathophysiological Implications; Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – *Drug Targets*, 2008; **8**: 220–230.
- Horuk R. Chemokine receptor antagonists: overcoming developmental hurdles; *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009; 23–33.
- Tourwe D. *Janssen Chimica Acta*, 1985; **3**(1): 3–18.
- Toniolo C. *Int J Peptide Protein Res*, 1990; **35**: 287–300.
- Hruby VJ, Al-Obeidi and Kazmierski W. *Biochem J*, 1990; **268**: 249–262.
- Beck-Sickingler AG, Gaida W, Schnorrenberg G *et al.* *Int J Pept Protein Res*, 1990; **36**: 522–530.
- De Clercq, E. Antiviral drugs in current clinical use. *J. Clin. Virol.* 2004; **30**: 115–133.
- Qingxiao Zhao *et al.* Cathepsin K: A therapeutic target for bone diseases; *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009; **380**(4): 721–723.
- Turk B. Targeting proteases: successes, failures and future prospects; *Nature Review Drug Discovery*; 2006; **5**: 785–799.
- Tsai J *et al.* The binding interface database (BID): a compilation of amino acid hot spots in protein interfaces. *Bioinformatics*, 2003 Jul 22; **19**(11): 1453–4.
- Tovar C *et al.* Small molecule Mdm2 antagonists reveal aberrant p53 signalling in cancer: implications for therapy. *Proc.Natl. Acad. Sci.* 2006; **103**: 1888–1893.
- Saragovi HU, Greene MI. *Immunomethods*, 1992; **1**: 5–9.
- Loughlin WA *et al.* Beta-strand mimetics; *Chem. Rev.* 2004; **104**(12): 6085–6118.
- Hamilton AD *et al.* Synthetic non-peptide mimetics of small alpha-helices; *Chem. Soc. Rev.* 2007; **36**: 326–334.
- Verdine GL *et al.* Reactivation of the p53 tumour suppressor pathway by a stapled p53 peptide; *J.A.C.S.* 2007; 2456–2457.
- Walensky ID *et al.* A stapled bid bh3 helix directly binds and activates bax; *Mol.Cell.* 2006; **24**: 199–210.
- Smith III AB, Keenan TP, Holcomb RC *et al.* *J Amer Chem Soc*, 1992; **114**: 10672–10674.
- Zinzalla G, Thurston DE. Targeting protein–protein interactions for therapeutic intervention: a challenge for the future; *Future Medicinal Chemistry* 2009; **1**(1): 65–93.
- Zharov VP, Latyshev AS. *Crit Rev Biomed Eng*, 2001; **29**(1): 142–156.
- Kalantzi LE *et al.* Recent Advances in Oral Pulsatile Drug Delivery; *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2009; **3**(1): 49–63(15).
- Sarmiento B *et al.* Oral insulin delivery by means of solid lipid nanoparticles; *International Journal of Nanomedicine* 2007; **2**(4): 743–749.
- Mitchell JP, Nagel MW. Oral inhalation therapy: meeting the challenge of developing more patient-appropriate devices; *Expert Review of Medical Devices* 2009; **6**(2): 147–155.
- Banga AK. Microporation applications for enhancing drug delivery; *Expert Opinion on Drug Delivery* 2009; **6**(4): 343–354.
- McAllister DV *et al.* Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies. *Proc.Natl.Acad.Sci.* 2003; **100**(24): 13755–13760.
- Caron PR *et al.* *Curr Opin Chem Biol*, 2001; **5**: 464–470. 142. Schreiber SL. *Science*, 2000; **287**: 1964–1969.
- Manolio TA *et al.* A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease; *The Journal of Clinical Investigation* 2008; **118**(5): 1590–1605.
- Williams AJ. Public chemical compound databases; *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 2008; **11**(3): 393–404.

2

Yeni İlaçların Uluslararası Alanda Gelişiminin Planlanması

Michael Humphreys

*Kurumsal Medikal Danışman, Uluslararası Medikal İlişkiler,
Boehringer Ingelheim Limited, Bracknell, Berkshire, BK*

GİRİŞ

Modern çağda yeni ilaç geliştirme çalışmalarında bulunanlar, süreç boyunca farklı kaynaklardan baskı görmektedir. Bu durum ulusal ya da global alanda yeni ilaçların kalite, güvenilirlik ve etkililik kanıtlarının belgelendirilmesi zorunluluğunu gerektirmektedir. Toplumun karşılayabileceği maliyetlerle yeni ve daha iyi ilaçlar sağlama konusunda sürekli devlet baskısı altında olan ilaç şirketlerinin yeni tıbbi ürünlere yönelik araştırma ve geliştirme yatırımlarını gerçekleştirmesi gerekmektedir. Düzenleyici kurumlar, gereklilikleri uyumlaştırmayı başarmış, bu sayede ulusal başvurular uluslararası başvuru haline gelmiştir. Birleşik Krallık'ta olduğu gibi, kısa ürün bilgisi (KÜB) ya da veri belgeleri dünyanın her yerinde aynı bilgileri içermektedir. İlaç sektörünün başarıları, başarısızlıkları ve kâr tüketici grupları tarafından büyük bir ilgiyle izlenmektedir. Pazarda olan ürünlerin etkililik ve güvenilirliklerine yönelik karşılaştırmalı veriler, klinik geliştirme programının normal bir gerekliliği haline gelmiştir. İlaç geliştirenler, yeni ürünlerin değeri ve maliyet etkinliği konusunda ilaç formülleri komiteleri ve ücretlendirme kurumlarına geçerli gerekçeler sunmayı öğrenmek zorunda kalmıştır. Bir yandan toplumsal hizmet olarak görülen Ulusal Sağlık Hizmetleri de kendi başına karmaşık bir pazar haline gelmiştir. İyi klinik (araştırma) uygulamaları (GCP) standart hale getirilmiştir.

Bu gelişmeler sonucunda yeni ilaç geliştirme çalışmaları yürütenlerin kendilerine sunulan kaynakları daha etkin ve verimli bir şekilde kullanmaları gerekmiştir. Ürünlerin nitelikli bir şekilde geliştirilmesi, düzenleyici kurumlar nezdinde başarılı olması ve en kısa sürede pazara sunulması için şirket yönetimleri haklı bir şekilde kapsamlı bir planlama ve işlemsel etkinlik talep etmektedir.

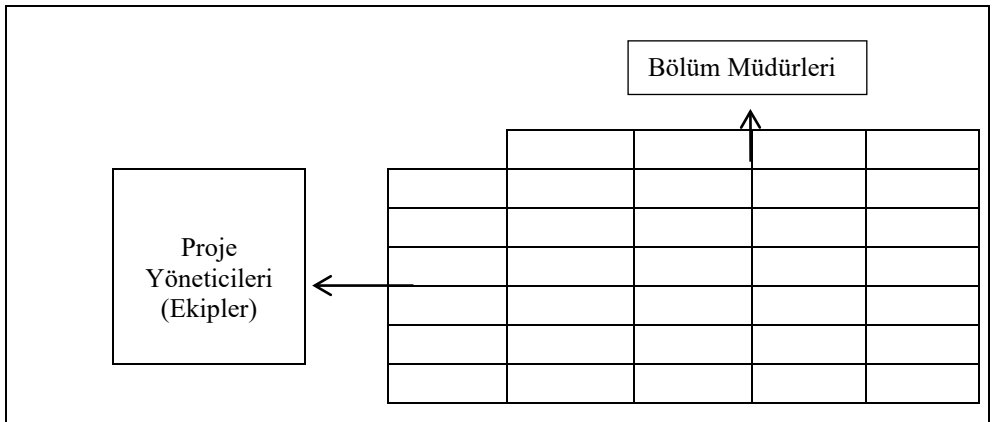
Hekimler ve bilim insanları lisans ve lisansüstü eğitimleri esnasında başarılı bir ilaç geliştirme süreci için gerekli olan karmaşık organizasyon becerileri ve işlevler konusunda eğitim almamaktadır. Bu nedenle bunları çalışırken, kapsamlı bir mesleki destekle öğrenmektedir. Büyük yenilikçi ilaç şirketleri, üst yönetimin belirlediği hedeflere ulaşabilmek için gerekli olan kapsamlı entelektüel becerileri bir araya getirebilmek amacıyla gelişmiş proje yönetimlerinden faydalanmak zorundadır. Son yıllara baktığımızda, proje yönetimine ilişkin en başarılı örnekleri çok sayıda yolcu güvenli bir şekilde taşıma kapasitesine sahip ilk uçak olan Boeing 747'nin geliştirilmesi ve Amerika'nın Ay'a insan gönderme çalışmalarıdır. Bu projeler çok uzun zaman önce tamamlanmış olsa da belirli bir hedefi olası olan en kısa sürede, makul bir maliyetle ve iş için gerekli kişilerin farklı bilgilerini, ilgilerini ve becerilerini kullanarak gerçekleştirmenin klasik örnekleri olarak görülmektedir.

Hekimler ve bilim insanları genelde çok disiplinli ekipler halinde çalışmasa da Ulusal Sağlık Hizmetleri ve birinci basamak tedavideki uzmanlaşma yönelimi bu durumu değiştirmiş, insanların eskisi kadar hiyerarşik olmayan bir şekilde çalışmayı öğrenmesini sağlamıştır. İlaç sektöründeki proje yöneticilerinin karşılaştığı en büyük zorluklardan ve en önemli sorunlardan biri, uluslararası projelerin planlanması esnasında ülkeler ve bilimsel laboratuvarlar arasındaki tıp ve bilim kültürlerinin farklı olmasıdır. Ayrıca ilaç sektörü uygulamalı bilimler alanında işlev göstermektedir ve hastalıkların temel bilimlerinin doğru olduğu varsayılmaktadır. Dünya genelinde tıp ve bilim dilinin İngilizce olduğu kabul edilse de dil ya da algılama da sorun yaratabilmektedir. Bu bölüm, etkili yeni bir ilacın üst yönetim tarafından kabul edilebilecek bir maliyetle ve uygun bir sürede pazara sunulması hedefinin ilgili herkesi tatmin edecek bir şekilde gerçekleştirilmesi amacıyla yeni ilaç geliştirme çalışmalarının planlanmasına ilişkin yöntemler önermektedir.

PROJE YÖNETİMİ

Pek çok şirket, yeni ilaç geliştirme çalışmalarında proje yönetiminin en uygun kavram olduğunu kabul etmiştir ve çoğu kendi bünyesi içinde proje yönetim yapıları oluşturmuştur. Bunun pek çok farklı yöntemi olsa da temelde planlama, eşgüdüm, gözetim ve ilgili süreçlerin gerçekleştirilmesi görevini üstlenen, ayrıca üst yönetime karşı sorumlu olan küçük bir grubun oluşturulmasını içermektedir. Bir çok şirket birden fazla proje yürüttüğünden çok sayıda ekipleri bulunmaktadır.

Bu aşamada karşılaşılan zorluk, proje yönetiminin doğası gereği şirketin doğal hiyerarşisini bozması ve bölüm müdürlerine müdahale ediyor gibi görünmesidir. Böyle bir durumda bölüm müdürlerinin proje yönetiminin istediği şekilde işlev göstermesine izin vermesi gerekmektedir. Bunun için de proje yönetimi işlev gösterirken bölüm müdürlerinin de kendi yönetimlerini gerçekleştirebileceği bir matris oluşturulması gerekmektedir (**Şekil 1**). Gerçek matris yönetimi ve farklı versiyonları 1980'lerde yaygınlaşmıştır. Pek çok kişi sorumluluğun dağıtıldığı ve hesap verebilirliğin kaybedildiği yani hiç kimsenin gerçek anlamda sorumluluk sahibi olmadığı ve hiç kimsenin hata sorumluluğunu üstlenmediği gerekçesiyle bu sistemi kullanmayı bırakmıştır. Beceri, gereklilik ve işlev matrisinin oluşturulabilmesi için proje ekibinin yardım alabileceği makul bir üst yönetimin bulunması gerekmektedir. Aynı şekilde, ekipteki bireylerin de bölüm müdürleri tarafından desteklenmesi gerekmektedir. Bu nedenle bölüm müdürlerinin bu desteğin sağlanmasının önemi konusunda ikna edilmesi koşuldur.



Şekil 1: Klasik bir matris.

Başarılı bir proje yönetiminin ön şartı olan matrisin oluşturulabilmesi için dört farklı soru yanıtlanmalıdır:

1. Proje yöneticileri kime raporlama yapar?
2. Projeye olumlu destek sağlanması ve engel olunmaması için bölüm müdürlerinin ne tür bir yardım sağlaması gerekir?
3. Proje yönetimi ve bölüm müdürleri nasıl bir diyalog içinde olmalıdır?
4. Sorunları kim çözer?

Yukarıdaki soruların yanıtlanması çok zor, hatta bazen olası olduğundan matris yönetimi de itibarını kaybetmiştir. Bunun nedeni basittir: Proje yöneticilerinin hedefleri, bölüm müdürlerinin hedeflerinden farklıdır.

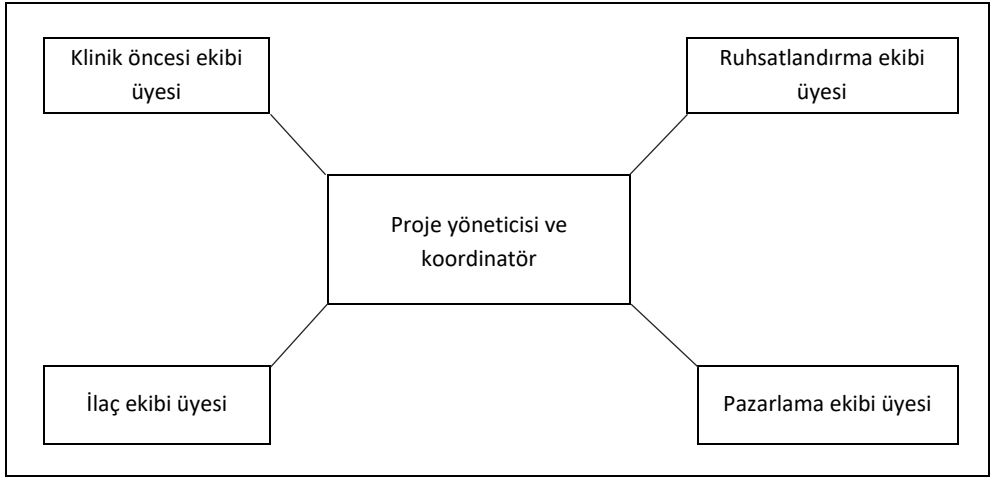
Bu durumda, işlevsel bir matrisin oluşturulabilmesi için gerekli sorular nasıl yanıtlanmalıdır? Bu soruya "merkezi kontrol" yanıtı verilebilir ve bu yanıt merkez ofis "en iyisini bilir" anlamına gelmektedir. Bununla birlikte, sayıları gittikçe azalsa da merkezi olmayan bir yönetimle başarıyı yakalamış şirketler de bulunmaktadır. Yukarıdaki sorunun yanıtı arada bir yerde olmalıdır. Başarılı ilaç şirketleri, üst yönetimin belirlediği hedeflere ulaşabilmek için bölüm müdürleriyle proje yönetimi arasında verimli bir etkileşim yaratmıştır. Tüm büyük şirketlerde, şirketin kendine özel yapısına, kültürüne ve işlev yönelimine bağlı bir yöntem geliştirilerek ortak hedefe ulaşılabilir. Bu sorunun herkes için geçerli bir yanıtı yoktur. Olsaydı, herkes aynı yapıyı ve aynı yaklaşımı kullanırdı. Bu bölümdeki örnekler, merkezi kontrol ve merkezi olmayan işlevler arasındaki oranı dengelemiş şirketlerde verimli olacağına inanılan yöntemlerdir. Bununla birlikte, farklı durumlarda aynı şekilde verimli seçenekler de bulunabilir.

Yazarın hipotezi, başarılı bir ilaç geliştirme çalışmasının çok disiplinli bir operasyonun yönetim birimlerinden biri olduğu ifadesiyle başlamaktadır. Deneyimli tıp doktorları ve bilim insanları bölüm müdürü olmaya meyilli iken proje yönetimi daha az deneyimli çalışanların görevlendirildiği nispeten yeni bir disiplindir. Bölüm müdürleri insanları yönetir, proje yöneticileri ise işlevleri. Şirketlerin özellikle deneyimli kişilerin ilgisini çekecek ücretler ve koşullarla eğitilmiş kişileri seçmediği durumlarda proje yöneticileri genellikle proje yöneticisi ya da lideri olarak görevlendirildikleri şirketlerde orta düzeylerde istihdam edilen ve kendilerine bağlı bölüm müdürlerine kıyasla oldukça deneyimsiz olabilecek kişilerden oluşmaktadır. Bu nedenle ilgili kurum, yönetimin merkezi olmasına ya da olmamasına bakılmaksızın, kurumsal ilaç sektöründe proje yöneticilerine ve ekiplerine gerekli yönetim desteğini sağlamalıdır. Araştırma odaklı büyük ülkelerde kurumsal ilaç işlevlerinin proje ekiplerine destek ve katkı sağlanması konusunda iştiraklerin tıbbi departmanlarına bağlı oldukları durumlarda, kurumsal ilaç departmanı yöneticileri ve ülke tıp direktörleri arasında yeterli diyalog kurularak her ikisinin de önceliklerinin uluslararası geliştirme projelerinin yararına olması sağlanmalıdır.

Proje Ekibinin Yapısı

Deneyimler sonucunda büyük proje ekiplerinin verimli çalışmadığı ve maliyetli olduğu görülmüştür. Ayrıca iyi bir plan oluşturmadan ve işlevler başlamadan yüksek oranda seyahat yapılmasını gerektirmektedir. Yeni doz formlarında ya da yeni endikasyonlarda olduğu gibi, yeni kimyasal ajanlar için de çekirdek bir proje ekibinin oluşturulması önerilmektedir. Ekipte bir proje lideri ya da yöneticisinin ve planın geliştirilmesi ve uygulamaya konması için görüşleri alınacak başlıca bilim dalı sorumlularının bulunması gerekmektedir. **Şekil 2'**de çekirdek proje ekibi gösterilmektedir.

Proje yöneticisi ya da lideri genellikle proje süresince atanmaktadır ve mesleki geçmişi önemli değildir. Bu noktada önemli olan proje yöneticisinin planların yazılması ve işlevlere başlanması esnasında diğer müdürlerle ve doğrudan kendisine raporlama yapanlarla etkileşim kurabilmesidir.



Şekil 2: Çekirdek proje ekibinin yapısı.

Seçenek tedarik kaynakları bilim, tıp ya da ticari geçmişe sahip kişiler olabilir. Proje yöneticisinin en önemli özellikleri projenin yürütülmesi esnasında kararlılık, diploması ve bağlılık göstermesi, ayrıca diğer öncelikler söz konusu olduğunda başka kişilerin çalışmaya kendisini adanmasını sağlamasıdır. Çekirdek ekibin diğer üyeleri, projenin başarılı olması için gerekli grupların belirli üyeleri olmalıdır.

Klinik öncesi ekibi üyesi

Klinik öncesi ekibi üyesinin keşif, galenik, deneysel ilaç ya da toksikoloji geçmişine sahip olması gerekmektedir. Bu kişi, ilgili tüm klinik öncesi çalışmaların gerçekleştirilmesini sağlamalıdır. Ayrıca uluslararası ruhsat, Klinik Araştırmalar Sertifikası (Muafiyet) ya da Yeni Araştırma İlacı (IND) başvurusu için dosyanın klinik öncesi bölümlerindeki önemli kalite ve güvenilirlik uzman raporlarının hazırlanması için gerekli olan süreleri belirlemelidir.

Ruhsatlandırma ekibi üyesi

Ruhsatlandırma ekibi üyesi, ruhsat başvurularını gerçekleştirecek kurumsal grubu temsil etmektedir. Bu kişi ruhsatlandırma gerekliliklerine hakim olmalıdır. Ruhsatlandırma taktikleri ve stratejileri, verilerin uygunluğu, raporlar ve ürünle ilgili olarak başvuruda yapılacak iddialar üzerinde önerilerde bulunmalı, uluslararası ruhsat için dosyanın hazırlanmasından sorumlu olmalıdır. Ruhsatlandırma stratejisinin yazılması ve bunun klinik geliştirme planına entegre edilmesi ruhsatlandırma ekibi üyesinin sorumluluğundadır. Bu kişi, ürün bilgisinin taslağının yazılması sürecini de koordine etmektedir.

İlaç ekibi üyesi

İlaç ekibi üyesi gelişimin tüm fazlarında ilgili çalışmaların programa uygun bir süre çerçevesinde planlanmasından, bu çalışmaların maliyetlerinin hesaplanmasından, çalışmaların hazırlanması ve izlenmesi için gerekli insan gücünün hazırlanmasından, verilerin analiz edilmesinden ve klinik raporların yazılmasından sorumludur. Bu kişinin verileri kavrama ve yorumlama yeteneğine sahip olması gerekmektedir. Ayrıca çalışma programını ve kalitesini, veritabanını, yeni ilaca ilişkin iddiaları, doz formunu ya da klinik endikasyonunu kritik bir yaklaşımla inceleyerek klinik uzman raporunu yazma niteliklerine

sahip olmalıdır. İlaç ekibi üyesi, projenin klinik bölümünün düzenli bir şekilde işlemlerinden ve yürütülmesinden sorumludur. Bu nedenle ürün bilgisi belgesinin taslağının hazırlanmasında katkıda bulunabilir.

Pazarlama ekibi üyesi

Pazarlama ekibi üyesinin amacı, pazarlama grubunun ürüne yönelik hedeflerinin ve isteklerinin proje ekibine aktarılmasını sağlamaktır. Ayrıca ürün profili ortaya çıktığında bunu pazarlama grubuna bildirmekle yükümlüdür. Pazarlama ekibi üyesinin yeni ilacın sunulacağı pazarı araştırması ve anlaması çok önemlidir. Bu kişinin sağlayacağı bilgiler, klinik geliştirme programını etkileyecektir. Pazarlama ekibi üyesi, ilaç ekibi üyesiyle işbirliği içerisinde bileşenin bilinen özellikleri ve faz I verilerini temel alarak geliştirilmekte olan bileşen için bir hedef ürün profili hazırlayacaktır. Bileşenin geleceğini etkileyecek bu belge, çalışmalardan elde edilen ilgili verilerle geliştirilecek ve bileşenin pazara sunulup sunulmayacağı kararının verilmesini sağlayacaktır.

Özet

Çekirdek proje ekibinin yukarıda belirtilen üyeleri, matrisin yalnızca bir bölümünü oluşturmaktadır. Projenin işlemsel bölümlerinin tamamlanabilmesi için bu kişilerin ilgili çeşitli kurumlardaki bölüm müdürlerine raporlama yapan meslektaşlarıyla işbirliği içinde çalışması gerekmektedir.

Gelişim planının çeşitli unsurlarının hazırlanabilmesi ve projenin ilerleyeceği yol belirlendikten sonra ilgili işlevlerin önerilen süreler içinde, doğru sırayla gerçekleştirilebilmesi için çekirdek ekip üyelerinin hem uyumlu bir grup olarak hem de bireysel bir şekilde çalışmalarını sürdürmesi gerekmektedir.

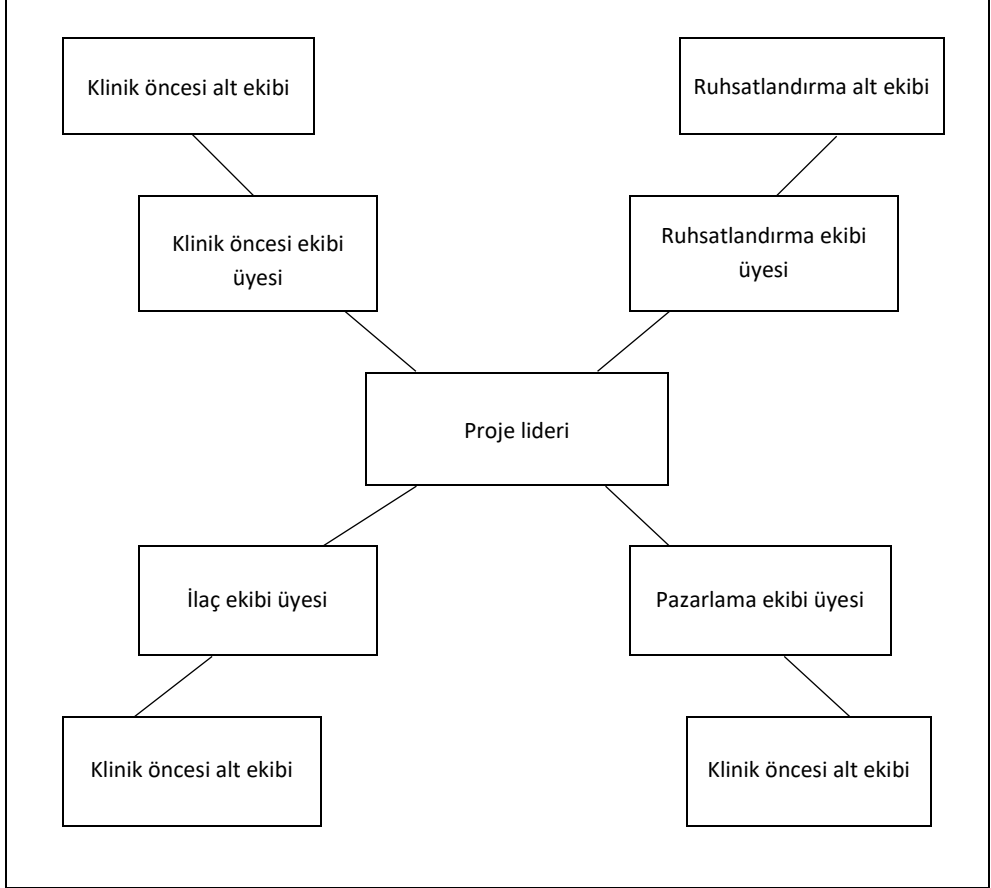
Proje Ekibinin Çalışma Yöntemi

Yeni bir ilacın pazara sunulması için gereken kapsamlı çalışmayı beş kişinin tamamlayabilmesi olası değildir. Bu hedefin başarılabilmesi için üst yönetimin desteğinin alınması ve sunulan kaynakların kullanılması ekip açısından çok yararlı olacaktır. Ancak ekipte yer alan pek çok kişinin merkez ofiste bulunmayan bölümlerde yer alacağı göz önünde bulundurulduğunda, çekirdek proje ekibindeki üye gruplarının ve yönetim desteğinin çalışmaya etkin bir şekilde bağlı olması, işin gerçekleştirilebilmesi için yeterli insan gücünün olması gerekmektedir. Medikal, ruhsatlandırma ve pazarlama gruplarının çoğu merkezi bir konumda bulunmayacaktır. Aynı şekilde, ruhsatlandırma otoriteleri de henüz dünya genelinde uyumlaştırılmış olmadığından, herhangi bir ülkenin ya da bölgenin araştırmaya alınacak tüm hastaları veya tüm araştırma merkezlerini sağlaması olası değildir. Bunun sonucunda, geliştirmenin klinik aşaması genellikle uluslararası alanda, birden fazla konumda gerçekleştirilmektedir. Pazarlama alanında çalışan pek çok kişi, tamamen yeni bir ilaç olmadığı sürece yeni bir ürünün klinik geliştirmenin hiçbir adımının gerçekleştirilmediği ve tıbbi süreçlerin karmaşık olduğu bir ülkede pazara sunulmasının daha zor olduğunu kabul edecektir. Uluslararası Uyum Konferansı (ICH), ilaç geliştirme aşamasında küresel bir ruhsatlandırma şablonu sağlamak için olası olan çabayı göstermektedir.

Şekil 3'te çekirdek proje ekibini desteklemek için gerekli olan birimler gösterilmektedir.

Proje alt ekibi kavramı, hem yerel yönetimin hem de projede görevlendirilecek ya da projenin belirli aşamalarından (klinik araştırmalar gibi) sorumlu olacak bireylerin stratejik ve işlemsel planlama aşamalarına dahil olmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda sonuçların ortaya çıkmasıyla gelişecek olan plana sürekli olarak uluslararası verilerin eklenmesini de sağlayacaktır. Planın herkesin gereksinimlerini/isteklerini tatmin etmesine gerek yoktur, önemli olan küresel ruhsatlandırma ve pazarlama hedeflerine ulaşılabilmesidir. Bu sayede planda neyin ele alındığı ya da alınmadığı herkes tarafından net bir şekilde

anlaşılacaktır. Bu sayede, yerel gereksinimler olması durumunda, yerel planlama da yapılabilmektedir. Bu yöntemin en önemli özelliği, plan bazı kişilerin ticari gereksinimlerini tam olarak karşılamasa da ilgili herkesin dahil olabilmesidir. Belgelendirilmiş bir Ruhsatlandırma Stratejisinin ve Hedef Ürün Profilinin de plana eklenmesi, Çekirdek Ekibin ve Üst Yönetimin ürün gelişiminin sürekliliğine odaklanmasını sağlayacaktır.



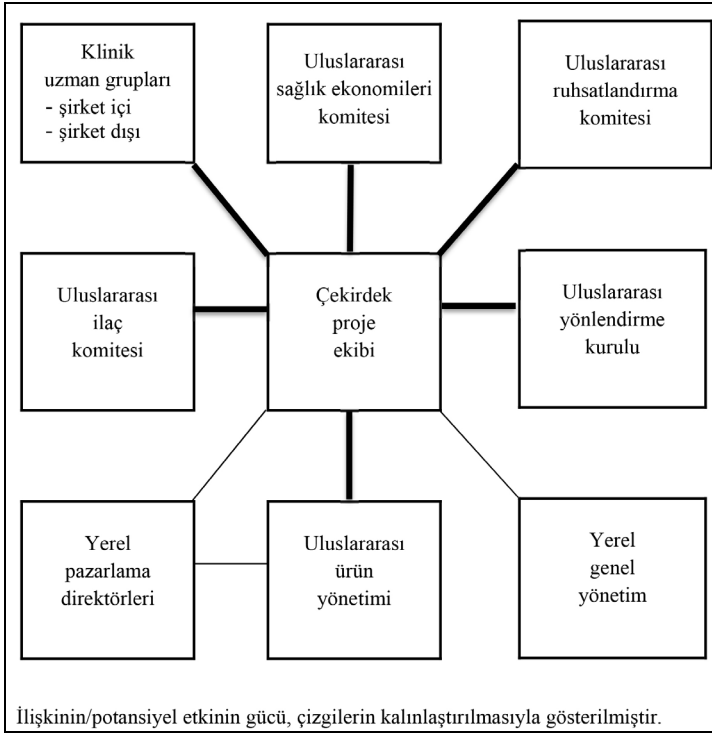
Şekil 3: Çekirdek proje ekibine bağlı birimler.

Proje Ekibine Yönelik Kurumsal Destek

Bölümün önceki kısımlarında yeni ilaç gelişiminde proje ekibine kurumsal destek sağlanmasının önemine değinilmiştir. Şirketler içerisinde bu durumu etkileyen pek çok farklı etken bulunmaktadır ve kişiler şirketteki genel yönetim, pazarlama direktörleri gibi diğer grupların belirlediği hedeflerin baskısı altında kalmaktadır. Şekil 4'te büyük kurumsal gruplarda etkileşimli destek olasılıkları (ve etkileri) gösterilmektedir. Alt ekiplerin de kararların sorgulanmasından ziyade projenin yürütülmesine yardımcı olabilecek kişilerden oluşması gerekmektedir.

Uluslararası yönlendirme kurulu

Araştırılması gereken bileşenlere, gerekli araştırmalara ve proje işlevlerinde öncelikleri kimin belirleyeceğine karar veren, büyük olasılıkla yönetim kurulu üyelerinden oluşan bir üst yönetim grubudur.



Şekil 4: Proje ekibine yönelik kurumsal destek.

Şirketlerin erken dönem ya da klinik öncesi araştırma altında olan ve benzer sürelerde insanlar üzerinde araştırması başlayacak birden fazla molekülü olabilir. Bu durumda her bir molekülün geliştirilmesine yönelik öncelikler belirlenmelidir. Şirketler genellikle erken dönem terapötik etkinlik kanıtlarını elde etmek için tüm keşiflerini Faz I/IIa aşamasına kadar ilerletmekte, ardından hangilerinin daha fazla geliştirileceğine ya da hangileri için ruhsat başvurusu yapılacağına karar vermektedir. Ayrıca kaynakların sınırlı olduğu durumlarda, ürünün geliştirilmesinde klinik öncesi ya da klinik çalışmalarda şirket dışı kurumların görevlendirilmesi gerekebilir. Geliştirme alanında şirketlerin stratejik işbirliği yapması da yaygın görülen bir durumdur. Proje yöneticilerinin, görevlendirildikleri geliştirme planının şirketin üst yönetimi nezdindeki önceliğini bilmesi gerekmektedir.

Uluslararası Tıbbi Kurul

Uluslararası verilerin planlama sürecine nasıl dahil edileceği şirketler arasında farklılık göstermektedir.

Herkes tarafından kabul edilecek bir plan oluşturulması önemli olduğundan, planlama sürecinde daha deneyimli şirket hekimlerinin (genellikle ruhsatlandırma otoriteleri daha karmaşık olan ülkelerdeki, araştırma odaklı kurumlardaki medikal direktörlerin ve uzmanların) proje ekibi tarafından geliştirilen planı incelemesi ve uygunluğu konusunda önerilerde bulunması gerekmektedir. Tedavi alanındaki uzman danışmanlara ek olarak ilaç güvenliliği uzmanlarının, veri yönetimi uzmanlarının ve kıdemli ruhsatlandırma yetkililerinin de çok önemli katkıları olabilir.

Klinik uzman grupları

İlaç geliştirme çalışmaları için hekim ve bilim insanlarını işe alan şirketler, belirli tedavi alanlarında şirket içi uzmanlıklarını geliştirmek istemeleri nedeniyle belirli niteliklere

uygun adaylar arayabilmektedir. Bu sayede şirketin medikal yapısında proje ekiplerine ilaç, tedavi özellikleri ve belirli disiplinlerdeki ilaç geliştirme çalışmalarına yönelik önerilerde bulunacak uzman grupları bulunabilir. Belirli projelerde şirket dışı danışman olarak klinik uzmanları ve bilim uzmanlarının da çalışmaya dahil edilmesi olasıdır. Pek çok şirket kısa ya da uzun dönemli olarak bu tür uzmanlıklardan faydalanmaktadır. Bu tür danışmanlar, proje ekibine yarar sağlamaktadır.

Uluslararası ruhsatlandırma kurulu

Uluslararası ruhsatlandırma otoriteleri halen uluslararası alanda ilaç ruhsatlandırma çalışmalarının uyumlaştırılması sorunuyla mücadele ettiğinden, tüm şirketlerin hem merkez ofiste hem de buna bağlı kuruluşlarda ruhsatlandırma uzmanlarının bulunması gerekmektedir. Bu konudaki en deneyimli kişiler farklı yerlerde olacağından, planda ruhsatlandırma stratejilerinin, gereksinimlerinin ve önerilerinin de yer alabilmesi için görüşmelerin yapılabileceği bir sistem olmalıdır. Ruhsatlandırma ekibi üyeleri, ilgili bilgilerin plana dahil edilmesini sağlayabilir. Bu konuda şirkete danışılması ve görüşlerinin alınması çok önemlidir. Ruhsatlandırma özelliklerinin çalışmanın en başından belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu işlem, şirket içinde gelişmekte olan bir süreçtir ve ilaç geliştirme çalışmalarındaki ruhsatlandırma uzmanları projelerin desteklenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Ekipte böyle bir grubun olması yazılı bir ruhsatlandırma stratejisinin geliştirilmesine yönelik görüşmelerin yapılmasını ve bu taslak belgenin incelenerek onaylanmasını sağlamaktadır.

Uluslararası ürün yönetimi

Merkez ofis, kaçınılmaz olarak uluslararası ürün yönetimi sorumluluklarını taşıyan bir bölümü çalışmaya dahil edecektir. Yerel bağlı kuruluşlardaki ürün yöneticileri ve pazarlama planlama bölümü ile iletişim ve işbirliği değişken olsa da böyle bir bölüm, geliştirme planında küresel pazara ilişkin bilgilerin önemli bir kaynağı olacaktır.

Bu bölüm, çekirdek proje ekibine Pazarlama Ekibi Üyesi de kazandırabilir. Bu sayede Klinik Gelişim Planı pazarın durumuna ya da geliştirilen tedavinin konumlandırılmasına ilişkin öngörülere göre belirlenebilir. Pazarlama Ekibi Üyesinin eksik veriler sağlaması durumunda, Klinik Gelişim Planının tıbbi sorumluluklarını üstlenen kişiler, tıbbi açıdan gereksinim duyulan unsurları göz önünde bulundurarak planın ve dolayısıyla ürünün zarar görmesine neden olabilirler. Hedeflenen Ürün Profiline güçlü bir şekilde odaklanması, pazarlama ekibi üyesinin Çekirdek Proje Ekibine en üst düzeyde yarar sağlamasına imkan tanıyacaktır. Uluslararası ürün yönetimi, sonuçların hedeflenen ürün profilinden farklı olması durumunda ne yapılacağı konusunda Uluslararası Yürütme Kuruluna ne tür tavsiyeler vereceğini ayrıntılı bir şekilde değerlendirmelidir.

Uluslararası sağlık ekonomileri kurulu

Sağlık ekonomisi alanında yeni ilaçların reçetelenmesini (özellikle Kanada ve Avustralya'da) etkileyen gelişmeler nedeniyle, yeni ilacın değerine yönelik bilgiye dayalı yorumlar yapılabilmesi ve ürün fiyatının belirlenebilmesi için ekonomi özellikle de sağlık ekonomisi alanında eğitilmiş kişilerden oluşan grupların kurulması gerekmektedir. Bu yeni disiplin, medikal bölüm ve pazarlama bölümü ile işbirliği yaparak mevcut klinik protokoller temelinde ya da belirli çalışmaların performansına göre yeni ürünlerin maliyet etkinliğini belirlemektedir. Hastalığın gerçek toplam maliyeti ve ilgili sağlık hizmetleri doğrudan gerçek yaşama aktarılmadığından bu çalışmalar bir bilim dalı olarak görülememektedir. Ancak yetkili sağlık ekonomistlerinin, değer yargısı yaratma potansiyelini belirlemek ya da etkilemek amacıyla klinik protokollerini yazıldıkları anda incelemeleri önemlidir. Bu değerlendirmelerin Faz IV aşamasına kadar bekletilmesi durumunda geç kalmış olacaktır. Toplam sağlık ekonomisi bütçesinin yetersiz bir şekilde

yapılandırılması nedeniyle (Sağlık Bakanlığı bütçesi ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı bütçesi) sektördeki sağlık ekonomistlerinin gerçekleştirdiği mükemmel çalışmalar, devlet kurumları tarafından yeterince değer görmemektedir.

Pazarlama direktörleri ve genel yönetim

Bağlı kuruluşlardaki pazarlama direktörleri ve genel yöneticilerinin satış ve kâr yönündeki hedefleri genellikle yerel düzeydedir. Klinik gelişim projeleri, yakın zamanda yeni ürünler üretilmesi anlamına geldiğinden, bu kişiler de projelere ilgi göstermektedir. Bu kişilerin uluslararası geliştirme çalışmalarına katkıda bulunmadığını söylemek haksızlık olmakla birlikte, yerel çıkarlarla kurumsal çıkarların çatışması gibi bir olasılık da bulunmaktadır. Bu nedenle, ulusal pazarlama yöneticilerinin ve genel yöneticilerin planlama ve danışma süreçlerine dahil edilmesi önem taşımaktadır.

Aynı zamanda herkesin planlamaya ve ilgili sürelere katkı sağlaması gereksinimi de bulunmaktadır. Özellikle pazarlama bölümlerinin hedeflenen ya da öngörülen ürün profilini bilmesi ve katkıda bulunması gerekmektedir. Pazarlama ekibi üyesinin, uluslararası ve ulusal pazarlama direktörleri arasında önemli bir iletişim kişisi rolünü üstlenmesi gelişim planına yararlı olacaktır.

KLİNİK ÖNCESİ GİRİŞİMLER

İnsanlar üzerinde araştırmanın başlatılabilmesi için gerekli olan erken dönem ilaç gelişimi, deneysel farmakoloji ve toksikoloji çalışmaları, insanlar üzerindeki ilk çalışmalar planlanırken göz önünde bulundurulması ve dikkate alınması gereken durumlar yaratmaktadır. Bu dönemde pek çok soru ortaya çıkacaktır. Mesela, ilaç gelişimi hangi aşamada ve insanlar üzerindeki çalışmalarda hangi doz formları kullanılacak? Ruhsatlandırılacak nihai formülasyonu belirleyecek özellikler hangileri ve bunlar ne zaman test edilebilecek aşamada olacak? Pazarlama departmanları tablet, enjeksiyon, supozituar ya da topikal form isteyebilse de genellikle ürün ilk başta kapsül ya da solüsyon formunda sunulmaktadır. Dokularda ve hayvanlar üzerindeki araştırmalarda (farmakolojik tarama) görülen ve insanlar üzerindeki erken dönem deneylerde dikkate alınması gereken farmakolojik bulgular nelerdir ve bunlar nasıl araştırılmalıdır? Toksikolojik bulgular nelerdir, bunlar hangi dozlarda görülmüştür ve "etkinin görülmediği" dozlama verisi mevcut mudur? Mutajenite ve erken dönem reproduktif toksikoloji verileri nelerdir? İlaç, kabul edilebilir bir şekilde insanlar üzerinde kullanılabilir mi? Programın tam kapsamlı geliştirme olarak büyütülmesi konusunda karara varılmasını sağlayacak ilk çalışmalardaki temel ölçümler nelerdir?

Bunlar ve benzeri pek çok sorunun düşünülmesi gerekmektedir. Çalışma raporları yazıldı mı ya da veriler, ilk klinik çalışmaları tasarlayan kişilerin anlayacağı bir şekilde formlara aktarıldı mı? Bu konuların medikal ekip üyesiyle tartışılmasında elbette klinik öncesi ekibi üyesi odak noktasında olacaktır. İnsanlar üzerindeki çalışmaların başlayacağı dönemde gerekli tüm verilerin bir araya getirilebilmesi için proje yöneticisinin de destek sağlaması gerekmektedir. İlk çalışmalarda yer alan kişilere dağıtılan klinik öncesi verileri özetleyen bir araştırma ilacı broşürü yazılmadan hiçbir klinik programın başlatılmaması gerekmektedir. Tüm araştırmacıların mevcut veriler konusunda bilgilendirilmesi zorunludur.

ABD, Avrupa ve diğer ülkelerde ruhsat onayları farklı şekillerde verilmektedir. Yeni araştırma ilacı (IND) durumu, klinik araştırma sertifikası (CTC) ya da CTC (Muafiyet) durumu ya da klinik çalışma düzenlemeye yönelik planın ilk bildirim, yakında düzenlenecek olan Klinik araştırmalara ilişkin Avrupa Direktifi, Hedef Ürün Profili gibi konular ilgili belgelerin yazılarak ruhsatlandırma departmanı yoluyla ilgili otoritelere gönderilmesinden önce çekirdek proje ekibi tarafından ele alınması gereken konulara örnek olarak gösterilebilir.

Çekirdek ekip üyelerinin yakın bir çalışma ilişkisine sahip olması büyük önem taşımaktadır.

KLİNİK GELİŞİMİN PLANLANMASI

İnsanlar üzerinde çalışmalar başlamadan önce klinik gelişim planının (CDP) kapsamlı bir şekilde tasarlanması gerekmektedir. Aynı zamanda beklenen kısa ürün bilgilerinin (KÜB), Ruhsatlandırma Stratejisinin ve olası endikasyonların, dozaj aralığının ve sıklığının yer aldığı bir ilk taslak hazırlanmalıdır. Bu sayede, ayrıntılı planlamayla ilgili olan herkesin plana odaklanması ve planı yönlendirmesi sağlanacaktır. Ardından medikal ekip üyeleri tarafından ayrıntılı bir plan hazırlanmalıdır. Bu süreçte yalnızca şirkete danışılması yeterli olmamaktadır. Ruhsatlandırma otoriteleri, danışman uzman hekimler ve bilim insanları, araştırma enstitüleri ve araştırma merkezleri dahil olmak üzere şirket dışından pek çok kurumla görüşme yapılması gerekmektedir. Planlar genellikle çok erken bir dönemde, çok önemli olan kapsamlı bir danışma süreci gerçekleştirilmeden yazılmakta ya da bir ülkede, ilgili ülkenin klinik görüşleri ağırlıklı olacak şekilde yazılan bir plan diğer ülkelere empoze edilmektedir. Diğer ülkelerin bağlı kuruluşlarındaki medikal direktörlerin karşılaştığı zorluklardan biri, kendilerine zamanında danışılmaması ya da plan halen esnekken görüşlerinin alınmamasıdır. Gelişim planının yazılmasından sorumlu olan kişilere bu çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için makul bir süre verilmesi gerekmektedir (örneğin projenin karmaşıklığına bağlı olarak üç ila altı ay). Ayrıca bu kişilere bir bütçe ayrılması, gelişim çalışmalarının gerçekleştirileceği ya da tıbbi ürünün onaylanması beklenen kilit ruhsatlandırma otoritelerinin bulunduğu çeşitli ülkelerdeki ilgili kişilerle ya da kurumlarla görüşebilmeleri için seyahat etmelerine izin verilmesi gerekmektedir. Genellikle klinik gelişim planı konusunda bu kapsamlı yaklaşım benimsenmediğinden, en başta danışılması gereken kişiler plana itiraz edebilmektedir.

Planlamada Etkili Olan Unsurlar

Küresel ruhsatlandırma gereklilikleri

Şirketler yeni ürünlerin dünyadaki büyük pazarda onaylanmasını ya da onaylanabilir olmasını istemektedir. Ancak uyumlaştırılmış ruhsat henüz var olmadığından, ruhsatlandırma otoritelerinin kendine özel gereklilikleri ve tercihleri bulunmaktadır. ICH 1, 2, 3 ve 4 olarak bilinen uyumlaştırma toplantıları sayesinde ICH 3'te tek tip gereklilikler konusunda aşama kat edilmiştir. Bununla birlikte, ABD Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) bu süreç konusunda çekinceleri bulunmakta, çalışma tasarımı konusunda belirli gereklilikleri istemeye devam etmektedir. Bu nedenle, kurumla sık sık toplantı düzenlenmeden (yeni araştırma ilacı öncesi toplantı gibi) hiçbir plana devam edilememektedir.

Birleşik Krallık'taki İlaç Kontrol Kurumu (MCA), şirketlerin iddialarını destekleyecek çalışma programlarını bizzat tasarlamalarını beklemektedir ancak ele alınması gereken belirli konular olduğunda ve görüşmenin her iki taraf için de yararlı olduğu düşünüldüğünde şirket ekibiyle toplantı yapmayı kabul etmektedir. Avrupa Topluluğunun uyumlaştırma konusundaki yaklaşımı gittikçe daha çok benimsense de İskandinav Sağlık Kurulu, Avustralya ve Güney Afrika'nın kendi ülkelerine özel gereklilikleri bulunmaktadır. Japon kurumunda da çeşitli farklılıklar görülmektedir ancak Japonya kısa süre önce ICH'ye katılma ve İyi Klinik (Araştırma) Uygulamalarını (GCP) kabul etme isteğini belirtmiştir. Ulusal düzeyde tekrar başvuru yapılmasını önlemek amacıyla Avrupa İlaç Değerlendirme Kurumu ve Avrupa Karşılıklı Tanıma Prosedürü kullanılmaktadır. Avrupa otoriteleri ve sektör, bu konuda uzlaşmaya başlamıştır.

Medikal kültür

Ruhsatlandırma alanındaki uyumlaştırma çalışmalarına rağmen ülkeler arasında medikal kültürde önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bir ülkedeki klinik koşullar, başka bir ülkede

bulunmamaktadır. Aynı hastalık, bir ülkedeki doktorlar tarafından farklı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Yeni ilacın onaylanmasını sağlayan veriler, klinik uzmanlar ya da pazar için çekici gelmeyebilir. Planlama esnasında bu unsurlar dikkate alınmadığında ürünün pazara sunulması olanağı ortadan kalkabilir. Bölümün önceki kısımlarında merkez ofis tarafından diğer ülkelerin medikal kültürü ya da gelenekleri dikkate alınmadan hazırlanan planlara değinilmiştir. İlgili ülkede bulunan ilaç planlama uzmanları, yerel düzeyde verilen tavsiyenin tüm ülkeleri kapsadığını düşünebilir ve bunun sonucunda plan yürürlüğe girdiğinde sorunlarla karşılaşılabilir. Yeni ilaç gelişimiyle görevlendirilen kişilerin Lynn Payer'in "*Medicine and Culture (Tıp ve Kültür)*" kitabını¹ okuması yararlı olacaktır. Ulus kültürleri arasındaki farkları en iyi şekilde açıklayan çalışmalardan biri de Luigi Barzini'nin "*The Europeans (Avrupalılar)*"² kitabıdır. Belki de bu iki kitap, uluslararası ilaç geliştirme çalışmalarına katılan herkese zorunlu kılınmalıdır. Günümüzde, ilaç ruhsatı alanındaki küresel uyumlaştırma çalışmaları sayesinde kültürel sorunların öneminin azaldığı söylenebilir.

Kanaat liderliği ve kanıt temelli tıp

Tıbbi kanaat liderleri tüm ülkelerde büyük önem taşımaktadır. İlaç şirketlerinin yalnızca öneri konusunda değil, yeni ilaç pazara sunulduğunda bu haberin yayılması konusunda da kanaat liderlerinden yararlandığı söylenebilir.

Bu tür kişilerin katılımını sağlamanın en iyi yolu, genellikle geliştirme sürecinin, planlamanın ve/veya klinik araştırmalar programının bir aşamasına dahil edilmesidir. Kamu harcamaları ve diğer kontrol süreçlerinde bu kişilerin önemi de azalacaktır. Ancak kanıt temelli tıbbın öneminin artması, sektörün ürün ruhsatı alınmasıyla kalmayıp ilacın reçetelenmesi için yarar ve sonuç kanıtı sunmak zorunda kalması sonucunu doğurmuştur.

İlaç rehberleri ve farmakoekonomi

İlacın pazara sunulması konusunda en büyük zorluk ruhsat olsa da ilaç rehberi de önemli engellerden biridir. İlaç geliştirme alanında işlev gösteren kişilerin planlarında bu konuya da yer vermesi gerekmektedir. İlke olarak uygun güvenilirlik profiline sahip ilaçlar etkililik ve hastalara sağlanan yarar kanıtlandığında ruhsatlandırılmaktadır. Güncel rakip ürün karşılaştırması talep eden birkaç ülke dışında karşılaştırmalı etkililik ve güvenilirlik sonuçları önemli bir gereklilik değildir. Birleşik Krallık yasalarında karşılaştırmalı etki konusunda bir hüküm bulunmamaktadır. Ancak ilaç rehberi komiteleri maliyet etkililiğinin önem kazandığı modern çağda ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, bir ürünün yerel ilaç rehberinde yer alması için maliyet-yarar avantajını ya da "maliyetin karşılığını verme" kanıtını gösteren çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekebilmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalar bu konuda yardımcı olabilir. Ayrıca farmakoekonomik araştırmalar da standart haline gelmektedir. Yeni ilaçların hem klinik hem de ekonomik değerine yönelik kanıtlar, bu tür komiteler tarafından istenmeye başlamıştır.

Klinik araştırma standartları

Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç araştırmasına yönelik klinik araştırmaların yürütülmesi için zorunlu olan GCP hem şirketlere hem de araştırmacılara yönelik bazı standartları şart koşmaktadır. Planlama yapan kişilerin çalışmalarda belirli araştırma hekimlerini ya da birimlerini görevlendirirken araştırmacıların GCP'ye uygun hareket etmesini ve çalışmaların katı bir ruhsat yoklamasında başarılı olacak şekilde yürütülmesini sağlamaları gerekmektedir. GCP'nin kabul edilmesi evrensel bir standart olmuştur.

Klinik araştırma maliyeti

Günümüzde maliyet önemli bir unsur haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde destekleyici klinik araştırmaları her zaman sistematik bir şekilde yürütülmüş, işlevler uygun bir şekilde maliyetlendirilmiş ve araştırmacılara uygun ücretler ödenmiştir.

Elbette Amerika Birleşik Devletleri'ndeki araştırma maliyetleri, dünyanın diğer bölgelerine kıyasla çok daha yüksektir. Ancak dünyanın diğer bölgelerinde de maliyetler yükselme eğilimindedir. Birleşik Krallık yönetimi, üniversitelere genel

maliyetlerin düşürülmesi ve sektör için gerçekleştirilen çalışmaların uygun bir mali temelde yürütülmesi konusunda baskı yapmaktadır. Sonuçta klinik araştırmanın nerede yapılacağına karar verilirken maliyet de etkili olmaktadır. Sektör, bu pazarda maliyetin düşürülmesine yönelik baskının devam etmesini umut ederken bir yandan da pazarlık yapmayı öğrenerek maliyetin kısılmasına katkıda bulunmalıdır. Maliyetlerin kıyaslanabilmesi için klinik araştırma maliyet veritabanları da bulunmaktadır.

Stratejik Plan

Stratejik plan "yeni ilacın geliştirileceği ve pazara sunulacağı küresel klinik, ruhsatlandırma ve pazarlama senaryosu" olarak tanımlanabilir. Planın bu bölümü genellikle başarılı bir şekilde hazırlanamamakta hatta hiç hazırlanamamaktadır. Bunun gerekçeleri ilerleyen bölümlerde ele alınacaktır. Üst yönetim dahil olmak üzere şirketin diğer üyeleri tarafından kabul edilmesi gereken bir planda bu bölümün zorunlu olması ve okuyup onaylayacak kişilerin anlayacağı bir şekilde hazırlanması çok önemlidir. Dokümanın uzun olmasına gerek yoktur, yönetici özeti şeklinde yazılabilmektedir. Bu bölümde aşağıdaki başlıkların yer alması gerekmektedir.

1. Başlangıçtaki farmakolojik profil/galenik formlar.
2. Olası endikasyonlar (KÜB taslağı).
3. Hastalık alanı ve mevcut bilim.
4. Mevcut tedavi ve tedaviye yönelik konular.
5. Rakip ürünler.
6. Ruhsatlandırma kavramı, stratejisi ve olası engeller.
7. İlk pazarlama/ticarileştirme değerlendirmeleri/engelleri.
8. Hedef ürün profili.

Bu, insanlar üzerinde araştırmaya geçilmesi ve şirket kaynaklarının önemli bir bölümünün kullanılması kararının verilmesinde dikkate alınacak en önemli belge olacaktır. Bu nedenle iyi bir araştırma yapılması ve ikna edici bir şekilde yazılması çok önemlidir. Klinik uzman raporunda olduğu gibi bu dokümanın da yerel ya da kişisel önyargılarla veya Keşif ekibini tatmin etmek amacıyla yazılmaması gerekmektedir. Özellikle de projenin kaynaklar konusunda diğer projelerle yarışacağı düşünüldüğünde, doğruluk ve muhakeme çok önemlidir.

İşlemsel Planlama

İşlem planında "yeni tıbbi ürüne yönelik yapılacak ya da yapılması istenen ve iddiaların desteklenmesi için gerekli olan klinik araştırmalar, bunların maliyeti, gerçekleştirilmesi için kullanılacak şirket kaynakları ve gerekli süreler" yer almaktadır. Bu belgede şirketin istenen sonuçları elde etmek için ne yapması gerektiği özetlenmektedir. Yönetimin bileşenin geliştirilmesi için nelerin gerektiğini ve pazarlama sonrasında başarı olasılığını dikkate alarak net bir karar verebilmesi için belgenin ayrıntılı bir şekilde yazılması önemlidir.

İşlemsel planlamada önemli rol oynayan unsurlar

1. İşlemsel planlama genellikle bağlı kuruluşların medikal bölümlerinde danışılarak hazırlanmaktadır. Bu bölümler uygun araştırmacılar, klinik araştırma birimlerini ya da ilgili araştırmaların gerçekleştirilebileceği çalışma merkezlerini daha başarılı bir şekilde belirlemektedir.
2. Günümüzde GCP zorunlu hale gelmiştir. Bu nedenle şirketler ya kendi bünyelerinde medikal bölümler kurmakta ya da çalışmaların klinik izlemi için sözleşmeli kurumlarla anlaşmaktadır. GCP yoğun çalışma gerektiren bir uygulamadır. Özellikle de klinik araştırmalarda hastaların çalışmaya alındığı ya da verilerin kaydedildiği dönemlerde önemli sayıda klinik araştırma uzmanının görevlendirilmesi gerekmektedir. Planlamayı yapan kişinin, klinik merkezlerin GCP'ye uygun bir şekilde hareket edeceğini, ayrıca

çalışma programlarını denetlemek ve yürütmek için yeterli izleyicinin/CRA'nın mevcut olacağını bilmesi gerekmektedir. Program için Faz I/IIA ve Faz IIb/III aşamalarında ve ruhsatlandırma başvurusuna kadarki aşamalarda gerekli olacak insan gücünün hesaplanması gerekmektedir.

3. Bütçe önemli bir unsurdur ve planda gerekli olan her çalışma için makul oranda doğru maliyet öngörülmesi hesaplanabilmektedir. Medikal bölüm bütçeleri, bu klinik çalışmalarda önceden onaylanmış çalışanlar da dikkate alınarak hazırlandığından genellikle yalnızca şirket dışı masrafların dikkate alınması gerekmektedir. Elbette izlem ekibinin olmadığı durumlarda bu gereksinimin sözleşmeli olarak karşılanması için ilgili maliyetin eklenmesi gerekmektedir.
4. Araştırma etik kurulları yaygınlaştığından ve uzmanlık alanları genişlediğinden çalışma tasarımlarının, amaçlarının ve protokollerinin daha standart ve anlaşılır hale getirilmesi, ayrıca ikna edici gerekçeler sunulması gereksinimi doğmuştur. Çalışmaların etik kurul incelemesinden geçmesi gerekmektedir, bu nedenle planlama yapan kişinin süreleri belirlerken bu unsuru da dikkate alması gerekmektedir. Araştırma ilacı broşürü ve olgu rapor formu dahil olmak üzere protokol dışındaki diğer belgelerin hazırlanması gerekmektedir. Olgu rapor formunun standartlaştırılmasının önemi yalnızca veri bölümünün iş yükü açısından değil, etik kurulların ve araştırmacıların çalışma kavramını anlayabilmesi ve aynı merkezde gerçekleştirilecek başka çalışmaların olması nedeniyle gittikçe artmaktadır.
Her merkezde ilkenin tekrar tekrar incelenmesinin önüne geçilmesi adına Çoklu Araştırma Etik Kurulları (MREC) kurulmuştur. Bugüne kadar bu kurullar kayda değer bir başarı gösterememiştir.
5. Çalışmaların gerçekleştirilebilmesi için pek çok ülkede düzenleyici kurumlardan onay alınması gerekmektedir. Örneğin Güney Amerika'da yeni araştırma ilacı (IND) statüsünde onaylanan ürünler, Birleşik Krallık'ta klinik araştırma sertifikası ya da daha yaygın olarak CTC (Muafiyet) veya CTX onayları ve diğer ülkelerdeki çeşitli onay yöntemleri gösterilebilir. Planda gerekli onayların alınması için ilgili sürelerle yer verilmelidir. Ayrıca ilgili klinik öncesi araştırmaların (kimyasal/ilâç ve farmakoloji/toksikoloji) raporları ve/veya verileri doğrudan düzenleyici kurumlara sunulmak için ya da Birleşik Krallık'ta olduğu gibi tıbbi danışman tarafından incelenmesi ve ruhsat özetinin oluşturulması için hazır olmalıdır. Onaylandığında yeni AB direktifi geçerli olacaktır.
6. Genellikle hasta olmayan gönüllüler üzerinde tolerans ve farmakokinetik özellik çalışmalarını içeren Faz I verileri (aşağıdaki açıklayıcı ve tam gelişim planına bakınız), hastalardaki ilk araştırmada kullanılacak dozları destekleyen güvenilirlik verilerinin elde edilmesi için hazırlanmış olmalıdır. Bu çalışma raporlarının ya da verilerinin de hastalar üzerinde araştırma gerçekleştirmeye yönelik düzenleyici kurum başvurularında destek amacıyla sunulması gerekmektedir. Ayrıca araştırmacı ilâç broşürü için klinik öncesi verilerin ve hasta olmayan gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen çalışma verilerinin özetlenmesi gerekmektedir. Bu belgenin bileşen üzerinde çalışma gerçekleştirmek isteyen araştırmacı için önceden yazılarak hazırlanmış olması gerekmektedir.
7. Klinik araştırmanın yürütülmesi için sözleşmeli araştırma kuruluşunun (CRO) görevlendirileceği durumlarda plana CRO'ların değerlendirilmesi, incelenmesi, CRO ekibinin eğitilmesi, hangi işlevlerden hangi tarafın sorumlu olacağı gibi sözleşme ayrıntılarının belirlenmesi gibi çalışmalar içinde süreler dahil edilmelidir.
8. Gelişimin ilk aşamalarında klinik araştırma programının gerçekleştirilmesinden genellikle şirket izleyicileri sorumludur. Bu durumda planlama yapan kişinin programa atanan insan gücü için gerekli maliyeti hesaplaması gerekecektir. Geliştirme çalışmalarının ilk dönemlerinde gerekli insan/yıl sayısı sınırlıdır ancak ikinci aşamada bu sayı artış göstermektedir. Bu nedenle hangi çalışmaların hangi sürelerde

gerçekleştirileceğinin belgelendirilmesinin yanı sıra yeterli sayıda çalışan bulunmasının sağlanması ve bu çalışanların uzmanlık alanlarına göre ayrılması gerekmektedir (hekimler, klinik izleyiciler, klinik araştırma uzmanları, istatistikçiler ve veri yöneticileri gibi).

Bu kişilerin doğru zamanda doğru yerde bulunması gerekmektedir. Aksi takdirde daha fazla çalışan alınması ya da bazı çalışmaların sözleşmeyle şirket dışına atanması gerekecektir.

9. Yeni ilaçla ilgili tıbbi ya da terapötik alanda "uzman" olan klinik uzmanları ya da bilim insanları, tıbbi açıdan en gelişmiş ülkelerde bulunmaktadır. Planlama yapan kişiler, hem programın hem de ürünün pazarlama çalışmalarının başarılı olabilmesi için kilit araştırmacıların, genellikle de tedavi alanındaki kanaat liderlerinin programa dahil olmasını isteyecektir.
10. Son olarak, rakip şirketlerin de aynı zamanda çalışmalarına devam ettiğinin dikkate alınması gerekmektedir. Bu şirketlerin de geliştirilmekte olan molekülün etkilerine benzer bileşenleri olabilir. Rakipler de aynı heyecanla, aynı gereksinimlerle ve aynı unsurları dikkate alarak planlarını hazırlayacağından zaman konusu önem kazanmaktadır. Şirketin kendi ilacıyla aynı endikasyonlar için başka hangi ürünlerin geliştirildiğinin, rakiplerin geliştirme çalışmalarında hangi aşamaya ulaştığının, ürün ruhsatlandırıldığında pazarda hangi rakiplerin olacağına da bilinmesi gerekmektedir. İlacın rekabetçi olabilecek bir süre içerisinde tamamlanmasının ya da rekabetçi bir sürede tamamlanacak şekilde planın hazırlanıp kaynakların atanmasının olası olup olmadığı dikkate alınmalıdır.

İşlemsel görünüm

İşlem planı yazılırken planlama yapan kişinin, gelişim planı üst yönetim tarafından onaylandıktan sonra yapılması gereken çeşitli temel işlevleri de dikkate alması gerekmektedir. Çekirdek proje ekibi çalışmalarına bu aşamada başlayarak projenin stratejik özelliklerinin ve temel çalışma tasarımlarının yazılması, geniş etkililik ve güvenilirlik çalışmalarına yönelik işlemsel görünümünün göz önünde bulundurulması için proje alt ekibinin elemanlarını belirleyecektir. Protokollerini yazacak, olgu kayıt formlarını tasarlayacak, çalışma viziti sayısını, temel izlem özelliklerini ve minimum kaynak veri doğrulama kriterlerini belirleyecek medikal alt ekip için belirli kişilerin işe alınması gerekecektir. Değerlendirme ölçeklerinin, veri ayrıştırma ve veri girişi kurallarının, istatistiksel analizlerin, veri yönetimi konularının, tarama ve veri görüntüleme gerekliliklerinin, tarama kılavuzlarının anlaşılması ve yorumlanması konularının proje alt ekibi tarafından çözümlenmesi gerekmektedir. Ekibin zamanla çeşitlendirilmesi ya da gerekli disiplinler ve beceriler konusunda dengelenmesi gerekmektedir. Programın sonunda rapor yazılması için verilere aşina olması gereken nitelikli kişilere gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca uluslararası ruhsatlandırmada kullanılacak özel, bölümsel ya da bütünsel özetlerin, klinik uzman raporunun ve genel etkililik ve güvenliliğe ilişkin bütünsel incelemelerin yazılması için de belirli kişilerin görevlendirilmesi gerekmektedir.

Farmakoeconomik özelliklerde olduğu gibi, toplumsal farmakodinamik/farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi de başvurularda rol oynamaya başlamıştır.

KEŞFE DAYALI GELİŞTİRME (FAZ I-IIa)

Geliştirmenin belirli noktalarında üst yönetim tarafından dönüm noktası değerlendirmeleri gerçekleştirilecektir. Normalde bu dönüm noktaları, gelişim sürecindeki önemli aşamalara karşılık gelmektedir. Örneğin klinik öncesi deneylerden insanlar üzerindeki ilk araştırmaya (Faz I) geçişte, tutarlı bir biyolojik sinyalin elde edilmesinden ya da edilememesinden sonra (Faz IIa) ve ürün ruhsat başvurusunun hazırlanması ve sunulması için onay alınacağı dönemlerde ortak kararlar verilmesi gerekmektedir. Keşfe dayalı geliştirme çalışmaları genellikle hasta olmayan gönüllüler üzerindeki Faz I-Faz IIa çalışmalarını içermektedir.

Ayrıca ilacın hastalarda biyolojik etkinlik sinyallerini doğrulayan ilk çalışmalar da bu başlıkta değerlendirilmektedir. Faz I çalışmaları genellikle doğru olmasa da gerçekçi bir dozun araştırılması için gerekli olan tolerans ve farmakokinetik özellik verilerinin elde edilmesi için gerçekleştirilmektedir. Bu sayede bileşenin hastalar üzerindeki istenen farmakolojik ya da biyolojik etkileri doğrulanmaktadır.

Faz I çalışmaları için gerekli olan asgari veriler genellikle iki çalışmadan elde edilir. Kararlı durumda farmakokinetik özelliklerin değerlendirilebilmesi için tek artan doz çalışması ve yedi ila on günlük çoklu artan doz çalışması gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmaların planlanması, insanlar üzerindeki ilk çalışmalarda hangi dozların güvenli bir şekilde kullanılabileceğinin belirlenmesi için incelenecek doz sayısına bağlıdır. Doz rejimlerinin uygulanabildiği bazı durumlarda, sitotoksik ajanlar gibi yeterince toksik ilaçların Faz I çalışmalarda hastalara verilmesi gerekmektedir. Bu durumda ilaç etkinliği ve etkililik karşılaştırması yapılabilmektedir. Genellikle hasta olmayan gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen Faz I çalışmalarının anlamlı bir biyolojik etkinlik sinyali vermesi beklenmez. Bazı şirketler Faz I çalışmalarını bu amaca yönelik hazırlanmış ve çalışanları bunun için seçilmiş klinik farmakoloji birimlerinde gerçekleştirilmektedir. Bu durumda planlama daha basittir ve çalışma süreleri, bileşenin önceliğine göre hazırlanabilir. Diğer şirketler uzman sözleşmeli kurumlarla ya da akademik klinik farmakoloji birimleriyle çalışmaktadır.

Bu araştırmaların gerçekleştirilmesi için ayrılan süre, hastalar üzerindeki ilk çalışmaların ayrıntılı bir şekilde planlanmasına da olanak sağlayacaktır. Dikkatli yazılmış bir stratejik plan, biyolojik etkinlik sinyalinin belirlenmesi için en uygun ortamı sağlayacak klinik durumu önceden belirlemiş olmalıdır. Çalışmanın kapsamı ve büyüklüğü, geliştirilen molekülün türüne bağlı olacaktır. Herhangi bir kimyasal ürün için hastalar üzerinde gerçekleştirilecek ilk çalışmanın kapsamı ilaç etkinliğini belirlemeye yönelik küçük bir pilot çalışmadan, klinik öncesi düzeyde etkinliği belirlenmiş bir moleküle ve büyük ölçekli, doz düzeylerinin değiştiği, yüzlerce hastayı kapsayan paralel grup çalışmalarına kadar değişiklik gösterebilir.

Çalışma tasarımı tedavi ilkesinin yeni ya da yerleşik olmasına göre değişiklik göstermektedir. Örneğin uzun etkili bir bronkodilatör söz konusu olduğunda, hangi dozun ve hangi tedavi sıklığının gerekli olduğunun belirlenmesi için 24-48 saat takip edilen küçük bir hasta grubunda farklı dozların dikkatli bir şekilde incelendiği çalışmalar yapılması gerekmektedir. Klinik öncesi testlerde ikna edici etkinlik göstermiş yeni bir steroid olmayan anti-inflamatuvar ajan söz konusu olduğundaysa doğrudan yararlı yanıt oranı ve gastrointestinal yan etkilerin baskınlığı dikkate alınarak optimum dozun belirlenebilmesi için doğrudan büyük ölçekli paralel grup çalışmaları gerçekleştirilebilmektedir. Mediyatör inhibisyonu ilkesinin klinik bir sendromu yararlı bir şekilde etkileyip etkilemediğinin belirlenebilmesi için yeni bir mediyatör inhibitörle ilgili küçük ölçekli bir çalışma yürütülmesi yeterli olabilmektedir.

Keşfe dayalı gelişim çalışmalarını planlarken gerçekleştirilen çalışmaların "bu bileşenin klinik gelişimine devam edilmesi uygun mu" sorusuna net bir yanıt vermesi çok önemlidir. "Bu bileşenin gelişim çalışmalarının durdurulması doğru mu" sorusunun yanıtı da aynı derecede önemlidir. Keşfe dayalı program planlamasının, çalışma sonuçlarının yukarıdaki sorulardan birinin makul bir şekilde yanıtlanması için gerekli bulguları vermeye yeterli olacak şekilde yapılması gerekmektedir. Bu kararın yeterlilik kazanması için başka çalışmaların gerçekleştirilmesi de gerekebilir ancak ilke olarak keşfe dayalı gelişim çalışmalarına devam etmeye ya da durdurmaya yönelik bir karar verilmesini sağlaması gerekmektedir.

TAM GELİŞİM

Çalışma programının en kısa sürede işleve geçirilebilmesi için yeni bir ürünün tam geliştirme planının geliştirme kararından önce planlanması gerekmektedir. Planın bu aşaması genellikle Faz IIb/III olarak bilinen çalışmaları kapsamaktadır. Ayrıca ürünün

araştırma sürecinin ruhsatlandırma başvurusu yapılmasına kadar olan kısmını içermektedir. Plan elbette tamamlanan çalışmaların sonuçlarını da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle Faz I/IIa çalışmaları, sonraki çalışmaların tasarımlarını etkileyecektir. Planlama esnasında klinik öncesi, medikal, ruhsatlandırma ve pazarlama ekibi üyelerine danışılması, pazarlama departmanının ruhsatta neler istediği, düzenleyici kurumların nelere izin vereceği ve klinik yararlar-risklere yönelik iddiaları desteklemek amacıyla tasarlanan klinik araştırmalarda ilacın ortaya koyduğu bulgular arasında bir denge kurulması gerekmektedir. Faz IIa çalışmasının sonunda Kısa Ürün Bilgisinin (KÜB) taslağı yazılarak tam gelişim planına eklenebilir.

Doz aralığı çalışmaları

Bu konudaki kapsamlı incelemesinde McDonald'ın³ belirttiği gibi, doz aralığı çalışmaları "kritik önem taşımaktadır çünkü düzenleyici kurumlar tarafından yoğun bir inceleme altına alınmaktadırlar ve düzgün bir şekilde yürütüldüklerinde çok önemli birer etkililik çalışması olarak kabul edilebilirler". Düzenleyici kurumların, bu çalışmaların şirketler tarafından gerçekleştirilen en az başarı gösteren çalışmalar olduğu yönündeki yorumları dikkate alındığında bu ifadenin önemi anlaşılmaktadır. Büyük olasılıkla bu çalışmalar yeterli bir şekilde yürütülmekte ancak gerekli soruyu yanıtlayacak şekilde planlanmamaktadır. Klinik öncesi ve Faz I çalışmalarından rastgele bir şekilde seçilen dozlar kullanılarak ilaç etkinliğini göstermek için tasarlanan küçük ölçekli pilot çalışmaların verileri şaşırtıcı olmamalıdır. Sıçanlardaki hatta sağlıklı gönüllülerdeki ilaç etkinliği sinyalleri de dikkat dağıtıcı olmamalı fakat aynı zamanda etkilenecek hastalığı olan hastalar için de ikame edilecek durumunda olmamalıdır. Diüretik bir ürün, sağlıklı gönüllülerde aktif görünebilir ve konu üstünde daha fazla inceleme yapılmadan doz aralığı çalışmalarının başlatılmasına olanak tanıyabilir. Ancak sağlıklı gönüllülerin sindirim güçlüğü bildirimleri de, steroid olmayan anti-inflamatuvar ajanın uygun dozajının belirlenmesi açısından da bir yarar sağlamayacaktır.

Doz aralığı belirleme çalışmalarının dikkatli ve titiz bir şekilde planlanması ve hazırlanmasında, klinik öncesi, Faz I ve Faz IIa çalışmaların dikkate alınması büyük önem taşımaktadır. Faz III çalışmalara doğru yanıtlarla başlayabilmek için uygun bir çalışma tasarımının yapılması gerekmektedir. McDonald beş kilit noktanın belirlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bunlar minimum etkin doz, ortalama ya da ortanca etkin doz ve maksimum etkin doz, minimum toksik doz ve tolere edilen maksimum dozdur. Çekirdek esas tedavi edilecek topluluk için doz bu şekilde belirlense de yaşlılar ve boşaltıcı organ bozuklukları olan hastalar gibi özel topluluklarda da dozlama verilerinin belirlenmesi gerekmektedir. Uygun sonuçlara ulaşılabilmesi için hasta olmayan ve hasta olan gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilmiş iyi farmakokinetik verilere gereksinim duyulmaktadır. Doz aralığı çalışmalarını planlayan kişilerin söz konusu molekülün bilinen özelliklerini, hastalığın bilinen tıbbi bilimselliğini ve olası tedavi rejimini (aralıklı, kısa dönemli, uzun dönemli) dikkate alması gerekmektedir. Çekirdek proje ekibinin medikal üyesi, bu önemli çalışmaları doğru bir şekilde planlayarak zaman ve paradan tasarruf edebilir, ayrıca zorluklarla karşılaşılmasının önüne geçebilir.

Etkililik ve Güvenlilik Çalışmaları

Gerekli etkililik ve güvenlilik çalışmalarının kapsamını ve büyüklüğünü planlarken doz aralığı çalışmalarında elde edilen verilerin hacmi dikkate alınmalıdır. Büyük ölçekli, paralel grup, değişken dozlu çalışmaların gerçekleştirildiği, plasebo ve aktif kontrollerin dahil edildiği çalışmalarda plasebo kontrollü doz doğrulama çalışmalarının yapılması gereksiz olacaktır. Bu durumda doz aralığı belirleme çalışmaları, etkililik açısından büyük önem kazanacaktır.

Diğer taraftan, bileşenin doğası gereği doz aralığı belirleme çalışmalarının küçük ölçekli olarak gerçekleştirildiği durumlardaysa, geniş ve iyi kontrol edilmiş veriler isteyen otoriteleri tatmin edebilmek için plasebo kontrollü doz doğrulama çalışmalarının yapılması gerekebilir. Değişken dozlu verilerden elde edilen doz oranı, bu dozla plasebo artı/eksi bilinen bir aktif karşılaştırma ürünü karşılaştırılarak doğrulanabilir.

Faz III çalışmalar genellikle üç gruba ayrılmaktadır: Kısa dönemli çalışmalar, esas tedavi alanı olan grupta ya da hedef toplulukta akut tedavi yararını değerlendirmektedir. Uzun dönemli çalışmalar primer sonlanım noktası olarak kronik hastalıklarda güvenliliği ve etkililik açısından devam tedavisini değerlendirmektedir. Mevcut terapötik standartlarda karşılaştırmalar kısa dönemli ya da uzun dönemli olabilir (1-6 ay) ve karşılaştırmalı etkililik ve güvenlilikle ilgili veri sağlayabilir.

Bunlar genellikle büyük ölçekli çalışmalardır. Ruhsatlandırma paketini desteklemesinin yanı sıra ilacın endike olduğu toplulukta yeni tıbbi ürünün kullanılmasının yararlarının ve risklerinin güvenilir bir şekilde değerlendirmesini sağlamaktadır. Karşılaştırmalı etkililik ve güvenlilik, Birleşik Krallık'ta ilaç onayının standart gerekliliklerinden biri değildir. Ancak hem yeni ürünün etkililik ve güvenliliğine ilişkin yeterli verilerin sağlanması hem de hastane ilaç rehberi komitelerinin ve yeni ürünlerin eklenip eklenmemesini değerlendiren kamu sağlık otoritelerinin etkililik ve güvenlilik verilerini görmek istemesi nedeniyle planlama yapan kişilerin gelişim programına hangi karşılaştırmalı çalışmaların dahil edileceğini dikkate alması gerekmektedir. Bu çalışmaların planlanmasının pazarlama sürecine ya da sonrasına (Faz IV) bırakılması artık uzun vadede akılcı değildir. Diğer düzenleyici kurumlar, yeni ilacın onaylanması ya da ücretlendirilmesi sürecinin bir parçası olarak karşılaştırmalı verilerin sunulmasını istemektedirler.

Özel Topluluklara Yönelik Çalışmalar

Gelişim planındaki sürelerle özel topluluklara yönelik çalışmaların da eklenmesi gerekmektedir. Yaşlı hastalarda farmakokinetik özellikler gibi belirgin çalışmalar önceden planlanmalıdır. Yaşlı hastaların kronik hastalık programlarında yer alacağı kesin olduğundan, bu hastalarda ilacın kullanımı ve atılımına yönelik bilgilerin olması zorunludur. Gıdaların emilimdeki etkileri, göreceli ya da mutlak biyoyararlanım verileri, karaciğer ya da böbrek bozukluğu olan hastalar üzerindeki çalışmalar, enzim induksiyonu ve protein bağlanma çalışmalarının tamamlanabilecek ve üst yönetim tarafından kabul edilebilecek sürelerde planlanması gerekmektedir.

Homojen gruplardaki geleneksel çalışmalara ek olarak toplum kinetik çalışmalarının yapılması yaygınlaşmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, ruhsatın alınmasının ardından ilacın endike olacağı rutin topluluktaki beklenen sonuçları daha iyi temsil etmektedir. NONMEM bilgisayar analizi, tedavi topluluğundaki farmakokinetik değişkenliğin incelenmesine olanak sağlamaktadır.

Kan tedavi düzeyi, klinik etkililik ve advers reaksiyonların ilişkisinin yanı sıra pek çok değişkenin etkileri de incelenebilmektedir. Büyük çalışmalarda yeterli sayıda serum örneğinin uygun süre içinde toplanabilmesi için toplum kinetik çalışmalarının erken dönemde planlanması gerekmektedir. Farmakokinetik bölümü de yüksek sayıda analiz gerçekleştirileceği bilgisine sahip olmalıdır. İstatistik uzmanları ve veri yöneticilerinin de gelişim programının son dönemlerinde ruhsat başvuruları için analiz gerçekleştirileceğini bilmesi gerekmektedir.

Bazı çalışmaların yürütülmesi gittikçe daha da zorlaştığından, özel topluluk çalışmalarının gelişim programının süre planlamasına dahil edilebilmesi beceri gerektiren bir işlemdir. Son organ bozukluğuna sahip hastalar, kendilerine çok az yararı olacak ya da hiç yararı olmayacak ilaçlar konusunda veri sağlama konusunda istekli değildir. Şirketlerin hastanın zarar görmüş karaciğerini (ya da böbreklerini) yeni ilaçlarını araştırmak için "ödünç almak" istemeleri durumunda bunun bir maliyetinin olması adil bir gerekçedir. Bu durum, düzenleyici kurumların boşaltım organ bozukluğu konusunda veri istemesinin doğal

bir sonucudur. Gelecekteki kullanıcılar da bu bilgi için bir bedel ödemek zorundadır. Dikkatli bir şekilde yürütülmüş farmakolojik çalışmalarda artık hem araştırmacıların hem de izleyicilerin birinci sınıf veri üretmesi için büyük çaba harcamaları gerekmektedir. Bu da uluslararası ruhsat süreçleri için dosyanın tamamlanmasında iş yükünü artırmaktadır. Özel topluluklardaki çalışmaların, ruhsat başvurularını geciktirmeyecek şekilde ne zaman gerçekleştirileceğinin planlanması beceri gerektirmektedir.

İlaç Etkileşim Çalışmaları

Mevcut etkili ilaçların yalnızca sorunun bir parçasını tedavi etmesi ya da semptomatik tedavi gerektiren yönleri ortaya çıkarması nedeniyle kronik ya da şiddetli hastalıklarda birden fazla ilacın reçetelenmesi gerekmektedir. Bu nedenle ilaç etkileşim çalışmaları daha büyük önem kazanmıştır. Kalp işlevlerini etkileyen ilaçların, kalp hastalıklarında kullanılan diğer ilaçlarla birlikte göstereceği performansın değerlendirilmesi gerekmektedir. Merkezi sinir sistemi üzerinde etkili ilaçlar, merkezi sinir sistemine ya da diğer endikasyonlara yönelik ilaçlarla kullanıldığında daha az etkili olabilir. İlaçlarda yaygın görülen hepatik enzim indüksiyonu (P450 enzim sistemi gibi) potansiyel etkileri, farmakokinetik özellikleri ya da farklı ürünlerle arasındaki farmakodinamikleri nedeniyle önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Antibiyotikler alkol kullanımıyla etkileşime girerek istenmeyen yan etkilerin oluşmasına neden olabilir. Lineer olmayan farmakokinetik özellikler ya da önemli protein bağlama özellikleri gibi bilinen farmakolojik özellikleri olan ilaçlar, diğer ilaçların farmakolojik fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Planlama yapan kişinin geliştirilen ilacın bilinen özelliklerini düşünmesi, ilaç etkileşimi sorularını nasıl aşacağını değerlendirmesi ve reçeteleme yapan kişilere diğer ilaçlar ile kullanılırken geliştirilen ilacın verilmesi durumunda ne yapılacağı konusunda rehberlik etmesi gerekmektedir.

Diğer Önemli Planlama Konuları

Yeni ilaçların onaylanmasına yönelik işlemsel planları hazırlarken ilaç gelişim planlayıcılarının endişelenmesine neden olan başka konular da bulunmaktadır. Bunlar arasında "kaç hasta", "kaç çalışma" veya "ne kadar azı yeterli olur" gibi sorular bulunmaktadır. Sonucu soru pazarlama bölümünün isteklerini, düzenleyici kurumların gerekliliklerini ve yeni ilacın reçetelenmesi için ne yapılması gerektiğini dengelemektedir. Klinik gelişim planı onaylanırken mantığın ve deneyimin kullanılması gerekmektedir.

Hasta sayıları

İlacın başarılı bir şekilde onaylanması için gereken hasta sayısı büyük değişiklik göstermektedir. Rawlins ve Jeffreys⁴ tarafından sunulan veriler, bir ürünün ruhsat başvurusunu desteklemek için gerekli hasta sayısının ne kadar farklı olduğunu göstermektedir. Başarısız başvurulardaki fark, başarılı başvurulardakinden fazladır. Veriler, niteliğin nicelikten daha önemli olduğunu göstermektedir. Birleşik Krallık'ta düzenleyici kurumların yaklaşımı, FDA'nın ya da Avrupa'daki düzenleyici kurumlarından daha pragmatiktir. Küçük bir hasta grubunda etkili olan bir ilaç, iyi gerçekleştirilmiş az sayıda çalışmayla başarılı olabilmektedir. Ayrıca büyük bir hasta popülasyonunda kötü bir şekilde gerçekleştirilmiş çalışmaların ruhsat almayı kolaylaştırmadığı da aşıkardır. Ancak hipertansiyon ya da romatizma gibi geniş bir tedavi pazarına sunulan yeni bir ilacın yarar-risk oranının değerlendirilebilmesi için büyük bir popülasyonda başarılı bir çalışma gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Örneğin yeni bir NSAİİ söz konusu olduğunda pazarda halihazırda çok sayıda etkili ilaç olması, pek çok ürünün ruhsatlandırılmasının ardından pazardan çekilmesi ve reçeteleme yapan kişilerin makul bir karar verebilmek için karşılaştırmalı veri talep etmesi nedeniyle büyük bir hasta veritabanı oluşturulması gerekmektedir. Yalnızca küçük bir hasta grubunu ilgilendiren bir ürün, sonradan daha büyük bir pazara hitap eden yeni endikasyonların araştırılması söz konusu olsa dahi, iyi yürütülmüş küçük ölçekli klinik bir programın ardından onaylanabilmektedir. Bu konular, medikal alt ekip tarafından dikkatli bir strateji ve operasyon planı oluşturulmasını

gerektirmektedir. Rawlins ve Jeffreys tarafından yayınlanan veriler, Birleşik Krallık'ta ruhsat alınması için gerekli olan veri hacminin çok yüksek olmadığını göstermektedir.

Ancak olumlu bir değerlendirme raporunun onaylama sisteminin ayrılmaz bir parçası olması gibi, klinik programın da uzman raporundaki uzman inceleyici tarafından eleştiril bir gözle incelenmesi incelemenin önemli bir parçası haline gelmiştir.

Klinik araştırma malzemeleri

Klinik gelişim planının başarısı, büyük oranda farmasötik teknoloji bölümünün büyük ölçekli üretime, ruhsat onayına ve pazarı tatmin etme kapasitesine sahip bir dozaj formu üretmesine bağlıdır. Son yıllarda ilaç geliştirme sektöründe sık karşılaşılan eleştirilerden biri, pazara sunulan dozaj formunun klinik programa dahil edildiği aşamadır. Bu durum, nihai dozaj formunun araştırılması ve deneysel dozaj formu kullanılarak elde edilen verilerle karşılaştırılması için yeterli zaman kalmamasına neden olmaktadır.

Klinik gelişim sürecini planlayan kişilerin karşılaştığı önemli sorunlardan biri, klinik araştırma malzemelerinin tedarik edilmesidir. Pazarlama bölümünün pazara sunmak istediği dozaj formuna ilişkin veri hacmi söz konusu olduğunda, klinik araştırma programındaki gecikmelerin başlıca nedenlerinden biri tamamen hazırlanmış, ambalajlanmış, randomize edilmiş ve etiketlenmiş klinik araştırma malzemelerinin zamanında temin edilememesi olabilmektedir. Farmasötik teknoloji bölümünün çok büyük bir baskı altında çalışmaktadır ve klinik araştırma malzemelerinin toplu şekilde üretilmesi için gerekli programa uygun hareket etmesi son derece zor olabilmektedir. Klinik planlayıcıların toplu tedarikin ötesinde bir plan yapması gerekmektedir. İlacın uygun bir şekilde ambalajlanmadığı, plasebo ve komparatör ajanların körleme temelinde verilmesi durumunda klinik araştırmalarda ciddi gecikmeler yaşanabilmektedir. Gerçekleştirilen araştırmalarda klinik araştırma malzemelerinin mutabakatı günümüzde GCP'nin temel unsurlarından biridir. Randomize ilaç teslimatlarının ve iadelerinin yönetimi çok önemlidir ve klinik araştırmalar tedarik dağıtım eczacısı gibi nitelikli bir çalışan tarafından gerçekleştirilmelidir. Planlama sürecinin ilk aşamalarında farmasötik teknoloji bölümünün danışılması gerekmektedir.

İlaç tayini gereklilikleri

Yeni ilacın klinik gelişim aşamaları tamamlandığında, farmakokinetik bölümünün en uygun ilaç yöntemini belirlemiş olması gerekmektedir. Daha önce bahsedilen farmakokinetik çalışmaları ve özel çalışmalar açısından güvenilir bir ilaç tayini yönteminin kullanılması çok önemlidir. İlaç konsantrasyonu ve konsantrasyon etkililik çalışmalarının uygun bir şekilde değerlendirilebilmesi için elde edilen sonuçların doğrulanması gerekmektedir. Topluluk kinetik çalışmaları (özel topluluklar üzerindeki çalışmalar bölümüne bakınız) sonucunda çok sayıda serum örneği elde edileceğinden farmakokinetik bölümünde rutin farmakokinetik çalışmalarındakinden çok daha büyük bir iş yükü oluşacaktır.

Planlama yapan kişinin tayinlerin ruhsat başvurusu için planlanan sürede gerçekleştirilebilmesi için gerekli kaynakların hazır olmasını sağlaması gerekmektedir.

Klinik İzleyiciler

Yeni bir ilaç geliştirme programında kaç klinik izleyiciye ihtiyaç duyulacağı konusunda gerçekçi bir öngöründe bulunulması kolay değildir. Planlanan araştırmalar, çalışmaya alınacak hasta sayısı, ziyaret edilecek merkez sayısı gibi unsurlar dikkate alınarak değerlendirme yapılabilir. Ancak çalışmaların gerçekleştirileceği ülkelerde yeterli sayıda ve uygun izleyicinin bulunmasını sağlamak daha büyük bir sorun teşkil edebilmektedir. Dünya genelinde GCP'nin kabul edilmesiyle ülke seçimi önemini yitirmiş, araştırmacı seçimiye daha önce bahsedildiği gibi önemini korumuştur. En önemli noktaysa klinik araştırma izleyicilerinin tüm klinik araştırma programlarını izleyebilecek olmasıdır. Normalde protokol yazabilen, olgu kayıt formu tasarımı yapabilen, klinik rapor yazabilen ve çalışmayı yönetebilen üst düzey klinik araştırma bilim insanlarıyla birlikte öncelikli görevi çalışma merkezindeki verileri doğruluk, eksiksizlik ve kaynak veri doğrulaması açısından inceleyebilecek kişilerin sayısının dengeli olması gerekmektedir. Aynı zamanda klinik

araştırmaların stratejik ve tıbbi engellerini aşmakla kalmayıp verilerin incelenmesine ve yorumlanmasına, özellikle advers olayların değerlendirilmesine, yönetimine ve izlenmesine yardımcı olacak hekimlerin de projede görevlendirilmesi gerekmektedir. Bir klinik gelişim programında uluslararası alanda gerekli olan toplam rakam belirlenirken, tüm işlev birimlerinde programa katılması beklenen ve kendini çalışmaya adayacak bir kişinin görevlendirilmesi en iyisi olacaktır. Hekimler ya da klinik araştırma uzmanları arasından seçilebilen bu kişinin medikal alt ekip toplantılarına katılması gerekmektedir. Ardından, yerel medikal direktörle birlikte, bu kişinin yerel kaynakların olanak verdiği kadar çalışmada ya da merkezde görevlendirilmesi değerlendirilebilir. Elbette tüm çalışmalar aynı değildir. Bu nedenle kaynakların belirlenmesi sırasında planlama yapan kişinin çeşitli protokollerin gerektirdiği toplam işlev hacmini dikkate alması gerekmektedir. Faz II çalışmaları ve özel çalışmalar genellikle daha zordur ve daha fazla zaman almaktadır. Bu nedenle standart Faz III programına kıyasla daha yüksek bir zorluk seviyesinde değerlendirilmeleri gerekmektedir. Dikkate alınması gereken unsurlar arasında çalışmanın zamanında tamamlanması için hangi merkeze kaç ziyaret gerçekleştirilmesi gerektiği, ilgili merkezde öngörülen gönüllü alım oranları ve ziyaret esnasında kaç sayfa veri toplanacağı bulunmaktadır. Bu temel bilgiler kullanılarak çalışmanın tamamlanması için gerekli olan insan-saati ya da insan-yılı hesaplanabilmektedir. Kaynak hesaplama yöntemlerinden bir başkası da araştırmayla ilgili tüm işlevler için belirli bir süre belirlenmesi, bu sayede kaynak hesaplanması için bir model oluşturulmasıdır.

Ancak ilgili süreler geçecekler ya da mevcut veriler temel alınarak oluşturulmadığında modeldeki gereklilikler fazla ya da eksik olacaktır. Ayrıca model, çalışmanın zorluk derecesine göre farklılık göstermektedir.

Hesap verilebilirlik

İşlem planını hazırlayan kişinin kendi üst denetimlerini ve projenin yönetimini belgeleyen iki farklı belge hazırlaması yararlı olacaktır. İlk belge, araştırmacının başlığı, tasarımı, sorumlu araştırmacısı, merkez sayısı, hasta sayısı gibi idari yönlerini, araştırmadaki temel görevlere ilişkin planı ve tamamlanma sürelerini, alınan gönüllü sayısı, izlenen ve proje veri yönetim merkezine sunulan olgu kayıt formları gibi çalışma dinamiklerini içeren ayrıntılı bir işlem planıdır (**Şekil 5**). İkinci belge ise her araştırma için gerçekleştirilen ve planlanan hasta alım oranlarının aylık grafiğini hazırlamak için kullanılmaktadır (**Şekil 6**). Bu belgeler geliştirme çalışmalarının ilerleyişi konusunda yönetim kademesini tatmin etmenin yanı sıra, araştırmada ya da araştırmalarda önemli bir gecikme olması durumunda proje yöneticisine duruma müdahale etme olanağı vermektedir. CRF akışı için de benzer verilerin sunulması yararlı olacaktır. İlk hastanın çalışmaya alınması, son hastanın çalışmadan ayrılması ve klinik rapor gibi konularda işlem ekibinin fikir yürütebilmesi için kıyaslama yapabileceği bilgiler de mevcuttur. İlaç ekibi üyesi bu durumun bilincinde olmalıdır zira kendi yöneticileri kimin üstün performans sergilediğini izleyecektir.

FAZ IIIb/IV ve PMS

Faz IIIb ve Faz IV/PMS çalışmaları, genellikle ruhsatlandırma başvurusunun tamamlanmasından sonra planlanmaktadır. Uluslararası ruhsat dosyasının (DIR) hazırlanması ve sunulması ruhsatlandırma uzmanının sorumluluğundadır ancak bu bölümde bu konuyla ilgili daha fazla bilgi verilmeyecektir. Uluslararası ruhsat dosyasının hazırlanmasının büyük önem taşıdığı, ilgili tüm klinik raporların yazılması ve raporda yer alması için dikkatli bir planlama gerektirdiğinin belirtilmesi yeterli olacaktır.

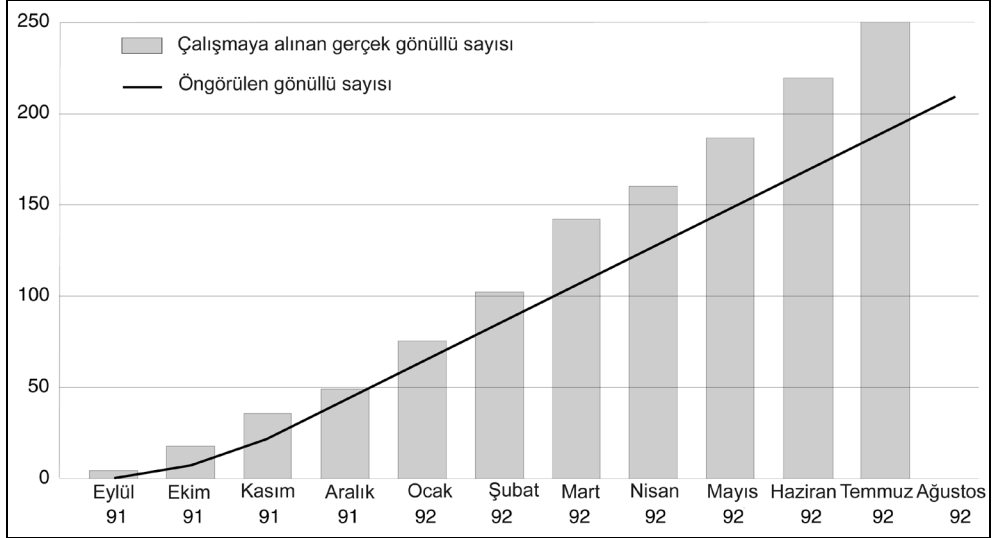
Faz IIIb

Faz IIIb çalışmaları, ruhsat başvurusunun yapılmasından sonra ancak ruhsatın alınmasından önce planlanan ve gerçekleştirilen çalışmaları içermektedir. Bu çalışmalar, ilacın ruhsatsız olması nedeniyle düzenleyici kurum onayı gerektirmeleri ve verilerin ürün veritabanına eklenmesi gerekmesi nedeniyle Faz IV çalışmalardan farklılık göstermektedir. Yeni verilerin ruhsat veritabanını etkileme ihtimali bulunduğundan, bağlı kuruluşların proje ekibinin desteği olmadan yerel amaçlarla çalışma yürütmesi önerilmemektedir.

KLİNİK OPERASYON PLANI			TARİH:		
CT Numarası:	Bölüm:	Faz:			
İlaç:		CPM:			
Çalışma: Başlık:					
Çalışma Tasarımı:					
Sorumlu Araştırmacı:					
Gerekli Değerlendirilebilir Gönüllü Sayısı:		Planlanan Merkezler:		Gerçekleştirilen:	
İmzalı Çalışma Onay Formu (SAF2) - Tarih:					
Finansman	Bütçe:	Atanan:	Kaynak:		
Uluslararası Proje No.:					
Öngörülen tarihler:	Planlanan başlama tarihi	Revize edilen başlama tarihi	Planlanan bitiş tarihi	Revize edilen bitiş tarihi	Durum
Araştırmacı seçimi					
Sipariş edilen araştırma malzemeleri					
Protokol gelişimi					
ORF gelişimi					
Düzenleyici kurum onayı					
Etik kurul					
Klinik hasta alımı					
Nihai veri değerlendirme					
Nihai veri listesi					
Ara rapor					
İstatistiksel analiz					
Klinik rapor					
Uyumlaştırılmış rapor					
BUGÜNE KADAR ALINAN HASTA SAYISI:					
Giriş	Randomize	Değerlendirilebilir	Tamamlanan	Çekilen	
Yorumlar: (özellikle güvenilirlik olaylarını belirtin)					

Şekil 5: Klinik operasyon planı.

Genel olarak ürün ruhsatının alınmak istendiği endikasyona yönelik çalışmalar; Faz IV çalışmalarında olduğu gibi (aşağıya bakınız) önerilen ya da gerçek KÜB'e göre gerçekleştirilebilir.



Şekil 6: Kümülatif hasta alımı.

Proje ekibi, düzenleyici kurumların yönelteceği olası soruları yanıtlamak ya da belirli konularda ek veri elde etmek amacıyla daha fazla Faz IIIb çalışması gerçekleştirmek isteyebilir. Ayrıca ekip, ürün ruhsatının çeşitlendirilmesi için uluslararası ruhsat dosyasına dahil olmayan yeni endikasyonlar ya da yeni dozaj formlarına yönelik çalışmalar planlayabilir. Bu çalışmaların ilk ruhsat çalışmalarındaki özenle ve dikkatle yürütülmesi gerekmektedir. Yeni dozaj formu çalışmalarının pazarda bulunan ürünle göreceli ya da gerçek eşdeğerliği kanıtlanması, farklı dozaj ve endikasyon çalışmaları içinse kendi Faz III programlarının hazırlanması gerekmektedir.

Faz IV Çalışmalar

Bu klinik araştırmalar ürünün onaylanmasından sonra KÜB'e ve ruhsata uygun olarak gerçekleştirilmektedir. Genellikle yerel medikal kültüre ilişkin bir soruyu yanıtlamak için yerel medikal departman tarafından ekiple işbirliği içinde yürütülmektedir. GCP ve yerel araştırma etik kurulu onayı Faz IV klinik araştırmaları kapsayacak şekilde genişletildiğinden, "pazarlama" ya da "aşılama" olarak anılan aşama ortadan kalkmıştır. Artık doktorlar hastalarını yeni ilaçla tedavi etmek için ücret alamasa da belirli bir hipotezi ele almak için gönüllü olan hastalarını resmi ve uygun bir şekilde yürütülen Faz IV çalışmalarına katma özgürlükleri bulunmaktadır. Orijinal başvuru sırasında yanıtlanmayan soruları ele almak için veriler geliştirilebilmekte, ek güvenilirlik ve etkililik çalışmaları gerçekleştirilebilmektedir. İlaç rehberi komiteleri, yeni ilaçları rehberlerine kaydetmeden önce ruhsatlandırma esnasında gerekli olmayabilen verileri görmek isteyebilir. Faz IV çalışmalar ve pazarlama sonrası gözetim çalışmalarında maliyet-yarar ve değer inceleme ya da ekonomik araştırmalar gerçekleştirilebilir. Yeni bir ilacın daha nadir görülen olaylardaki (1000 kişide 1'den az) karşılaştırmalı güvenilirlik profilini değerlendirmek ya da bir sınıf içerisinde çok sayıda hasta üzerinde güvenilirlik profillerinin karşılaştırılması gereken belirli bir toksisite karşılaştırması yapmak için büyük ölçekli güvenilirlik ve etkililik çalışmaları planlanabilir. Mortalite verileri ya da morbidite (inme, miyokard infarktüsü veya astım mortalitesi) gibi önemli klinik sonuçları noktalarındaki yararlı etkilerle ilgili veriler

alınması istenebilir. Bu tür büyük ölçekli çalışmalar, ilk ruhsat onayındaki güvenilirlik verilerinden çok daha fazlasını sağlayacağından ruhsatlandırma otoritelerinin de çıkarına olmaktadır. Bu çalışmalar, artık İlaç Kontrol Kurumuna bildirilmesi gerekmediğinden, önceden dikkatli bir şekilde planlanmalıdır.⁵

Pazarlama Sonrası Gözetim Çalışmaları

Bu gözlemsel kohort çalışmaları MCA tarafından özellikle izlenmektedir. Bunun nedeni, protokol gereği araştırmacı şirketlerin hastanın ilk tedavisine karar veren yapı olmaması, bu nedenle de ilaçlar ücretsiz ya da promosyon olarak verilmediğinden yeni ilaçların genellikle NHS maliyetiyle doktorlar tarafından reçetelenmesidir. Şirketlerin doktorları belirli sayıda hastayı dahil etmek ya da hastalar üzerinde yeterli kontrolü sağlayan ilaçları bırakmalarını istemek yönünde etkilemesinin önüne geçilmek istenmektedir. Aynı şekilde, şirketlerin pazarlama sonrası gözetim çalışması gerçekleştirebilmesi için çalışma protokolünün MCA'nın farmakovijilans bölümü tarafından onaylanması gerekmektedir.⁶

Önceki tedavilere iyi yanıt vermeyen hastalardaki morbidite seviyesinin ilacın bilinen güvenilirlik profilini olumsuz bir şekilde etkilemesini önleme için pazarlama sonrası gözetim çalışmalarının dikkatli bir şekilde tasarlanması ve proje ekibi tarafından desteklenmesi gerekmektedir. Pazarlama sonrası gözetim çalışmalarında karşılaştırma kolu olmadığından, temelde açık ve kontrolsüz bir araştırma olan bu çalışmalarda belirli olayları değerlendirmek için referans alınacak bir nokta bulunmamaktadır. Gözlemlenen olayların sıklığı, orijinal kontrollü çalışmalardakinden daha fazlaysa sorun yaşanabilir ve KÜB'de varyasyon yapılması gerekebilir. Çalışma tasarımının dikkatli bir şekilde planlanmasıyla bu durumun önüne geçilebilir. Reçeteli Olay İzlemi (PEM) çalışmaları destekleyiciden bağımsız bir şekilde gerçekleştirilebilir. Bu çalışmalar MCA tarafından kabul edilmekte ve genellikle yayınlanmaktadır. Bu tür çalışmalar, düzenli reçeteleme esnasında ürünle ilgili güvenilir veri sağlaması açısından değerlidir.

ÜRÜNÜN YAŞAM SÜRESİNİN PLANLANMASI

Şirketlerin yeni ilacın keşfinden ruhsatına kadarki yatırımlarından maksimum mali geliri elde edebilmesi için bir tıbbi ürünün yaşam süresinin ürünün oluşmasından geri çekilmesine kadarki aşamalara kadar planlanması ve yönetilmesi gerekmektedir. Bir ilacın pazara sunulmasına kadarki maliyeti dikkate alındığında, ruhsatın alınmasına kadar geçerli olacak koordine bir planın yapılması yeterli olmayacaktır. Zaman içinde karşılaşılan sorunların ele alınabilmesi için ürünün yaşam süresi boyunca küçük kapsamlı da olsa bir proje yönetim ekibinin bulunması gerekmektedir. İlaç onayı için yeni doz formlarının araştırılması ve oluşturulması gerekebilir veya önceden planlanmış ya da rastlantı eseri yeni endikasyonlar ortaya çıkabilir. İlaça yönelik hem olumlu hem de olumsuz yeni bilgilerin daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve incelenmesi gerekmektedir. Şirketlerin kendi araştırmaları ya da rakiplerinin araştırmaları sonucunda daha yeni, daha farklı ya da daha etkili ilaçlar ortaya çıktığında eski ürünün geri çekilmesi için planlama yapılması gerekmektedir.

Bir sonraki adımın ne olacağı, hangi yönde ilerleneceği, yeni bilgilerin nasıl dahil edileceği konusunda plan yapılabilmesi için şirketlerin yüksek maliyetli ancak değerli bir yatırımla ilgilenecek büyük ya da küçük proje ekiplerini koruması gerekmektedir.

ÖZET VE SONUÇLAR

Yeni ilaç geliştirme çalışmalarını etkileyen unsurlar ve başarılı bir ilaç gelişimi için en yenilikçi ya da keşif odaklı şirketler tarafından oluşturulan stratejiler birlikte ele alınmıştır. Proje yönetimi tercih edilen bir modeldir. Genellikle geleneksel bölüm yönetimi, yapılarını bozmaktadır. Kaynakları devreye sokabilen çekirdek proje ekiplerinin stratejik ve işlemsel planları yazabilmesi, programın tamamlanması için gerekli olan finansmanın ve insan kaynaklarının elde edilebilmesi için kurumsal yapı tarafından desteklenmesi gerekmektedir.

Bu kurumsal destek, yönetim kurulu dahil olmak üzere pek çok üst düzey yöneticinin pratik onayı şeklinde gerçekleşmektedir. İlaç gelişimi, klinik ve ruhsatlandırma alanlarında hem şirket içi hem de şirket dışı kaynaklardan uzmanlara gereksinim duyulmaktadır.

Stratejik planlamanın en önemli bileşenleri, bu planı etkileyen unsurlar ele alınmış, tasarım planı önerilmiştir. Ardından ruhsatlı tıbbi ürünün hedeflerine ulaşması için gerekli olan klinik araştırma programının, maliyet ve insan gücü gereksinimlerinin ve gerekli sürelerin belirlenmesine yönelik bir operasyon planı oluşturulmuştur.

Ürün geliştirme planlarının onaylanmasının ardından keşifçi gelişim aşaması başlayacaktır. Gelişimin bu aşamaları, ilacın erken dönem güvenilirlik profilini ve klinik olarak yararlı tedavi etkinliği kanıtlarını oluşturmaktadır. Kapsamlı değişken doz çalışmalarını içerebilir ya da içermeyebilir. Keşifçi program sonucunda ürünün ruhsat alabileceği ve başarılı bir şekilde pazara sunabileceği etkin ve kabul edilebilir güvenilirlikte bir ilaç elde edildiği takdirde tam gelişim programı gerçekleştirilmektedir. Keşifçi ve tam gelişim planları arasındaki farklar ele alınmış, ruhsatlandırma unsurlarına değinilmiş ve nasıl ilerleneceğine yönelik önerilerde bulunulmuştur. İlaç gelişiminin ruhsat başvurusu sonrasındaki aşamaları kısaca ele alınmıştır. Erken fazların ve ruhsat onayının, sonradan yapılacak işlevleri etkileyeceği belirtilmiştir. Son olarak ürünün yaşam süresine değinilmiştir.

Başarılı bir ilaç gelişim süreci için çok sayıda kişinin teknik, tıbbi ve bilimsel becerilerinin kullanılması gerekmektedir. Başarılı bir düşünce kabiliyetinin yanı sıra ilaç şirketlerinin üst yöneticilerinin bağlılığı ve desteği de gerekmektedir.

Dikkatli ve kapsamlı bir hazırlık ve planlama, yeni ilacın pazara sunulması sürecine dahil olan herkesin verimliliğini (üretkenliğini) ve etkililiğini (performansını) etkileyecektir. İşlevlerin karşılaştırılması ise optimum ve başarılı performansın değerlendirilmesine yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

Payer L. *Medicine and Culture*, 1988; Henry Holt and Co. Inc. ISBN 0-8050-0443-2.

Barzini L. *The Europeans*, 1984; Penguin Books. ISBN 0-1400-7150-4.

McDonald M. *Applied Clinical Trials*, 1993; **2**: 50–58.

Rawlins MD and Jeffreys DB. *Br Med J*, 1991; **302**: 223–225.

Guidelines for Phase IV Clinical Trials. ABPI, RCGP, BMA, MCA and CSM, 1993.

Guidelines for Company-sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM). ABPI, RCGP, BMA, MCA and CSM, 1993.

A	İ
aktif kontrol, 2.16	İlaç Etkileşim Çalışmaları, 2.18
araştırma ilacı, 2.13	ilaç gelişimi, 2.9
Araştırma ilacı broşürü, 2.13	İlaç tayini gereklilikleri, 2.19
C	İşlemsel Planlama, 2.12
CRO, 2.13	İyi klinik, 2.1
D	İyi Klinik, 2.10
Doz aralığı çalışmaları, 2.16	K
E	kanıt temelli tıp, 2.11
Etkililik ve Güvenlilik Çalışmaları, 2.16	KEŞFE DAYALI GELİŞTİRME (FAZ I-IIa), 2.14
F	Kısa Ürün Bilgisi, 2.16
farmakoekonomi, 2.11	Klinik araştırma maliyeti, 2.11
farmakoekonomik araştırmalar, 2.11	Klinik araştırma malzemeleri, 2.19
farmakokinetik, 2.19	klinik gelişim planı, 2.10
Farmakokinetik, 2.17	Klinik Gelişim Planı, 2.8
farmakovijilans, 2.23	Klinik gelişim süreci, 2.19
Faz I, 2.16	Klinik İzleyiciler, 2.19
Faz I çalışmaları, 2.15	Klinik uzman grupları, 2.7
Faz I/IIA, 2.13	M
Faz IIa, 2.16	Medikal kültür, 2.10
Faz IIb/III, 13, 2.15	N
Faz III, 2.22	NONMEM, 2.17
Faz III çalışmaları, 2.16, 2.17	Ö
Faz IIIb çalışmaları, 2.20	Özel Topluluklara Yönelik Çalışmalar, 2.17
FAZ IIIb/IV, 2.20	P
Faz IV, 2.17, 2.22	P450, 2.18
Faz IV çalışmaları, 2.20	Pazarlama Sonrası Gözetim Çalışmaları, 2.23
Faz IV Çalışmaları, 2.22	plasebo, 2.16
G	PROJE YÖNETİMİ, 2.2
GCP, 2.10, 2.11, 2.19, 2.22	S
H	sözleşmeli araştırma kuruluşu, 2.13
Hasta sayıları, 2.18	Stratejik Plan, 2.12
hasta sayısı, 2.19	Stratejik planlama, 2.24
I	U
ICH, 2.10	Uluslararası Uyum Konferansı (ICH), 2.5

Y	Yeni Araştırma İlacı, 2.4
Yeni araştırma ilacı, 2.9	Yeni ilaç gelişimi, 2.11
	yeni ilaç geliştirme, 2.1

3

Farmakokinetik

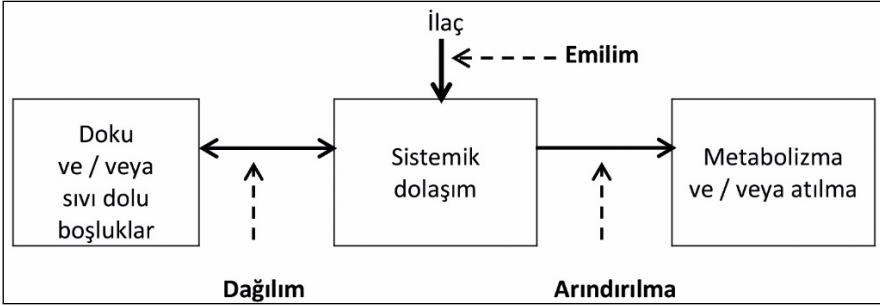
Stephen I Ankier

Ankier Associates, Edgware, Middlesex, BK

GİRİŞ

Farmakokinetik, aşağıdaki süreçlerle ilgili nicel çalışmaları kapsar (**Şekil 1**):

1. **Emilim:** Çözelti içindeki bir ilacın bir membran yardımı ile uygulama bölgesinden (örn. oral, intramüsküler, sublingual veya rektal) sistemik dolaşıma (kana) geçtiği süreç. Damariçi veya atardamar içi yolu ile uygulanan ilaçların emilime uğraması gerekmez.
2. **Dağılım:** Bir ilacın sistemik dolaşım ile diğer dokular (örn. beyin, böbrek veya kas) ve/veya vücuttaki sıvı dolu boşluklar (örn. beyin-omurilik sıvısı veya sinoviyal sıvı) arasında geri dönüşümlü olarak taşınması.
3. **Metabolizma:** Bir ilacın sıklıkla karaciğerde gerçekleşen metabolik dönüşüm sayesinde vücuttan arındırılması
4. **Atılma:** Bir ilacın başlıca böbrekler, safra yolu ve/veya akciğerler yoluyla olmak üzere vücuttan, atılması.



Şekil 1: Farmakokinetik süreçler.

"Santral kompartıman" kavramı sıklıkla sistemik dolaşımı ifade etme amacıyla kullanılsa da, farmakokinetik açıdan, sistemik dolaşımdaki bir ilacın hızla dengeye ulaştığı tüm dokuları ve/veya sıvı dolu boşlukları ifade eden bir terimdir.

Benzer şekilde, "periferik kompartımanlar" da sıklıkla dokular ve/veya sıvı dolu boşluklar karşılığında kullanıldığı hale, aslında "santral kompartıman" içinde bulunan bir ilacın vücutta nispeten yavaş dengeye ulaştığı herhangi bir bölüm anlamına gelir. Dolayısıyla, farmakokinetik açıdan "kompartıman" kavramı, matematiksel olarak tanımlanabilen ve bir ilacın alınması ve uzaklaştırılması hızlarının benzer olduğu söz konusu organlar ile dokuları ifade etmek için kullanılması uygundur.

İlaç sektöründe farmakokinetik uygulamalar, yeni ilaçların geliştirilmesi için kullanılır. Geliştirilmesine devam edilecek yeni bir ilacın seçilmesi sürecinde klinik öncesi toksikoloji ve fertilité çalışma bulgularının değerlendirilmesi için hayvanlarda elde edilen farmakokinetik veriler kullanılır. Farmakokinetiğin aslında toksikolojide kullanımı toksikokinetik olarak adlandırılır. Bir ilacın deney hayvanlarındaki farmakokinetik profili

ile insanlardaki farmakokinetik profili arasında önemli farklar bulunabileceği için, klinik öncesi toksisite çalışmalarının bulgularıyla insanlar için ekstrapolasyon yapılırken dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, yeni bir ilaç insanlarda ilk kez kullanılırken doz dikkatle artırılır ve bu artış, uzmanlaşmış birimlerde gerçekleştirilir. Söz konusu çalışmalarda ilaçla ilgili tolerabilite ve farmakokinetik özellikler sağlıklı genç (genellikle erkek) gönüllülerde kapsamlı bir şekilde araştırılır. Hastalık süreci ilacın farmakokinetik özelliklerini değiştirebileceği için, mutlaka hedef hastalığın bulunduğu hastalarda da çalışma yapılması gerekir.

Bu bölüm, yeni ilaçların klinik öncesi ve klinik geliştirilmesi kapsamında kullanılan farmakokinetik özelliklere ilişkin bazı ilkelerin kısa bir özetidir. Konuyla ilgilenmeye yeni başlayanlar için bazı temel ilkeler ile matematiksel formüllerin ve bunların kullanımının açıklanması amacıyla, vücudu temsil eden basit bir hidrodinamik model kullanılmıştır.

İLACIN MEMBRANLARDAN TAŞINMASI

Emilim, dağılım, metabolizma ve atılma süreçlerinin tamamında ilacın lipid doğada bir hücre membranından geçmesi söz konusudur.

Az sayıda ilaç su dolu kanallar vasıtasıyla hücre membranından pasif şekilde geçecek kadar küçüktür (moleküler ağırlık < 150). Bir ilacın membrandan geçişinin hızlı olması için yağda çözünür olması gerekir ve bunu belirleyen etkenler kimyasal yapı ile ilacın çözelti içindeki iyonizasyon derecesidir.

Bir asit çözelti içinde hidrojen iyonları verirken, bir baz ise hidroksil iyonları serbestleştirir. Çoğu ilaç zayıf asit ya da zayıf baz olup çözelti içinde iyonlaşmış (yağda çözünürlüğü düşük) veya iyonlaşmamış (yağda çözünürlüğü yüksek) şekilde bulunur. Bir asit veya bazın pK_a değeri, intrinsik ayrışma ve iyon oluşturma eğiliminin bir ölçüsüdür.

pH değerinin pK_a değerine eşit olması ilacın %50 iyonlaşmış ve %50 iyonlaşmamış durumda olduğu anlamına gelir. Asitler pK_a değerlerinin altındaki pH değerlerinde daha az iyonlaşmış durumdayken, bazlar pK_a değerlerinden yüksek pH değerlerinde daha az iyonlaşmış durumdadır.

Dolayısıyla, bir ilacın hücre membranlarından "pasif difüzyon" ile geçme hızı, membranın iki tarafındaki iyonlaşmamış moleküllerin görece konsantrasyonlarının bir fonksiyonudur (konsantrasyon gradiyenti) ve bunu belirleyen tek etken ilacın pK_a değeri değildir, membrandaki pH gradiyenti de bu noktada belirleyici bir etkidir.

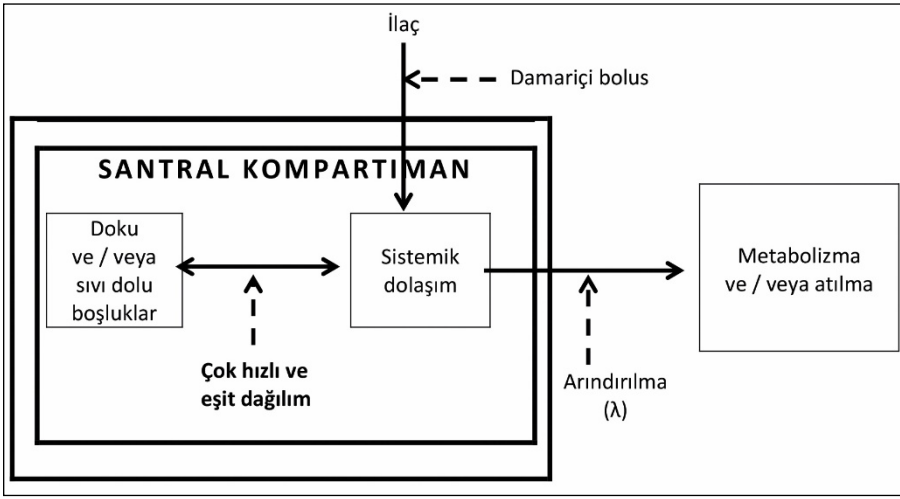
Bazı moleküller bir taşıyıcı aracılığı ile konsantrasyon gradiyentinin zıttı yönde taşınabilir. Bu süreç "aktif transport" olarak adlandırılır ve ilacın seçiciliği ile enerji gereksinimine göre karakterize edilir.

DAMARIÇİ BOLUS

Farmakokinetiğin temel ilkelerini anlamak için, basit bir örnekle başlayalım.

Bir ilacın hızlı damariçi enjeksiyon (bolus olarak adlandırılır) yoluyla doğrudan sistemik dolaşıma verildiğini düşünelim. Bu durumda emilim süreci söz konusu olmayacaktır. İlaç moleküllerinin tüm dokularda ve sıvı dolu boşluklarda çok hızlı ve eşit bir dağılım gösterdiğini varsayarsak, dikkate alınması gereken tek değişken ilacın eliminasyonu olur. Bu sistem, farmakokinetik analizde vücuttaki toplam su için iyi karıştırılmış tek "depo" (tek kompartman modeli) olarak kullanılan en basit sistemdir (Şekil 2).

Bolus enjeksiyon uygulamasından sonra farklı zamanlarda kan örneği alınarak zaman içinde dolaşımda ne kadar ilaç bulunduğunu ölçmek mümkündür. Bu ölçüm için genellikle tam kan yerine plazma kullanılır çünkü miktar belirleme yöntemlerinin çoğu plazmadaki ilaç miktarının ölçülmesi amacıyla tasarlanmıştır.



Şekil 2: Tek kompartıman modeli. (λ ilacın eliminasyon hızını gösteren bir sabit değerdir.)

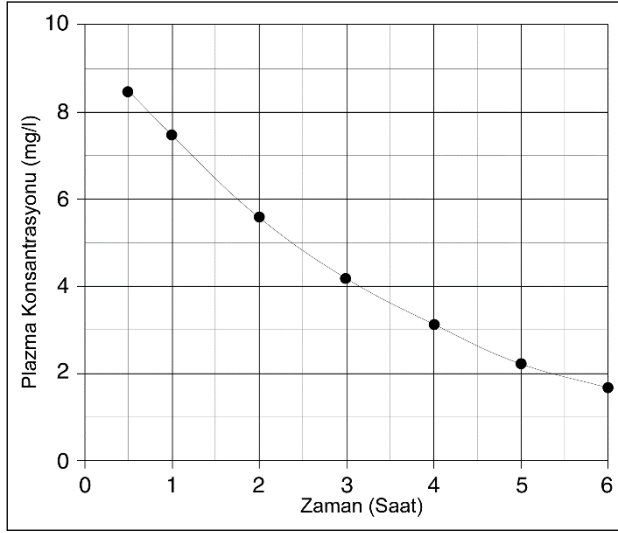
İlacın plazma konsantrasyonunun zaman içindeki grafiği normalde konsantrasyonun önce hızla azaldığını ve sonrasında giderek daha yavaş bir azalma olduğunu gösterir. Plazmada bulunan ve belirli bir birim zamanda arındırmaya uğrayan ilacın sabit bir fraksiyonu (herhangi bir zamanda) olmak üzere, ilaç miktarında üssel (logaritmik) bir azalma görülür. Diğer bir deyişle, ilacın plazmadan uzaklaştırılması belirli bir zamanda plazmada bulunan ve doğal olarak, arındırılma devam ettikçe giderek azalan ilaç miktarıyla orantılıdır. Bu durum "birinci derece arındırılma" olarak adlandırılır ve arındırılmanın son döneminde çoğu ilaç için tipiktir.

Vücut ağırlığı 70 kg olan bir kişiye bolus enjeksiyon (500 mg) yapılması örneğini inceleyelim ve ilacın vücuttaki tüm dokularla sıvı dolu boşluklarda hızlı ve eşit dağılım gösterdiğini (tek kompartıman modeli), ardından da dolaşımda bulunan ilaç konsantrasyonuyla orantılı bir hızda arındırılmaya (birinci derece eliminasyon) uğradığını varsayalım. **Tablo 1**'de zaman içinde gözlenebilecek seri plazma konsantrasyonları gösterilmektedir. **Tablo 1**'de gösterilen sonuçlar zamana karşı grafik oluşturularak elde edilmiştir [**Şekil 3(a)**].

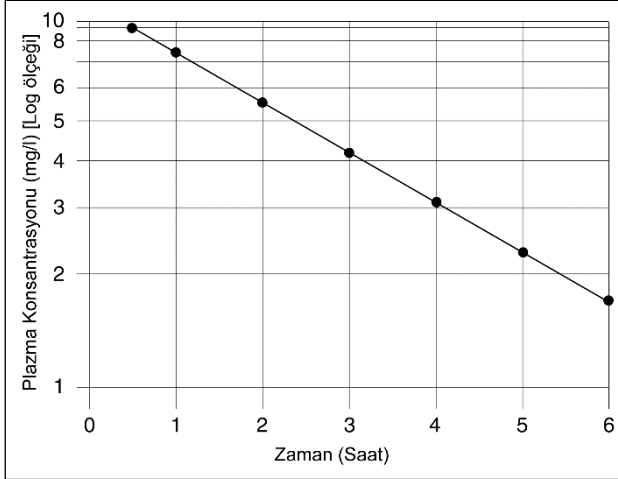
Tablo 1: Zaman içinde seri plazma konsantrasyonları.	
Zaman (saat)	Plazma konsantrasyonu (mg/l)
0,5	8,5
1,0	7,5
2,0	5,6
3,0	4,2
4,0	3,1
5,0	2,3
6,0	1,7

Dolaşımdaki ilacın ortadan kalkması, küvetteki suyun tıkaçı çıkardıktan sonra küveti boşaltma hızına benzeyen bir hızda gerçekleşir. Küvetteki suyun derinliğiyle temsil edilen "başlangıç basıncı" ne kadar yüksekse (dolaşımdaki ilaç konsantrasyonunu temsil), birim zamanda uzaklaştırılan su miktarı da (ilaç miktarını temsil) o kadar fazla olur.

Plazma konsantrasyonları (örneğimizde olduğu gibi) semilogaritmik bir grafik kağıdı üzerinde gösterildiğinde, tek kompartıman modeli (iyi karıştırılmış tek "depo") için plazma konsantrasyonu ile zaman arasındaki ilişkinin doğrusal görüldüğü unutulmamalıdır [**Şekil 3(b)**]. "Log" plazma konsantrasyonu kullanıldığında da benzer bir sonuç elde edilecektir.



Şekil 3(a): Doğrusal grafik.

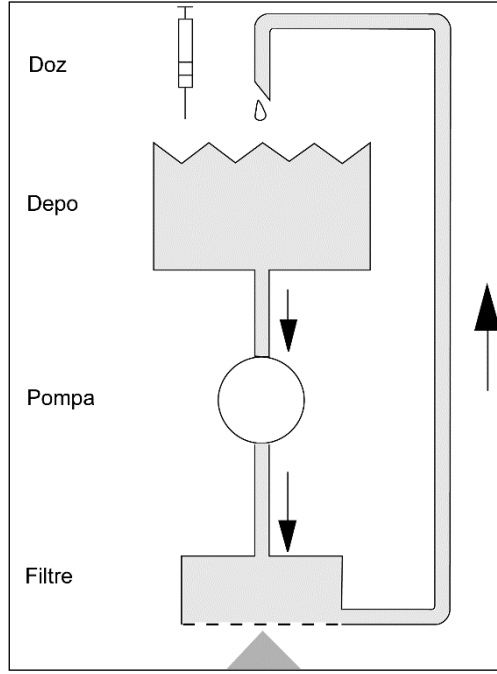


Şekil 3(b): Semilogaritmik grafik.

İlaç metabolize edici bir enzimin veya aktif transport sürecinin sınırlı kapasitesinin doygunluğa ulaşması olası olduğunda, ilaç ancak sabit bir maksimum hızla uzaklaştırılabilir. Bu arındırılma sürecinde, ilaç konsantrasyonundaki azalma hızı ilgili zamandaki gerçek ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. Bu durum "sıfırıncı derece" arındırılma süreci olarak adlandırılır ve bu şekilde arındırılmaya uğrayan bir ilaç için zaman-konsantrasyon eğrisinin normal grafik kağıdı üzerinde doğrusal olması beklenir.

"İDEALLEŞTİRİLMİŞ" HİDRODİNAMİK MODEL

Şekil 4 bir kişiyi temsil etmek üzere "idealleştirilmiş" bir hidrodinamik analogu göstermektedir, bu analog üzerinde birçok önemli farmakokinetik ilkenin gösterilmesi olasıdır. Vücut dokuları ve sıvı dolu boşluklar "depo" olarak temsil edilirken, kalp ve kan damarları sırasıyla "pompa" ve "bağlantı boruları" olarak düşünülebilir. İlaçları vücuttan geri dönüşümsüz şekilde uzaklaştırma kapasitesine sahip (sıvı olmayan) diğer organlar ise "filtre" olarak temsil edilmiştir.



Şekil 4: Hidrodinamik analog.

Bu tek kompartıman modeli kullanılarak, bir doz ilaç "depo" içine şırıngayla uygulanır (damariçi enjeksiyon analogu). Karaciğer ile böbreklerin "filtre" olduğu varsayılır.

Dağılım Hacmi (V)

Varsayım olarak, 500 mg ilacın (D) bolus uygulamayla doğrudan "depo" içine enjekte edildiğini, burada hemen karıştığını (tek kompartıman modeli) ve "depo" hacminin 100 ml olduğunu düşünelim. Örnek olarak bir miktar su (kişiden alınan kan örneğini temsil etmek üzere), ilaç konsantrasyonunun $500 \text{ mg}/100 \text{ ml} = 5 \text{ mg/ml}$ olduğunu gösterecektir (miktar/hacim = konsantrasyon).

Öte yandan, D bilindiği için (500 mg) ve "depo" içindeki ilaç konsantrasyonu hemen ölçülmüş olduğundan (i.e., $C_0 = 5 \text{ mg/ml}$), "depo" hacminin tahmin edilmesi mümkündür (miktar/konsantrasyon = hacim). Bu da, ilacın "dağılım hacmi" ile eşdeğerdir (Örn:gözlenen konsantrasyonun elde edilmesi için ilaç dozunun karıştırılması gerekeceği hacim). Bir kişi için bu değer hesaplanırken, aşağıdaki bilgiden yararlanılarak ilk plazma konsantrasyonu (C_0) ile bolus doz (D) enjeksiyonundan sonraki sıfır zaman noktasına ekstrapolasyon yapılır:

$$V = D/C_0$$

Burada değerlendirdiğimiz idealleştirilmiş hidrodinamik model düşünülürken, V "depo" içindeki gerçek sıvı hacmini (V_R) temsil eder; vücutta ise, örneğin ilacın yüksek konsantrasyonda olduğu dokuları içerir. Dolayısıyla, dokulara alınmanın yetersiz olduğu herhangi bir ilaç dozu için (sistemik dolaşım sınırlı kalan alınma), plazma konsantrasyonu yüksek olur ve dağılım hacminin küçük (örn. insanlarda 5 litreden az) olduğu görülür. Vücuttaki toplam su genelinde dağılım gösteren veya dokularda yoğun konsantrasyon sergileyen bir ilaç için plazma konsantrasyonu düşük olurken, ilacın büyük bir dağılım hacmine sahip olması beklenir. "Gözlenen" dağılım hacminin vücuttaki gerçek toplam su hacminden nasıl fazla olabileceği (Örn: "sanal" dağılım hacmi) ilerleyen bölümlerde ele alınacaktır.

Klirens (CL)

Bu basit modeldeki "filtre", "depo" içinde bulunan ve pompa ile iletilen tüm ilacı arındırma etme kapasitesine sahiptir ve buradaki arındırılma hızı, pompanın sistemdeki akışı kontrol etmeye yönelik çalışma hızına eşittir. Yani, pompanın çalışma hızı 10 ml dak⁻¹ ise, sistemde bulunan ilaç için bir dakikada arındırılmaya uğrayan veya "klirens" sergileyen sabit bir oran (bu örnekte %10) belirlenecektir.

Sonuç olarak klirens, sistemdeki ilacın birim zamanda geri dönüşümsüz şekilde uzaklaştırıldığı su hacmi (kişideki plazma) olarak tanımlanabilir. Dolayısıyla klirens ilacın çözüldüğü hacim (*V*) ve eliminasyona uğrama hızıyla (eliminasyon hız sabiti) ilişkili bir kavramdır.

Eliminasyon Hız Sabiti (λ)

Klirensin (*CL*) dağılım hacmine (*V*) oranı birim zamanda eliminasyona uğrayan ilaç "fraksiyonu" anlamına gelir. Sabit bir hacim ve klirens için bu sabit "eliminasyon hız sabiti" olarak adlandırılır. Birim zamandaki sabit fraksiyonel ilaç kaybını tanımlar (Örn: $\lambda=CL/V$) ve burada kullanılan örnek için bu değer 10 ml dak⁻¹/100 ml veya dakikada %10'dur.

Tablo 2'de 100 ml hacimli bir "depo" içine bolus olarak enjekte edilen ve sabit klirensi 10 ml dak⁻¹ olan 500 mg dozundaki ilacın eliminasyonu ile ilgili bir örnek yer almaktadır.

Zaman (dak)	İlaç miktarı (mg)	
	100 ml "depo" içinde bulunan	100 ml "depo"den eliminasyona uğrayan
Sıfır	500,0 mg	50,0 mg
1	450,0 mg	45,0 mg
2	404,0 mg	40,4 mg
3	363,6 mg	36,4 mg
vb.	vb.	vb.

Bu tablo birim zamanda arındırılmaya uğrayan ilacın *fraksiyonu* sabit olmak üzere, sık rastlanan üssel (Örn: birinci derece) bir ilaç konsantrasyonu azalmasını göstermektedir.

Üssel Bozunma

"Depo" içindeki ilaç konsantrasyonu, belirli bir andaki konsantrasyonla doğru orantılı olmak üzere, konsantrasyondaki değişme hızıyla üssel olarak azalır veya bozunur.

İlk dozdan veya "depo" içindeki ilaç konsantrasyonundan (*C*) bağımsız olarak, konsantrasyondaki değişme hızının (dC/dt) klirens (*CL*) ile doğru orantılı, ilaç dozunun dağılım gösterdiği depo hacmiyle (*V*) ise ters orantılı olduğu görülür. İlaç konsantrasyonundaki değişme hızının zaman ile ilişkisi matematiksel olarak aşağıdaki gibi gösterilir:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{-CL}{V} \times C = -\lambda C$$

İlaç konsantrasyonunda bir azalma olduğu için arındırılma hız sabitinin (λ) negatif olduğu ve ilaç arındırılmasının klirens ile dağılıma bağlı olduğu unutulmamalıdır.

Eliminasyon Yarılma Ömrü ($t_{1/2}$)

Şekil 5 "depo" içindeki ilaç konsantrasyonunun (*C*) sabit bir zaman süresince (*t*) grafikteki herhangi bir noktaya göre yarı oranda azaldığını göstermektedir. Bu zaman aralığı, arındırılma yarılma ömrü ($t_{1/2}$) olarak adlandırılır ve ilacın arındırılma hızını (arındırılma hız sabiti λ) temsil eden çizginin eğiminden (dikey/yatay) elde edilir.

$$\text{Dolayısıyla } \lambda = \frac{\text{Log}C_2 - \text{Log}C_1}{t_2 - t_1}$$

$t_2 - t_1 = t_{1/2}$ ise, $\lambda = \frac{\text{Log}C_2 - \text{Log}C_1}{t_{1/2}} C_2$ tanım gereği C_1 değerinin yarısı olduğundan, bu ilişki aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$\lambda = \frac{\text{Log}2 - \text{Log}4}{t_{1/2}}$$

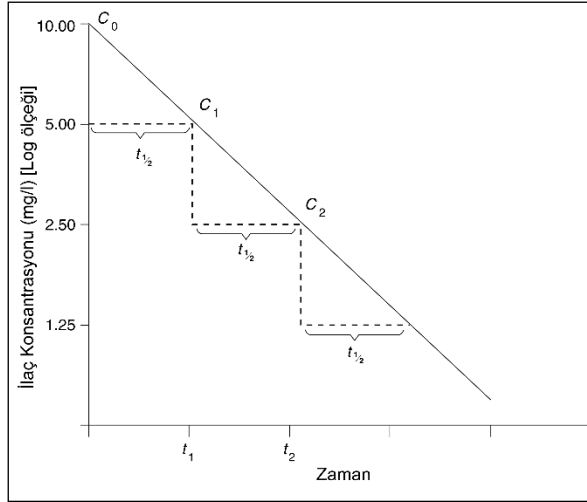
2 ve 4'ün log değerleri (hız sabitleri genellikle doğal logaritma olarak tanımlandığı için farmakokinetikte doğal logaritmlarla çalışılması yeğlenir) sırasıyla 0,693 ve 1,386'dır.

$$\text{Bu nedenle } \lambda = \frac{0,693 - 1,386}{t_{1/2}} = \frac{-0,693}{t_{1/2}}$$

$$\text{Dolayısıyla } t_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda}$$

$$\lambda = \frac{CL}{V} \text{ olduğu için, } t_{1/2} = \frac{0,693 \times V}{CL}$$

Dağılım hacmi (V) = 100 ml ve klirens (CL) = 10 ml dak⁻¹ olduğu takdirde, $t_{1/2}$ 6,93 saat olacaktır.



Şekil 5: Arındırılma yarılanma ömrü $t_{1/2}$.

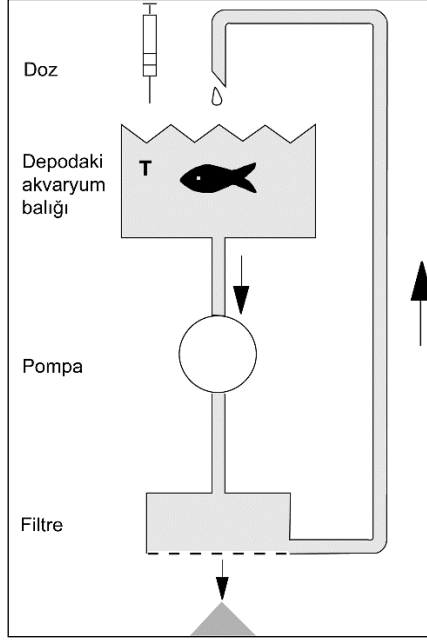
Arındırılma yarılanma ömrü genellikle ilacın etki süresini ve dolayısıyla dozlar arasındaki aralığı belirleyen etken olduğu için, bu sürenin bilinmesi klinik açıdan son derece önemlidir.

Yarılanma ömrü "depo" hacminin artmasıyla (yapılı veya obez bir hastada dağılım hacminin daha fazla olmasına benzer şekilde) ya da pompa akışının azalmasıyla (kalp yetmezliği bulunan bir hastada kalp debisinin azalmış olmasına benzer şekilde) uzayabilir.

"Depo" içindeki ilk ilaç konsantrasyonunun 100 mg/ml olması halinde, tanım gereği konsantrasyonun her yarılanma ömründe yarı oranda azalması beklenir. Dolayısıyla 1, 2, 3, 4 ve 5 yarılanma ömrü sonunda konsantrasyon sırasıyla 50, 25, 12,5, 6,25 ve 3,125 mg/ml olacaktır. Bu nedenle, kullanışlı bir "tahmin" olarak ilacın vücuttan neredeyse tamamen arındırılması için (%93,75 ile %96,875 arındırılma) yaklaşık 4 ila 5 yarılanma ömrü geçecektir.

"İdealleştirilmiş" hidrodinamik model bazı temel farmakokinetik ilkelerin anlaşılmasına yardımcı olsa da, insan vücudunu tam olarak temsil etmesi söz konusu değildir. Vücuttaki sabit dokuları temsil etmek üzere "depo" içinde bir "akvaryum balığı" (T) olduğunu düşünürsek model biraz daha anlaşılır olacaktır. (Şekil 6).

Buradaki akvaryum balığının depodaki (kanı temsilen) ilaç miktarını (fraksiyonu) hızlı ve geri dönüşümlü şekilde aldığını (bağladığını) varsayalım.



Şekil 6: "Akvaryum balığı ve depo" modeli.

Bu durum, filtreye (karaciğer ve böbrek analogu) gelen bağlanmamış (serbest) ilaç konsantrasyonunu belirgin bir şekilde düşürür ve bu nedenle ilaç arındırılma süreci de yavaşlar.

Depoda artık yeni ve "sanal" bir hacim (V_A) vardır ve bu hacim aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$V_A = V_W + V_T/fu_t$$

Burada V_W = su hacmi (kan); V_T = akvaryum balığının "hacmi"; fu_t = akvaryum balığına (Örn;sabit doku) bağlı olmayan ilaç fraksiyonudur.

Dokuya bağlanmanın etkisi dağılım hacminin deponun gerçek hacminden daha büyük olması şeklindedir (vücuttaki su hacmine benzer şekilde). Bu görünen hacim herhangi bir gerçek fizyolojik sıvı dolu boşluğa karşılık gelmez ve tüm ilacın plazmadaki konsantrasyonla aynı konsantrasyonda tutulması için gereken hipotetik bir vücut sıvısı hacmi olarak düşünülebilir. Yani, akvaryum balığı ne kadar fazla ilaç alırsa (dokuda bağlanma) sanal dağılım hacmi (V_A) deponun gerçek hacmini (V_R) o kadar fazla aşacaktır ve bu nedenle arındırılma yarılanma ömrü de daha uzun olacaktır.

Örneğin, depodaki özgün hacmin (V_R) 100 ml'si yerine akvaryum balığı geldiğinde ($V_W = 50$ ml ve $V_T = 50$ ml olduğunda) ve ilacın üçte ikisi akvaryum balığına bağlandığı takdirde (Örn;üçte bir veya $0,33 = fu_t$) sanal dağılım hacmi (V_A) = $50 + 50/0,33 = 201,5$ ml olur. Dolayısıyla, ilacın sanal dağılım sergilediği sıvı hacmi arttığından, yarılanma ömrü de yaklaşık iki kat uzar (Örn:201,5/100).

Dokudaki bağlanmanın hızlı ve ilaç konsantrasyonundan bağımsız şekilde gerçekleşmesi koşuluyla, depo (vücut) ilaç arındırılması bakımından tek bir kompartman gibi "davranır".

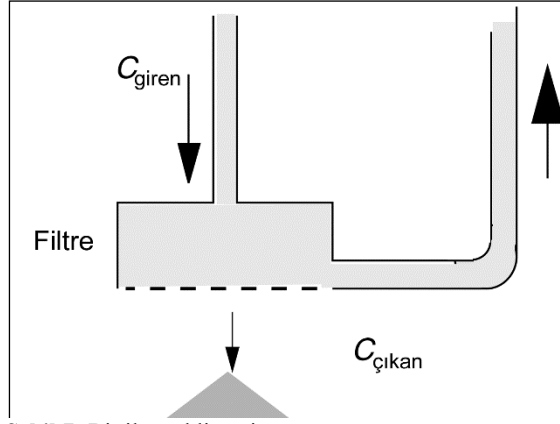
Klirens, Ekstraksiyon Oranı ve Akış

Karaciğer ve böbrekler çoğu ilaç için kusursuz bir filtre teşkil etmez ve klirensin genellikle organdaki kan akışından daha az olduğu görülür. Bu nedenle, klirensin filtreden tek bir geçişle ilaçtan arındırılan toplam akışın bir oranı olarak tanımlanması gerekir (Şekil 7).

Dolayısıyla, klirens (CL) akışın (Q) ekstraksiyon (atılma) oranı (E) olarak bilinen bir fraksiyonudur ve aşağıdaki şekilde gösterilir:

$$CL = E \times Q$$

Fizyolojik olarak, E organın veya organların ilacı uzaklaştırmak için arındırılma ilgili etkinliğini ya da işlevsel yeteneğini temsil ederken (Örn:enzimlerin veya ilaçların metabolize olmasını ya da atılmasını sağlayan diğer mekanizmaların net etkinliği olarak, hastaya ve ilaca göre değişir), Q ise organ veya organlardaki toplam kan akışını temsil eder.



Şekil 7: Bir ilacın klirensi.

Sonuç olarak, gerçek bir ilacın vücuttaki klirensinden bahsettiğimizde, birim zamanda ilaçtan tamamen arındırılan kan veya plazma hacminden söz etmiş oluruz.

Toplam (Hepatik ve Renal) Klirens

Vücutta böbrekler (değişmemiş ilacı uzaklaştırır) ve karaciğer (ilacın metabolitlerine dönüşümünü sağlar) vasıtasıyla gerçekleşen toplam ilaç klirensi (Şekil 8), renal klirens (CL_R) ile hepatic klirensin (CL_H) toplamı anlamına gelir.

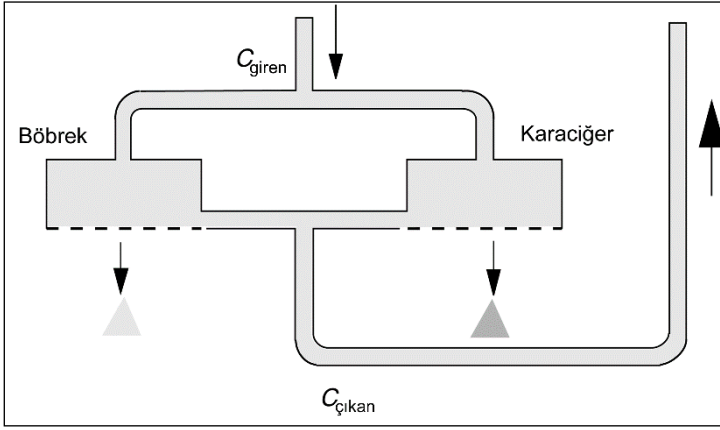
$$\text{Yani, } CL = CL_H + CL_R.$$

Hidrodinamik modelde $t_{1/2} = 0,693 \times V_R/CL$ olduğu için, vücutta $t_{1/2} = 0,693 \times V/(CL_H + CL_R)$ olur. Dolayısıyla,

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V}{(E_R \times Q_R) + (E_H \times Q_H)}$$

Bazı ilaçlar fizyokimyasal özellikleri nedeniyle ağırlıklı olarak böbrek yoluyla uzaklaştırılırken, diğerleri ise ağırlıklı olarak karaciğer tarafından uzaklaştırılır. Bu bilgi, organ işlevinde bozulmaya yol açan bir böbrek veya karaciğer hastalığı bulunan hastalarda ilaç seçimi ve belirli bir dozun seçilmesi bakımından önemli sonuçlar doğurabilir.

Uygulamada, birkaç ilaç (örn. eritromisin) ve bazı metabolitler (örn. morfin glukuronidleri) safraya salgılanır ve bağırsaklarda geri emilime uğrar ya da feçesle atılır. Bazı ilaç veya metabolit konjugatları ise bağırsaklarda hidrolize olarak ana bileşiğe dönüşür ve vücutta kısmi emilime uğrar. İlaçların bu enterohepatik geri dönüşümü, plazma konsantrasyonu:zaman profilinde görülen birtakım dalgalanmalardan sorumlu olabilir.



Şekil 8: Toplam ilaç klirensi.

İntrinsik Klirens

Kanın bir organdan tek bir seferde geçişi sırasında uzaklaştırılan ilaç oranı, organa giren ve organdan çıkan konsantrasyondan hareketle hesaplanabilir. Bu oran, ilaç metabolizması veya atılmasında rol alan enzimlerin ya da diğer mekanizmaların net etkinliğini göstermekle kalmayıp aynı zamanda organdaki kan akışının da bir göstergesi olan ekstraksiyon oranıdır (E). E organ işlevinin saf bir ölçümü olmadığı için (organa gelen ilaç miktarına göre değiştiğinden), arındırılmayı gerçekleştiren organın bir ilacı tüm yolaklar vasıtasıyla geri dönüşümsüz şekilde uzaklaştırma yeteneği ifade edilirken intrinsik klirens (CL_{int}) kullanılır ve böylece kan akışının eklenmesiyle ilgili karışıklık ortadan kalkmış olur.

Toplam klirenste hız sınırlayıcı adımın arındırılmayı gerçekleştiren organdaki kan akışı (Q) yoksa intrinsik klirens (CL_{int}) mi olduğuna bağlı olarak, iki sınırlayıcı durum söz konusudur.

1. $CL_{int} \gg Q$ olduğunda, klirens kan akışına yaklaşır. Bu durumda E yüksek ($>0,7$) olur ve ilacın akışa bağlı, kısıtlayıcı olmayan arındırılma özelliğine sahip olduğu anlamına gelir.
2. $CL_{int} \ll Q$ olduğunda ise klirens $f_u \times CL_{int}$ değerine yaklaşır, burada f_u kandaki bağlanmamış ilaç fraksiyonunu temsil eder. Bu durumda E düşük ($>0,3$) olur ve ilacın işleve bağlı, kısıtlayıcı arındırılma özelliğine sahip olduğu anlamına gelir.

Düşük ve yüksek hepatik veya renal ekstraksiyon oranlarına sahip bazı ilaç örnekleri

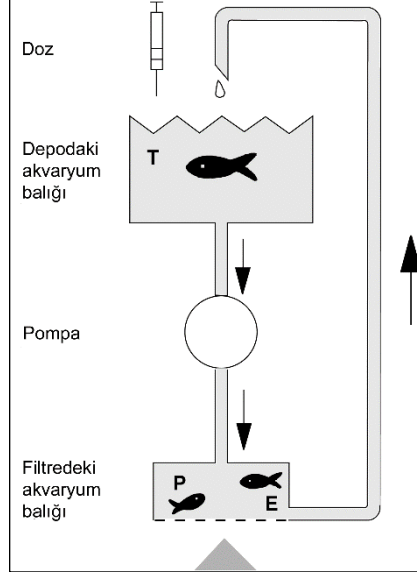
Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 3: Bazı temsili ilaçların renal ve hepatik ekstraksiyon oranları.		
Ekstraksiyon oranı		
	Düşük	Yüksek
Hepatik* ekstraksiyon	Amilobarbiton	Alprenolol
	Digitoksin	Hidrokortizon
	İzoniazid	İmipramin
	Fenilbütazon	Lignokain
	Fenitoin	Metoprolol
	Prokainamid	Morfin
	Salisilik Asit	Nitrogliserin
	Teofilin	Petidın
	Tolbutamid	Propranolol
	Varfarin	Verapamil
	Renal* ekstraksiyon	Diazoksit
Gentamisin		Penisilinler (bazıları)
Tetrasiklin		Sülfatlar (birçoğu)

* İlacın $> \%30$ 'unun bu yolla arındırılmaya uğradığını gösterir.

Kanın İlacı Bağlaması

Hidrokinamik modelde, sistemik dolaşımdaki kanı temsilen "depo" içindeki kan kullanılmış ve su ile kanın özdeş olduğu varsayımı yapılmıştır; ancak plazma proteinleri ile eritrositler gibi ilaç bağlama özelliğine sahip bileşenler içeren kan, suyun aksine, homojen bir ortam değildir. Bu elemanların temsil edilmesi için, sisteme iki akvaryum balığı (P = plazma proteini ve E = eritrosit) daha ekleyelim. Böylece, artık plazma suyunu temsil eden su "deposu" içinde sabit (doku) bağlanma bölgelerine ek olarak sudaki ilacın bir kısmını alabilecek hareketli (P ve E) bağlanma bölgeleri de temsil edilmiş olacaktır (**Şekil 9**).



Şekil 9: Sabit doku (akvaryum balığı T) ve hareketli (akvaryum balığı P ve E) bağlanma bölgelerini gösteren "akvaryum balığı ve depo" modeli.

Sağlıklı bireylerde ilaçların proteinlere bağlanma derecesi hiç bağlanmama ile az miktarda bağlanma düzeyinden (örn. amikasin, prokainamid, digoksin) plazmadaki ilacın neredeyse tamamının proteinlere bağlandığı düzeye (örn. fenitoin, varfarin, imipramin) kadar değişebilir. Vücutta, plazma proteinlerine bağlanma bakımından en önemli rolü üstlenen protein albümindir. Bağlayıcı plazma proteinlerinin konsantrasyonundaki azalma proteine bağlı ilaç fraksiyonunun değişmesine neden olur. Bu durum normalde yaşlanmayla ve hipoalbuminemiyle görülmekle birlikte, birçok hastalıkta (örn. kronik karaciğer hastalığı veya nefrotik sendrom) da görülür ve bu gibi koşullarda, proteine bağlanma düzeyi yüksek ilaçların bağlanmamış (serbest) fraksiyonu sağlıklı bireylerde olduğundan daha yüksek olabilir.

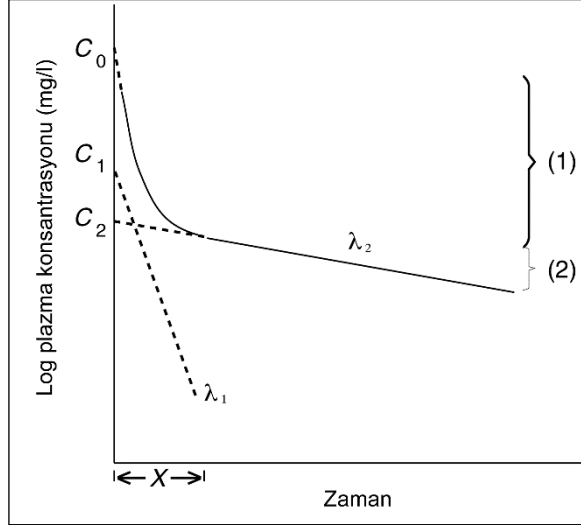
Proteine bağlanma düzeyi yüksek iki ilaç aynı bağlanma bölgesi için yarıştıgında, bir etkileşim görülebilir ve bu durumda afinitesi daha zayıf olan ilaç yerini diğer ilaca bırakarak vücuttaki su içinde "serbest" (bağlanmamış) formda kalabilir.

Bu koşullarda toksisite potansiyeli söz konusu olabilir ancak bu durum sadece tedavi edici ve toksik etkilere yol açan konsantrasyonlar arasındaki farkın küçük olduğu (dar terapötik indekse sahip) bir ilaç için klinik açıdan önemli olabilir; bu olasılık söz konusu olduğunda da ilacın arındırılma yarılanma ömrünün uzun, dağılım hacminin ise düşük olduğu görülür.

Kompartımanlı Modeller

Vücuttaki toplam su miktarının iyi karıştırılmış tek bir "depo" olarak düşünüldüğü tek kompartıman modelini ele almış bulunuyoruz. Ancak, gerçekte bir ilacın vücuttaki dağılımı son derece karmaşık olabilir ve bu nedenle, çeşitli basitleştirilmiş varsayımların yapılması ve gerçek sistem yerine, basit bir matematiksel açıklama sunabilen bir model kullanılması gerekir.

Sonuç olarak, "iki kompartımanlı model" kullanıldığında vücut, ilacın geri dönüşümlü dağılım gösterdiği iki ayrı hacme veya iki ayrı kompartımana (santral kompartıman ve periferik kompartıman) sahip olacak şekilde temsil edilir. Bu tip bir davranış şekli birçok ilacın hızlı enjeksiyon olarak uygulanmasını takiben hemen görülebilir (Şekil 10) ve bundan sonra plazma konsantrasyonu iki ayrı fazda azalma gösterir.



Şekil 10: Damariçi bolus sonrasında üssel kompartıman fazlarına ayrılan log plazma konsantrasyonu - zaman eğrisi.

İlk faz (1) ilacın santral kompartımandan (Örn: hızlı dağılım gerçekleşen plazma ve dokular) ikinci bir kompartımana dağılımını içerir. Zaman içindeki 'X' noktasından sonra, iki kompartıman arasında bir denge oluşur ve arındırılma ağırlık kazanır. Bundan sonra, bir log/doğrusal arındırılma gerçekleşir ve son arındırılma yarılanma ömrünün hesaplanmasında kullanılacak son arındırılma hız sabitinin (λ_2) belirlenmesi için bu eğri kullanılır.

İlacın ikinci veya periferik kompartımana geçmesine ilişkin dağılım yarı ömrünü içeren hız sabiti hesaplanırken bu eğriden (λ_1) yararlanılır. Sıfırıncı zaman keşişimleri olan C_1 ve C_2 'nin eklenmesiyle, ilacın sıfır zaman noktasındaki teorik plazma konsantrasyonu olan C_0 değeri öngörülebilir. Söz konusu C_0 değeri ilacın başlangıçta uygulanmış olduğu hacmin (santral kompartıman hacmi) hesaplanması amacıyla kullanılabilir.

Ayrıca deneysel gözlemlerin daha doğru şekilde yorumlanması için üç veya daha fazla kompartıman içeren modellerin kullanılması da gerekebilir; örneğin, vücuttaki birçok organda bağlantı seri değil paralel bağlantı şeklindedir, bazı vücut dokularında dolaşımdaki ilaç diğerlerine kıyasla daha hızlı dengeye ulaşır, protein bağlanma bölgeleri potansiyel olarak doygunluğa ulaşabilir özelliktedir ve bir ilacın klinik etkisinin zaman içindeki seyri vücuttaki konsantrasyonundan daha önemlidir.

DAMARIÇİ İNFÜZYONLAR VE YİNELENEN DAMARIÇİ UYGULAMA

Damariçi İnfüzyon

Bir ilacın hidrodinamik modeldeki "depo" içine infüzyon yoluyla sabit bir hızda (Örn: sıfırıncı derece süreç) uygulandığını ve ilacın aynı zamanda arındırılmaya uğramadığını düşünelim. İlaç konsantrasyonu infüzyon bitene kadar sabit hızda artacak ve sonrasında konsantrasyonda herhangi bir değişiklik olmayacaktır [Şekil 11(a)].

Bu infüzyon tekrarlandığı takdirde, ancak bu kez konsantrasyona bağımlı (Örn: birinci derece) arındırılma olduğu varsayıldığında, ilaç konsantrasyonu arındırılmadan daha hızlı ve üssel bir şekilde gerçekleşecektir. Başlangıçta, ilaç konsantrasyonu düşük olduğu için

arındırılma yavaş olacak, daha sonra ise ilaç konsantrasyonu arttıkça arındırılma hızı da en yüksek hıza ulaşana kadar artacaktır. Bu noktada ilacın arındırılma hızı (Örn: *çıkış hızı*) infüzyondaki ilaç uygulama hızına (Örn: *giriş hızı*) eşit olur ve bunu takiben, ilaç konsantrasyonunda bir plato veya "kararlı durum" (C_{SS}) görülür.

C_{SS} ile ilacın infüzyon hızı (R) ve klirensi (CL) arasındaki ilişki aşağıdaki gibidir:

$$C_{SS} = R/CL$$

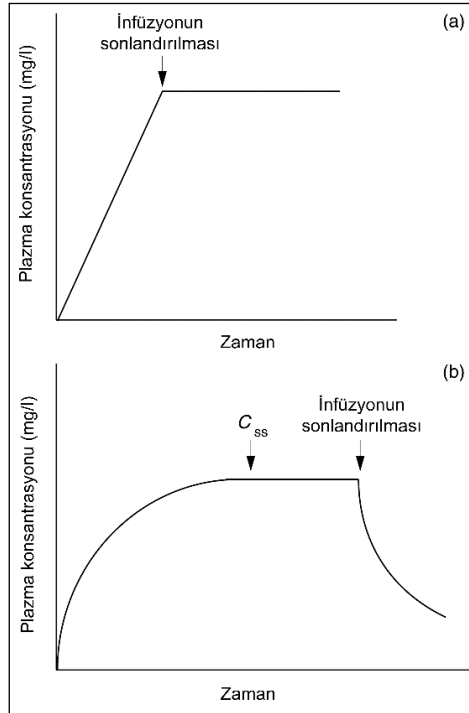
CL sabit kaldığı için, aynı infüzyon hızıyla ilaç eklenmesi koşuluyla ilacın kararlı durum konsantrasyonu (C_{SS}) değişmeden korunacaktır. Infüzyon hızı değiştiği takdirde, infüzyon hızındaki değişikliklerle doğru orantılı yeni bir "kararlı durum" konsantrasyonunun ortaya çıkması beklenir. Infüzyon sonlandırıldığı anda, ilaç konsantrasyonu üssel bir şekilde azalmaya başlar [**Şekil 11(b)**].

Önceki denklemde basit bir düzenleme yapılarak, ilacın infüzyon hızı (R) ve "kararlı durum" plazma konsantrasyonu (C_{SS}) arasındaki ilişki aşağıdaki şekilde gösterilebilir:

$$R = C_{SS} \times CL$$

Dolayısıyla, klirens hızı CL iki kat artan bir ilaç için, infüzyon hızı kararlı durum konsantrasyonunu iki kat arttıracaktır. Ayrıca, C_{SS} 'ye ulaşana kadar geçen süre (T_{SS}) (Örn: $4-5 \times t_{1/2}$) yalnızca ilacın arındırılma yarılanma ömrüne bağlı olacağı için, T_{SS} de R 'den bağımsız olacaktır.

Sonuç olarak, infüzyon hızının denetimi ile istenen her kararlı durum plazma konsantrasyonunun elde edilmesi ve korunması olasıdır. Bu farmakokinetik ilke tedavide yalnızca damar içi infüzyonlar için değil, aynı zamanda örneğin anestezik gaz inhalasyonu sırasında veya modifiye salımlı bir preparat kullanılırken (örn. hormon replasman tedavisinde östrojen yakısı) kararlı durum konsantrasyonu elde etmek amacıyla da kullanılır.



Şekil 11: (a) arındırılma süreci olmadan ve (b) konsantrasyona bağımlı arındırılma ile sabit hızlı damar içi infüzyonlar.

Yükleme Dozu

Nispeten uzun bir $t_{1/2}$ süresine sahip bir ilaçla tedavi edici etkinin hızla elde edilmesi gerekebilir ve bunun sağlanması için, tedavinin başlangıcında bir yükleme dozu verilir. Örneğin, miyokard enfarktüsü sonrası gelişen ventriküler disritmiler hayatı tehdit edici özelliktedir ve lignokain ($t_{1/2}$ yaklaşık 1 saattir) infüzyonuyla C_{SS} elde edilmesi için 4 ila 5 yarılanma ömrünün geçmesini beklemek söz konusu değildir. Bu nedenle, rutinde yükleme dozu olarak damar içi bolus kullanılır.

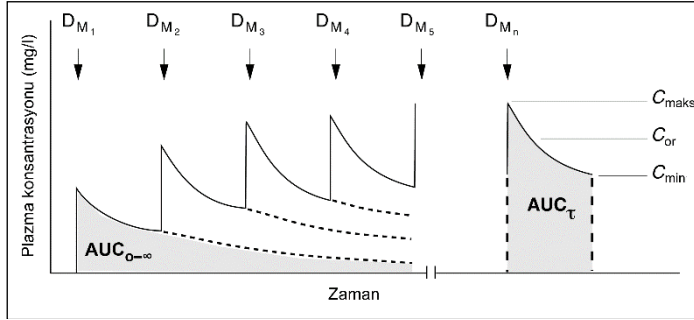
Çoklu Damar içi İnfüzyon

Bir ilacın sabit dozunun (idame dozu D_M) damar içi bolus yoluyla ve sabit bir doz (T) aralığıyla uygulaması halinde, bir sonraki dozun verildiği sırada bir önceki dozun bir bölümünün var olması söz konusudur ve belirli bir derecede ilaç birikimi olur. Bu durum, Birikim İndeksi (I_a) olarak aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$I_a = 1,44 \times t_{1/2}/T$$

İlaç birikiminin derecesi tamamen ilacın plazma yarılanma ömrünün ($t_{1/2}$) dozaj aralığına olan oranına bağlıdır. Bu değer büyük olduğunda (Örn: uzun $t_{1/2}$ veya kısa T nedeniyle) ciddi bir birikim söz konusu olur.

Herhangi bir dozaj aralığında vücuda giren ilaç miktarının her bir dozaj aralığında arındırılmaya uğrayan ilaç miktarına eşit olduğu C_{SS} 'ye ulaşılan kadar birikim devam edecektir. Bu durum, kararlı durum konsantrasyonunun bir plazma konsantrasyonu olması (C_{AV}) yerine dozlama aralığı süresince C_{AV} altında ve üstünde salınma göstermesi dışında sabit infüzyonun neden olduğu etkiye benzeyen bir durumdur (Şekil 12).



Şekil 12: Çoklu damar içi infüzyon.

C_{SS} 'deki plazma konsantrasyonu, her bir ardışık dozun sistemik dolaşıma girmesi ve ardından arındırılmaya uğraması sürecinde her bir aralıkta elde edilen en düşük (C_{min}) ve en yüksek (C_{maks}) değerleri göstermektedir. Ayrıca C_{SS} 'de tek bir doz (D_M) sonrasında eğri altında kalan toplam alan ($AUC \tau$) herhangi bir doz aralığındaki AUC değerine (örn. $AUC_{0-\infty}$) eşittir.

Yükleme dozu

Sürekli infüzyondan önce yükleme dozu olarak damar içi bolus kullanımını değerlendirmiş bulunuyoruz. Aynı ilke, yinelenen damar içi dozlar verilirken de geçerlidir.

Yaşamı tehdit edici bir enfeksiyon için dört saatlik aralıklarla 500 mg damar içi doz olarak uygulanan ve $t_{1/2}$ 'si dört saat olan bir antibiyotiği düşünelim. Kararlı durum konsantrasyonuna doğru ilerleyiş **Tablo 4**'te gösterilmiştir. Kararlı duruma ulaşılması yaklaşık 20 saat sürecektir ($5 \times t_{1/2}$).

Şimdi de, başlangıçta 2×500 mg (1000 mg) olarak uygulanan bir yükleme dozunun 0 zaman noktasında uygulandığını ve ardından dört saatlik aralıklarla 500 mg'lık dozların verildiğini düşünelim (**Tablo 5**).

Tablo 4: 500 mg'lık idame dozunun her yarılanma ömründe (her 4 saatte) kararlı durum konsantrasyonuna doğru ilerleyişi.

Zaman (saat)	Yarılanma ömrü sayısı	Doz (mg)		Doz enjekte edildikten sonra vücuttaki toplam ilaç miktarı (mg)
		Enjeksiyondan önce vücutta bulunan	Enjekte edilen	
0	0	0	500	500
4	1	250	500	750
8	2	375	500	875
12	3	438	500	938
16	4	469	500	969
20	5	485	500	985
24	6	493	500	993

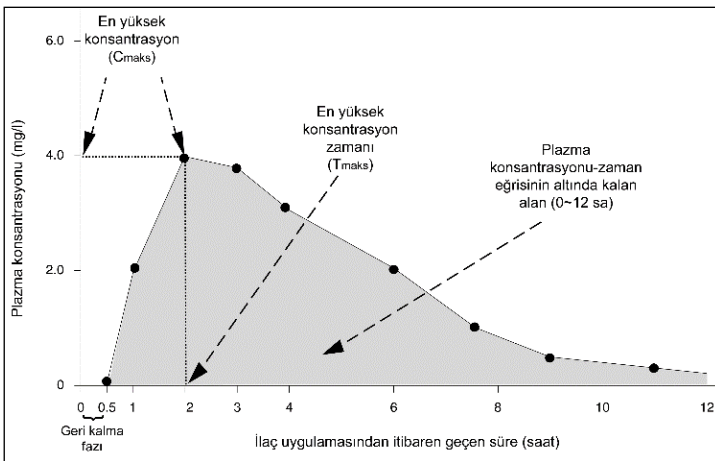
Tablo 5: İdame dozunun iki katına denk gelen ilk yükleme dozu sonrasında kararlı durum konsantrasyonuna doğru ilerleyişi.

Zaman (saat)	Yarılanma ömrü sayısı	Doz (mg)		Doz enjekte edildikten sonra vücuttaki toplam ilaç miktarı (mg)
		Enjeksiyondan önce vücutta bulunan	Enjekte edilen	
0	0	0	1000	1000
4	1	500	500	1000
8	2	500	500	1000
vb.	vb.	vb.	vb.	vb.

Yükleme dozundan sonra, kararlı duruma hemen ulaşılır ve her bir $t_{1/2}$ aralığıyla düzenli olarak verilen eşit 500 mg'lık dozlarda olduğu gibi 20 saati geçen bir süre boyunca beklenmesi gerekmez. Bu durum hayatı tehdit edici durumların tedavisinde önemli ölçüde klinik anlamlılık oluşturabilir. İlacın ilk dozunun daha yüksek olmasının akut toksisiteye yol açabileceği durumlarda yükleme dozu kullanılması olası olmayabilir.

AĞIZ YOLU İLE UYGULAMA

İlaçların uygulanmasına ilişkin en kabul edilir ve en kolay yöntem oral yoldan uygulamadır ve en yaygın kullanılan galenik preparatlar tablet veya kapsüllerdir. Tek bir oral doz uygulanmasını takiben ortaya çıkan tipik bir plazma ilaç konsantrasyonu-zaman grafiği Şekil 13'te gösterilmiştir.

**Şekil 13:** Tek bir oral doz uygulanmasını takiben ortaya çıkan plazma ilaç konsantrasyonu-zaman grafiği.

İlaç sistemik dolaşımında ölçülebilir düzeye ulaşmadan önceki geri kalma fazında, tablet veya kapsülün parçalanması ve etkin maddenin gastrointestinal sıvı içinde çözünmesi gerekir. İlaç sistemik dolaşımında ortaya çıkar çıkmaz, dokulara dağılım nedeni ile ve ayrıca arındırılmasından ötürü plazmadan kaybolmaya başlar. Başlangıçta, emilim hızı dağılım ve arındırılma hızından yüksek olur ve böylece ilacın plazma konsantrasyonu, ilaç emilim hızının sistemik dolaşımdan uzaklaştırılma hızına eşit olduğu zamanda (T_{maks}) ulaşılan en üst konsantrasyona (C_{maks}) kadar artmaya devam eder. Bundan sonra, ilacın dolaşımdan uzaklaştırılma hızı bağırsaklardaki emilim hızını aştığı için plazma konsantrasyonu azalmayı sürdürür. İlacın dolaşımdan dokulara geçtiği dağılım, dokulardan ayrılan ilaç miktarıyla denge sağlanana kadar devam eder. İlacın arındırılması devam ettikçe ve plazma konsantrasyonu azaldıkça, ilaç dokulardan dolaşıma doğru hareket eder çünkü artık dokulardaki ilaç konsantrasyonu dolaşımdaki konsantrasyondan yüksektir. Daha sonra, dolaşımdaki ilaçların konsantrasyonu sabit ve ilerleyici şekilde azaldığı zaman son bir arındırılma fazı (emilim sonrası ve dağılım sonrası) ortaya çıkar.

Eğri Altında Kalan Alan (AUC)

Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (AUC) emilime ve arındırılmaya uğrayan ilaç miktarına ilişkin kullanışlı bir ölçüttür ve genellikle bir ilacın farmakokinetik profilinin ortaya konması amacıyla kullanılır. AUC, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin bir seri düz çizgi olarak, AUC'nin de trapezoidler altında kalan alanların toplamı olarak değerlendirildiği trapezoid (ikizkenar yamuk) kuralından yararlanılarak hesaplanır (Şekil 14).

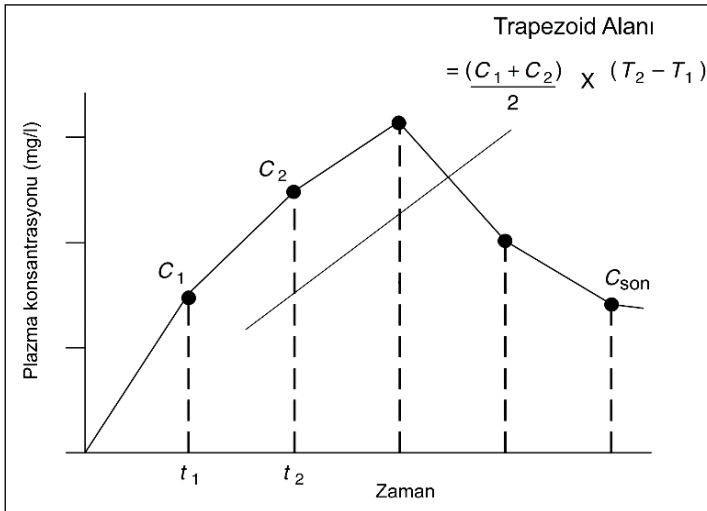
Son deneysel veri noktası ile sonsuzluk arasındaki rezidüel alan normalde aşağıdaki eşitlikten yararlanılarak tahmin edilir:

$$AUC(t-\infty) = C_t/\lambda$$

burada C_t , t zamanındaki plazma ilaç konsantrasyonunu, λ ise arındırılma hız sabitini temsil etmektedir.

Biyoyararlanım

Birkaç istisna dışında, oral yoldan uygulanan ilaçların etki gösterecekleri bölgeye ulaşmadan önce sistemik dolaşıma geçmek için emilime uğraması gerekir. Bir ilacın etki gösterdiği bölgedeki konsantrasyonunun ölçümü nadiren mümkün olduğu için, genellikle sistemik dolaşımda ortaya çıkan ilaç miktarı değerlendirilir. Oral yoldan uygulanan bir ilaç için biyoyararlanım, ilacın ne kadarının sistemik dolaşıma geçtiğini gösteren bir ölçüdür.

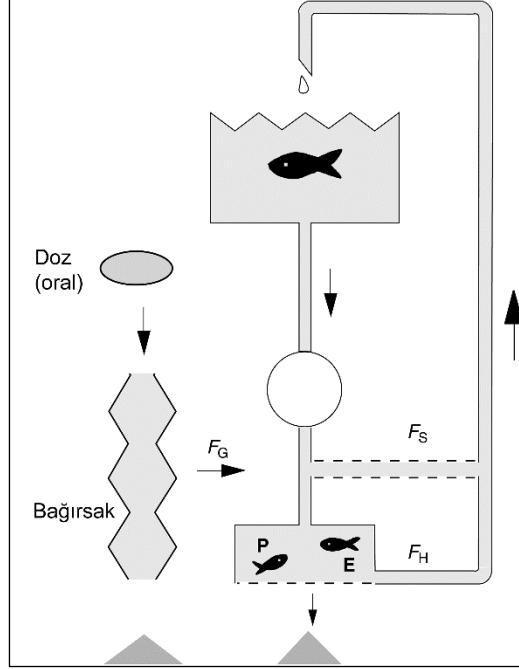


Şekil 14: Eğri altında kalan alanın trapezoid kuralına göre hesaplanması.

Normalde oral dozun metabolize edilmemiş şekli ile sistemik dolaşıma geçen yüzdesi olarak ifade edilir.

Bir ilacın emilimi ve buna bağlı olarak biyoyararlanımı birçok etken nedeniyle değişebilir. Sistemik dolaşıma geçen etkin doz hemen her zaman yutulan ilaç dozundan düşüktür. Bu durum, hidrodinamik model referans alınarak gösterilmiştir (**Şekil 15**).

1. Dozaj forumunun tam çözünmemesi, gastrik asit, enzimatik etkinlik veya bağırsak florasının yol açtığı bozunma, gastrointestinal kanaldaki emilimin ve/veya gastrointestinal duvardaki metabolizmanın tam olmaması gibi etkenler nedeniyle, oral yoldan uygulanan dozun yalnızca bir fraksiyonu gastrointestinal lümeninden iç organlardaki dolaşıma değişmemiş halde ulaşabilir.
2. İlacın emilime uğrayan fraksiyonu (F_G) portal venden karaciğere ulaşır ve burada "ilk geçiş" metabolizması sürecinden geçer. Yoğun metabolizmanın söz konusu olduğu durumlarda (hepatik ekstraksiyon oranının yüksek olması) dozun az bir kısmı sistemik dolaşıma geçecektir. Klinik açıdan önemli birçok ilaç (örn. imipramin, lignokain, propranolol) oral uygulama sonrasında önemli ölçüde ilk geçiş hepatik metabolizma sürecinden geçer ve bazı ilaçlarda (örn. nitroglicerin) bu sorunun klinik olarak üstesinden gelinmesi amacıyla seçenек uygulama yolları kullanılır.



Şekil 15: "Akvaryum balığı ve depo" modeli. Oral yoldan uygulanan bir ilaç dozunun portal dolaşıma ulaşan (F_G), ilk geçiş arındırılmasından kaçıp karaciğer enzimleri için var olan (F_H) ve kronik karaciğer hastalığında şant görülen, karaciğere ulaşan miktar (F_S) fraksiyonları.

Karaciğerdeki metabolizmadan (F_H) kaçan fraksiyon (F_G) hepatik ekstraksiyon oranına (E_H) ve uygulanan ilacın "sistemik yararlanılabilirliğine" bağlıdır.

$$\text{Dolayısıyla; } F_H = 1 - E_H$$

Bu nedenle, ilacın toplam biyoyararlanımı (F) bağırsaktaki (F_G) ve karaciğerdeki (F_H) yararlanabilirlik sonucu ile elde edilir.

$$\text{Yani, } F = F_G \times F_H \text{ olur.}$$

Hepatik klirensin ve ekstraksiyon oranının bilinmesi halinde, F_G (örn. ampisilin) veya F_H (örn. metoprolol) kaynaklı düşük oral biyoyararlanımın birbirinden ayrılması mümkündür.

Şiddetli karaciğer hastalığı bulunan bazı hastalarda hastalığın doğal seyri nedeniyle veya ameliyat kaynaklı portakaval şantlar gelişmesi söz konusudur. Sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarı karaciğer ötesinde şant ile karşılaşan doz fraksiyonuna (F_S) da bağlı olduğundan bu durum, bazı ilaçlar için (örn. propranolol, petidin) biyoyararlanımın artmasına yol açar.

Oral yoldan uygulanan bir ilacın "mutlak biyoyararlanımı", AUC ile ölçüldüğü üzere sistemik dolaşıma geçen doz fraksiyonudur. Bir ilacın damar içi dozunun biyoyararlanımı %100 olarak varsayıldığı için, oral ve damar içi uygulama sonrasında elde edilen AUC değerlerinin karşılaştırılmasıyla mutlak oral biyoyararlanımın hesaplanması mümkündür.

Biyoyararlanım çalışmalarının çoğu farklı formülasyonlarda hazırlanan bir ilacın değerlendirilmesi amacıyla tasarlanır. Standart oral dozaj formuna veya çözeltiye kıyasla sistemik dolaşıma geçen fraksiyon "görece biyoyararlanım" olarak adlandırılır.

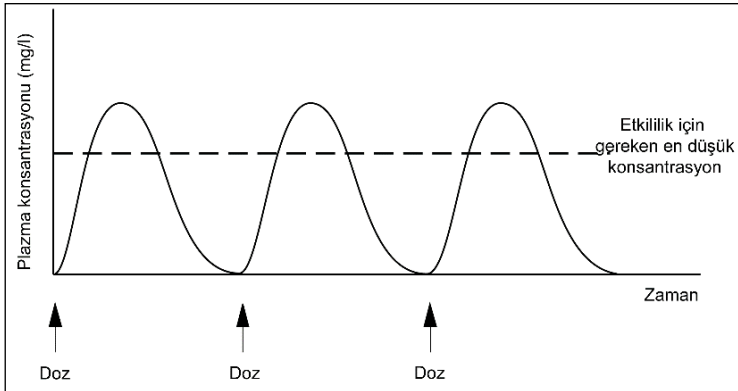
Biyoeşdeğerlik

Aynı etkin maddeyi içeren iki tıbbi ürünün aynı klinik etkiyi oluşturması halinde, bu iki ürüne biyoeşdeğer denir. Uygulamada biyoeşdeğerliğin test edilmesi için tam ve gerçek bir klinik çalışma programı yapılması fizibilite bakımından uygun değildir. Bu nedenle, emilim hızı (C_{maks} ve T_{maks}) ve emilim kapsamı (AUC'ler) birbirinden ayırt edilemeyen iki tıbbi ürünün genellikle biyoeşdeğer olduğu kabul edilir. Biyoeşdeğerlik, hızın yanı sıra sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarının da önemli olduğu durumlarda klinik açıdan anlamlı hale gelir.

Yinelenen Oral Dozlama

Çoğu ilaç bir kezden fazla uygulanır ve her dozun miktarı ile dozların sıklığı "dozlama rejimi" olarak adlandırılır. Oral dozlar aralarında yeterli zaman geçecek şekilde yutulduğu takdirde, yani sıradaki doz alınmadan önce bir önceki dozun arındırılmaya uğradığı durumda, her doz bağımsız olarak davranacaktır. Etkililik için gereken plazma konsantrasyonunun korunmaması halinde bu durum klinik açıdan yeterli olmayacaktır (**Şekil 16**).

Tedavi edici etki açısından etkili bir plazma konsantrasyonuna, ikinci ve sonraki dozlar sistemik dolaşımdaki bulunan ilaç tamamen arındırılmaya uğramadan verilerek ulaşılabilir. Uygulamada, bir gün içinde birden fazla doz verilir ve yükselme ile düşüşün boyutu dozların miktarı ile sıklığının yanı sıra ilacın emilim hızıyla arındırılma hızına da bağlıdır.



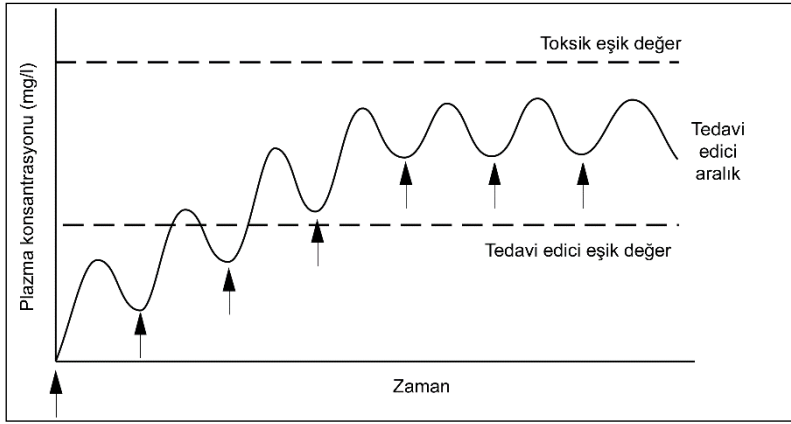
Şekil 16: Yinelenen oral dozlama - Bir sonraki doz uygulanmadan önce her doz arındırılmaya uğrar.

Kararlı Durum

Çoklu damariçi enjeksiyonda olduğu gibi, dozlama sıklığı korunduğu sürece yinelenen oral dozlama sonrasında da en yüksek (pik) ve en düşük (taban veya çukur) değerler ile bir plato (kararlı durum) oluşacaktır. Sistemik dolaşımdaki toplam ortalama ilaç konsantrasyonunu ilaç uygulama hızı (sıklık ile doz sayısının çarpımı) ve ilacın arındırılma hızı belirleyecektir. İlaç alınma hızı (Örn: ilaç girişi) ilacın arındırılma hızına (Örn: ilaç çıkışı) eşit olduğunda ortalama plato konsantrasyonuna ulaşılacaktır.

Genellikle klinik amaç, kararlı durum platosunun en düşük tedavi edici etki görülen plazma konsantrasyonu (tedavi edici eşik değer) üzerinde ancak en düşük toksisite görülen plazma konsantrasyonunun (toksik eşik değer) altında kalmasını sağlamaktır. Bu aralık "tedavi edici aralık" olarak adlandırılır ve bazı ilaçlar (örn. siklosporin) için son derece dar olabilir ve dolayısıyla, bu tip ilaçlar düzenli izlem gerektirir (**Şekil 17**).

Klinik olarak, bir ilacın dozlama programı genelde $t_{1/2}$ doğrultusunda belirlenir. Çoğu ilaç için (Örn: burada $t_{1/2}$ "farmakolojik" veya "klinik" $t_{1/2}$ 'ye benzer), $t_{1/2}$ ne kadar kısa ise dozlama o kadar sık yapılırken, $t_{1/2}$ ne kadar uzunsa dozlama da o kadar seyrek yapılır.



Şekil 17: Yinelenen oral dozlama sonrasında tedavi edici aralığa ulaşma.

Gerçek $t_{1/2}$ değerinden bağımsız olmak üzere, aynı dozun düzenli aralıklarla ardışık olarak uygulanmasından sonra kararlı durum konsantrasyonu (C_{SS}) elde edilene kadar geçen süre, damariçi infüzyonda olduğu gibi, yaklaşık 5 yarılanma ömrü kadardır.

Yükleme dozu

Nispeten uzun bir yarılanma ömrüne sahip bir ilacın tekrarlanan dozlarıyla tedavi edici konsantrasyona kısa süre içinde ulaşmayı gerektiren durumlarda, damariçi yolda olduğu gibi, bir yükleme dozu kullanılır. Yükleme dozunun (D_L) hacmi ilacın dağılım hacminden (V) ve tedavi edici olarak elde edilmek istenen C_{SS} 'den hareketle hesaplanabilir; burada F_A , uygulanan dozun sistemik dolaşıma geçen (damariçi bolus enjeksiyon için %100) fraksiyonunu temsil eder:

$$D_L = (V \times C_{SS}) / F_A$$

SONUÇ

İlaçların klinik açıdan istenen etkileri gibi istenmeyen farmakolojik etkileri de olabilir. Bu tip etkiler ilacın etki gösterdiği bölgelerdeki konsantrasyonuna bağlıdır ve bu da hemen her zaman ilacın sistemik dolaşımdaki konsantrasyonuyla ilgilidir.

Bu nedenle, bir ilacın farmakokinetik özelliklerinin anlaşılması hastalar için yeni ilaçlar geliştirilirken uygun formülasyon ve uygulama şekli kararlarının dayandırılabilceği temel niceliksel bilgiler sunar.

TEŞEKKÜR

Yazar bu makalenin hazırlanmasına yardımcı olan yorumlarından ötürü Dr. Atholl Johnston ve Dr. Steve Warrington'a teşekkür eder. Ayrıca "akvaryum balığı ve depo" hidrodinamik analogunun uyarlanmasıyla ilişkin izinden ötürü Profesör GT Tucker ile Elsevier Science Publishers'a şükranlarımızı sunarız.

KONUyla İLGİLİ ÖNERİLEN DİĞER KAYNAKLAR

Clark B and Smith DA. *An Introduction to Pharmacokinetics*. 1986; 2nd edn., Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Hladsky S. *Pharmacokinetics*. 1990; 1st edn., Manchester University Press, Manchester and New York.

Ritschel W. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. 1986; 3rd edn., Drug Intelligence Publications Inc., Hamilton, IL.

Saunders L, Ingram D and Jackson SHD. *Human Drug Kinetics: A Course of Simulated Experiments*. 1989; 1st edn., IRL Press, Oxford.

A	H
Ağız Yolu ile Uygulama, 3.15	Hepatik Klirensin, 3.18
Aktif Transport, 3.2, 3.4	
Arındırılma, 3.4	İ
Arındırılma Yarılanma Ömrü, 3.7	İki Kompartımanlı Model, 3.12
Atılma, 3.1	İlaçların Bağlanmamış (Serbest) Fraksiyonu, 3.11
	İlk Geçiş, 3.17
B	İntrinsik Klirens, 3.10
Birinci Derece, 3.12	
Birinci Derece Eliminasyon, 3.3	K
Biyoeşdeğerlik, 3.18	Kararlı Durum, 3.13
Biyoyararlanım, 3.16	Kararlı Durum, 3.19
	Klirens, 3.6
Ç	
Çoklu Damariçi İnfüzyon, 3.14	M
	Metabolizm, 3.1
D	Mutlak Biyoyararlanımı, 3.18
Dağılım, 3.1	
Dağılım Hacmi (V), 3.5	P
DAMARİÇİ BOLUS, 3.2	Periferik Kompartımanlar, 3.1
Damariçi İnfüzyon, 3.12	
	S
E	Sanal" Dağılım Hacmi, 3.5
Eğri Altında Kalan Alan, 3.16	Santral Kompartıman, 3.1
Ekstraksiyon Oranı, 3.9	Sıfırcı Derece, 3.4, 3.12
Eliminasyon, 3.6	
Eliminasyon Yarılanma Ömrü, 3.6	T
Emilim, 3.1	Tek Kompartıman Modeli, 3.2
	Toplam (Hepatik Ve Renal) Klirens, 3.9
F	
Farmakokinetik, 3.1	Y
	Yeni İlaç, 3.1
G	Yükleme Dozu, 3.19
Geliştirilmesi, 3.1	Yükleme Dozu, 3.14

4

Birleşik Krallık ve Avrupa'da İlaç Ruhsatlandırması

Janice Kirby-Smith

NDA Regulatory Science Ltd, Leatherhead, BK

GİRİŞ

Avrupa Birliğinde (AB) pazarlamaya yönelik beşeri ürünlerin ruhsatlandırılmasına ilişkin uyumlaştırılmış prosedürler 1960'lardan bu yana yürürlüktedir. Bununla birlikte, klinik araştırmalarda kullanılacak ürünlerin onaylarına ilişkin gerekliliklerin uyumlaştırılmasına yönelik faaliyetlerin 21. yüzyılda başlaması şaşırtıcıdır. Bu bölümde Avrupa Birliğinde klinik araştırmalara yönelik düzenlemeler, ağırlıklı olarak Avrupa Birliği dışındaki ülkelerdeki gereklilikler ve ruhsata ilişkin gereklilikler çerçevesinde ele alınacaktır:

- Avrupa'da Ürün Ruhsatlandırma Faaliyetlerinin Tarihi
- İlaç Geliştirme Faaliyetlerinin İlk Aşamaları
- Klinik Araştırma Gereklilikleri
 - 2004 Öncesi
 - 2004 – Klinik Araştırmalar Direktifi
 - Ulusal Mevzuatlar (BK)
 - Avrupa Ekonomik Alanı Dışındaki Ülkeler
- Ruhsat Gereklilikleri
 - Direktifler ve Mevzuatlar
 - Birleşik Krallık'ta Ürün Ruhsatı
 - Karşılıklı Tanıma Prosedürü (MRP)
 - Merkezileştirilmiş Prosedür
 - Merkezi Olmayan Prosedür
 - Yetkimin Korunması

Bu Klinik Araştırmalar El kitabında klinik araştırma gerçekleştirmenin amaçlarını dikkate almak önemlidir. Büyük ölçekli çokuluslu karmaşık klinik araştırmalarda, klinik araştırmanın önemli bir görevin parçası olarak gerçekleştirildiği ve otoriteleri bir ürünün yeterli risk-yarar dengesine sahip olduğuna ve pazara sunulabileceğine ikna etmek için tıbbi ürünün güvenliliğine ve etkililiğine yönelik kanıt oluşturma amacı taşıdığı kolayca gözden kaçabilir. Bu nedenle, bir ürünün klinik geliştirme programının tüm adımlarının çok dikkatli bir şekilde planlanması, pazara sunma onayı alınabilmesine yönelik düzenleyici gerekliliklerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

AVRUPA'DA ÜRÜN RUHSATLANDIRMA FAALİYETLERİNİN TARİHİ

Avrupa'da pazara sunulan tıbbi ürünler için ruhsat alınması gerekliliği 20. yüzyılın ortalarında başlamıştır. Pek çok ülke, klinik araştırmalarda kullanılmaya yönelik ürünlerin tedariki konusunda da düzenlemeler getirmiştir.

Birleşik Krallık'ta başlangıçta mecburi olmayan ruhsat sistemi, 1968 tarihli İlaç Yasasının hükümlerine uygun olarak Nisan 1971 tarihinde yasalaştırılmıştır¹. Bu durum,

Birleşik Krallık'ta ilaçlara yönelik kapsamlı kontrol hareketinin temelini oluşturmuştur. Pazara sunulan tüm tıbbi ürünler için ürün ruhsatı; üzerinde klinik araştırma gerçekleştirilen çoğu tıbbi ürün için de klinik araştırma sertifikası (CTC) alma gerekliliği getirilmiştir. Klinik araştırma gereklilikleri üzerinde sonradan değişiklikler yapılmış, onaylardaki gecikmelerin azaltılması ve destekleyicilerin Birleşik Krallık'ta klinik araştırma yürütmelerinin için klinik araştırma sertifikası muafiyet sistemi (CTX) getirilmiştir².

Avrupa'da tıbbi ürünlerin pazara sunulmasına ilişkin prosedürlerin onaylanmasına yönelik ilk çalışmalar 1965 yılında 65/65/EEC sayılı Direktif'in kabul edilmesiyle başlamıştır. Bu dönemde Avrupa Ekonomik Topluluğu'ndaki üye ülke sayısı yalnızca altıdır³. Topluluk zamanla genişlemiş, Mayıs 2004 tarihinde 10 ek ülkenin (genellikle Orta ve Doğu Avrupa ülkeleri) katılımıyla üye ülke sayısı 25'e yükselmiştir. Bu tarihten sonra topluluğa iki ülke daha katılmış, 2007 yılında AB üye ülke sayısı 27'ye yükselmiştir. Ayrıca Avrupa Ekonomi Alanı'ndaki (EEA) üç gözlemci ülke de AB gerekliliklerine uymaktadır. Bu 30 ülkede tüm AB ilaç mevzuatı geçerlidir (**Tablo 1**).

Bir ürünün ruhsat alabilmesi için ürünün önerilen kullanımında yeterli kaliteye, güvenliliğe ve etkililiğe sahip olduğunun kanıtlanması gerekmektedir.

Tablo 1. Avrupa Ekonomi Alanı (EEA) Üyeleri		
Üye Ülkeler (2004 öncesi)	10 Ek Ülke (2004'te katılan)	Gözlemci Ülkeler
Avusturya	Kıbrıs	İzlanda
Belçika	Çek Cumhuriyeti	Lihtenştayn
Danimarka	Estonya	Norveç
Finlandiya	Macaristan	
Fransa	Letonya	
Almanya	Litvanya	
Yunanistan	Malta	
İrlanda	Polonya	
İtalya	Slovak Cumhuriyeti	
Lüksemburg	Slovenya	
Hollanda		
Portekiz	2 Ek Ülke	
İspanya	(2007'te katılan)	
İsveç	Bulgaristan	
Birleşik Krallık	Romanya	

Geçmiş yıllarda otoriteler, bu kriterlerin karşılanması için gerekli verilerin türü, kapsamı ve sunumunu belirten pek çok kılavuz oluşturmuştur. Ulusal kılavuzlar zamanla yerini AB kılavuzlarına bırakmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'nın işbirliğiyle ve Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) kapsamında AB kılavuzlarının büyük bir kısmı ulusal kılavuzlarla birleştirilmiştir.

EEA kapsamında ürün ruhsatlandırma işlemlerinin eşgüdümünde en önemli rolü Avrupa İlaç Kurumu (EMA) üstlenmektedir. Pek çok uzman komitesi ve çalışma ekibiyle desteklenen bu kurum, EEA genelindeki uzmanların ve özellikle de ulusal düzenleyici otoritelerin uzmanlığından faydalanmaktadır.

Yeni bir etkin madde üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırmaların odak noktası, yeni tıbbi ürünün önerilen endikasyonlarını destekleyecek kanıtlar sağlamak ve ürünün uygun bir güvenlilik aralığına sahip olduğunu teyit etmektir. Ruhsat başvurusunu (MAA) desteklemek için elde edilmesi gereken güvenlilik ve etkililik kanıtlarına ilişkin AB kılavuzları mevcut olsa da Avrupa genelinde klinik araştırma onayı alma prosedürlerine yönelik uyumlaştırılmış yaklaşım 2004 yılında ortaya çıkmıştır. Klinik Araştırmalar Direktifinin (1 Mayıs 2004 tarihine kadar) yürürlüğe girmesi, EEA genelindeki ülkelerde klinik araştırma düzenlemelerinde karışıklığa neden olmuştur⁴.

Tablo 2. Avrupa Ruhsatlandırma Belgeleri

Belge Türü	Mevzuat etkisi
Mevzuatlar	- Ulusal önlemlere gerek kalmadan doğrudan uygulanır
Direktifler	- Üye ülkeler tarafından gerçekleştirilmesi gereken hedefleri tanımlar - Ulusal otoriteler, direktif gerekliliklerini yürürlüğe koyma şekli ve yöntemini seçme gücüne sahiptir - Bağlayıcı olması için ulusal kanunlara aktarılması gerekmektedir
Kararlar	- Kime yönelikse onlar için bağlayıcıdır - Üye ülkelerden birine ya da tümüne, kurumlara veya bireylere yönelik olabilir
Öneriler, Görüşler, Kılavuzlar	- Bağlayıcı değildir

Ruhsatlandırılan ürünlere yönelik Avrupa mevzuatları 40 yılı aşkın süredir yürürlükte olsa da klinik araştırmada kullanılacak ürünlerin onaylarına ilişkin mevzuatlar kısa bir süre önce yürürlüğe girmiştir.

Çeşitli ruhsatlandırma dokümanlarına atıfta bulunacağımızdan, AB dokümanlarının yapısına kısaca değinmek faydalı olacaktır (**Tablo 2**).

EEA dışındaki Avrupa ülkelerinde AB mevzuatları geçerli değildir. Her ülkenin ilaç düzenlemelerine ilişkin kendi gereklilikleri ve yöntemleri bulunmaktadır. Buna bağlı olarak Avrupa genelindeki ruhsatlandırma tablosu karmaşık ve çeşitlidir. Bu nedenle bu bölümde yalnızca genel bir çerçeveye verilecektir.

İLAÇ GELİŞTİRME FAALİYETLERİNİN İLK AŞAMALARI

Yeni bir ilacın klinik geliştirme maliyeti yüz milyonlarca dolara ulaşabilir. İlacın pazara çıkmasının gecikmesi de satış yapılamayan gün başına milyonlarca dolar zarara neden olabilir. Bu durum ilacın ulaşılabilirliğini etkiler ve hem sağlık hizmeti sağlayıcıları hem de hastalar açısından maliyetlerin yükselmesine neden olur.⁵ Bu nedenle klinik geliştirme programlarının ve her bir klinik çalışmanın dikkatli bir şekilde tasarlanması, en az sayıda çalışmadan en yüksek oranda güvenilirlik ve etkililik kanıtının mümkün olan en kısa sürede alınmasının sağlanması büyük önem taşımaktadır.

Pek çok yaygın endikasyonda, standart yeni bir ilacın geliştirilmesine yönelik AB gereklilikleri ile ilgili net bir kılavuz bulunmaktadır (**Tablo 3**). Bununla birlikte, kılavuzun olmadığı ya da yeni ilacın dikkate alınması gereken emsalsiz özelliklerinin olduğu pek çok durumla da karşılaşmaktadır.

Ulusal otoritelerden öneri alma yöntemleri değişebilir, resmi ya da gayriresmi olabilir veya ücrete tabi olabilir. EMA'dan tavsiye almak için resmi yöntemler bulunmaktadır.

EMA'dan bilimsel öneri alınması, ruhsat onayı ve korunması için ücret ödenmesi gerekmektedir ancak küçük ve orta ölçekli işletmeler (KOBİ) ve yetim tıbbi ürünler için alınan ücrette önemli indirimler uygulanmaktadır. Bu nedenle Avrupa Birliğinde, belirtilen katı kriterlere uyan tıbbi ürünlerin yetim ürün olarak sınıflandırılması için başvuruda bulunmak yararlı olacaktır. Ancak bu noktada, ruhsat başvurusunun desteklenmesi için gereken klinik kanıtın elde edilmesinin mümkün olmadığına da değinmek yararlı olacaktır (Avrupa Birliğinde ilgili hastalığa sahip kişi sayısının 10.000'de 5'ten az olması nedeniyle). Uygun protokolün geliştirilmesi, gerekli klinik araştırma sayısı ve bu araştırmaların tasarımı konusunda ücretsiz öneri verilmektedir.

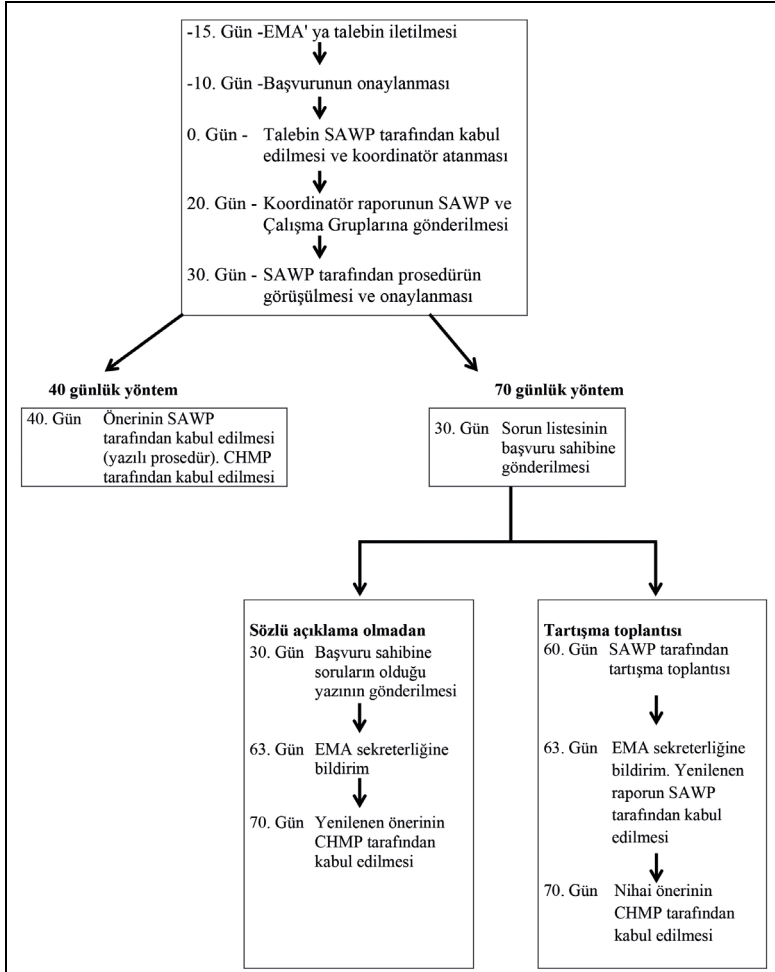
Tablo 3. Tedavi ile ilgili Kılavuz Örnekleri	
Kılavuz	Başlık
CPMP/EWP/2455/02	Alerjik Rinokonjonktivitinin Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Gelişimine İlişkin Kılavuz
CPMP/EWP/2986/03	Kalp Yetmezliğinin Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu - Akut Kalp Yetmezliği Eki
CPMP/EWP/3020/03	Lipid Bozukluklarının Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/558/95	Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Endike Tıbbi Ürünlerin Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/788/01	Migren Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/205/95	İnsanlarda Kanser Karşıtı Tıbbi Ürünlerin Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/569/02	Pediyatrik Onkoloji Eki
CPMP/EWP/967/01	Akut Miyokard Enfarktüsünde Trombolizde (STEMI) Endike Tıbbi Ürünlerin Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/633/02	HIV Enfeksiyonu Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Gelişimine İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/49/01	Şizofreni Tedavisinde Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmalarına, Şizofreni için Onaylanmış Tıbbi Ürünlerin Depo Preparatlarının Geliştirilmesine yönelik Klinik Araştırmaların Yöntembilimine İlişkin Mülkiyeti Haiz Tıbbi Ürünler Komitesi (CPMP) Notu Eki
CPMP/EWP/18/01	Kadınlarda Üriner İnkontinans Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/612/00	Nosiseptif Ağrı Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/2922/01	Astım Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/1080/00	Diabetes Mellitus Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/518/97	Depresyon Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/714/98	Periferik Oklüzif Arter Hastalığının Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/561/98	Multipl Skleroz Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/567/98	Bipolar Bozukluk Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/566/98	Epileptik Bozukluklarının Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/519/98	Kadınlarda Steroid Kontraseptiflere Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/235/95	Kalp Yetmezliği Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/563/98	Venöz Tromboemboli Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/463/97	Yeni Aşıların Klinik Değerlendirmelerine İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/563/95	Parkinson Hastalığının Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/238/95	Hipertansiyon Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/559/95	Şizofreni Tedavisine Yönelik Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/281/96	Kilo Kontrolü için Kullanılan İlaçların Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/234/95	Stabil Angina Pektoris Tedavisine Yönelik Antianginal Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına İlişkin Kılavuz Notu
CPMP/EWP/555/95	Miyelosüpresif ya da Miyeloablatif Tedavi Sonrası Enfeksiyon Profilaksisine Yönelik Hematopoetik Büyüme Faktörleri ile Klinik Araştırmalara İlişkin Kılavuz Notu

Bu tür durumlarda ulusal otoritelerden ve özellikle EMA'dan bilimsel öneri istenmesi önerilmektedir.

Bilimsel Öneri

Bilimsel Tavsiye (ya da Yetim Ürünler için Protokol Desteği) için resmi bir yöntem bulunmaktadır⁶. Ürünün kalitesi, güvenilirliği ve/veya etkililiği ile ilgili öneri istenebilir. Konuların tartışılması gerekli gerekmedikine bağlı olarak süreler değişiklik göstermektedir. İlgili öneri, Bilimsel Öneri Çalışma Grubu (SAWP) tarafından verilmektedir. Bu grup iki koordinatör uzman görevlendirmekte ve gerektiğinde EMA uzman çalışma gruplarını konuya dahil etmektedir. Koordinatörlerin hazırladığı taslak, Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi (CHMP) tarafından kabul edilmeden önce uygun uzman çalışma grupları tarafından değerlendirilmekte ve SAWP tarafından tartışılmaktadır. Doğrulamanın ardından resmi yöntemin hazırlanması, konunun tartışılması gerekli gerekmedikine bağlı olarak 40 ila 70 gün sürmektedir (**Şekil 1**).

Yayımlanan kılavuzun tamamen geçerli olmadığı yeni ürünler geliştirilirken, önerilen çalışmaların düzenleyici kurum gerekliliklerine ya da beklentilerine uygun olmayabileceği göz önünde bulundurularak Faz III geliştirme aşamasına geçilmeden önce Bilimsel Öneri istenmesi önerilmektedir. EMA ve Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), ilaç geliştirme sürecine yardımcı olması amacıyla ortak öneri verilmesi için işbirliği yapmaktadır. Bu durum, her iki bölgede de gereklilikleri karşılarken bir yandan da klinik araştırma maliyetlerini kontrol altında tutmak açısından çok faydalı olabilir. Ancak günümüzde bu iki kurum tarafından verilen tavsiyeler uyumlaştırılmamıştır.



Şekil 1. Bilimsel Öneri Yöntemi.

KLİNİK ARAŞTIRMA GEREKLİLİKLERİ

2004 Öncesi

Mayıs 2004 tarihinde Klinik Araştırmalar Direktifi'nin yürürlüğe girmesinden önce, Avrupa'daki tüm ülkelerin klinik araştırmalara yönelik kendi ulusal gereklilikleri bulunuyordu. Belçika ve İtalya gibi bazı ülkelerde düzenleyici kurum onayına gerek yoktu. Almanya ve Fransa gibi diğer ülkelerde ise veriler, otoriteler tarafından kayıt altına alınıyor ancak değerlendirilmiyordu. Birleşik Krallık ve Danimarka gibi ülkelerde ise kalite, güvenilirlik ve etkililik verileri otoritelerin değerlendirmesine ve onayına sunuluyordu.

Bu tür otoritelere teknik verilerin sunulmasında kabul edilen yaygın yöntem, BK CTX yöntemiydi.

2004 – Klinik Araştırmalar Direktifi

Avrupa Birliği klinik araştırma gereklilikleri aşağıdakileri kapsamaktaydı:

- 3 Direktif
- Komisyon kılavuz belgeleri
- Başvuru Sahiplerine Bildirim, Cilt 10
- Ulusal mevzuatlar ve kılavuzlar
- Diğer belgeler (GMP kılavuzları gibi)

Avrupa Birliği direktifleri, ulusal mevzuatların gelişiminde ortak bir temel oluşturmaktaydı. Teknik verilerin daha önce incelenmediği Belçika ve Hollanda gibi üye ülkelerde Klinik Araştırmalar Direktifinin etkisi çok büyük olmuştur.

"Klinik Araştırmalar Direktifi"nin tam başlığı şu şekildedir:

4 Nisan 2001 tarihli 2001/20/EC sayılı Üye Ülkelerde beşeri tıbbi ürünlere yönelik klinik araştırmalarda iyi klinik uygulamalarının uygulanmasına ilişkin kanunların, düzenlemelerin ve yönetsel hükümlerin yakınlaştırılmasına ilişkin Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Konseyi Direktifi.

İlgili Direktif, 1 Mayıs 2001 tarihinde Resmi Gazete'de yayımlanmış ve yerel kanunlara aktarılması için 2 yıllık (1 Mayıs 2003), Avrupa genelinde yürürlüğe girmesi için 3 yıllık (1 Mayıs 2004) süre tanınmıştır.

Direktifin amaçları klinik araştırmalara yönelik hükümlerin basitleştirilmesi ve uyumlaştırılması, klinik araştırma gönüllülerinin korunması, araştırma kalitesinin iyileştirilmesi, güvenilir veri üretilmesi ve hazırlanan evrakların benzer sayısının azaltılmasıdır.

Araştırma gönüllülerinin korunması pek çok farklı şekilde ele alınmıştır:

- Tüm araştırmalara onay verilmesi
 - Tüm protokollerin etik onaydan geçmesi
 - Çalışma ilacının kalitesi
 - Standartlar ve denetimler
 - Farmakovijilans
 - Avrupa düzenleyici kurumlarının veritabanları yoluyla bilgi alışverişi
- Araştırma kalitesinin artırılması aşağıdaki şekillerde ele alınmıştır:

- Standart çalışma yöntemleri
- Eğitim
- İzleme
- Denetim
- Yoklama

Veri güvenilirliğinin artırılması aşağıdaki şekillerde ele alınmıştır:

- Araştırmaların GMP ve GCP standartlarına ve kılavuzlarına uygun bir şekilde yürütülmesi
- Yoklama yapılması
- Denetim

Ancak bu konudaki deneyim, tüm ülkelerin gereklilikleri farklı şekilde yorumlaması nedeniyle Avrupa genelinde klinik araştırmaların yürütülmesine ilişkin gerekliliklerin basitleştirilmesi konusunda Direktifin fazla etkili olmadığını göstermiştir. Yeni sistem daha fazla evrak işi çıkmasına neden olmuş, eski sisteme kıyasla saklama ve araştırma sonu raporlama işlemleri de yüksek oranda artış göstermiştir.

Kapsam (Madde 1 ve 2)

Direktif, girişimsel olmayan araştırmalar (normal klinik uygulamada ruhsatlı endikasyonlara göre kullanılan, pazara sunulmuş ürünler) dışında tıbbi ürünlere yönelik tüm araştırmaları kapsamaktadır. Tüm sağlıklı gönüllü çalışmalarını (Faz I çalışmaları) ve araştırmacı tarafından yürütölen çalışmaları kapsamaktadır.

Araştırmacının hekim olması gibi bir zorunluluk olmamakla birlikte, hasta bakımının bir hekimin gözetiminde gerçekteştirilmesi gerekmektedir.

Klinik Araştırma Gönüllülerinin Korunması (Madde 3 ve 5)

Direktif, hasta güvenliğine büyük önem vermektedir. Risk/yararın etik kurul tarafından "sürekli olarak izlenmesi" gerekmektedir. Çocuklar ve akli kısıtlamaları olanlar özellikle göz önünde bulundurulmuştur. Etik kurulların uygun uzmanlığa sahip olması ya da uzman önerisi alması gerekmektedir. Ayrıca hastaların çıkarları, bilim ve toplumun çıkarlarının üstünde tutulmalıdır.

Etik Kurullar (Madde 6 ve 8)

Etik kurulların aşağdakileri dikkate alması gerekmektedir:

- Araştırma ve tasarımınn uygunluğu
- Yarar/risk
- Protokol
- Araştırmacının ve destekleyici ekibin uygunluğu
- Araştırmacı broşürü
- Tesislerin kalitesi
- Hasta bilgilendirme ve bilgilendirilmiş olur prosedürleri
- Yaralanma durumunda güvence ya da tazminat hükümleri
- Destekleyici ve araştırmacı için sigorta ya da tazminat
- Hasta tazminatı
- Gönüllü alımına yönelik düzenlemeler

Standart bir ilaç söz konusu olduğunda etik kurulların geçerli bir başvurunun alınma tarihinden itibaren 60 günlük bir süresi olmaktadır. Ayrıca daha fazla bilgi için bir kerede talepte bulunabilmektedirler. Bilgiler elde edilene kadar süre durdurulur. Gen tedavisi, somatik hücre tedavisi ya da genetiği değiştirilmiş organizma (GDO) içeren ürünlerde komitelerin fikirlerini beyan etmek için 90 günlük süreleri bulunmaktadır. Ulusal danışma komitesinin görüşünün istendiği durumlarda 90 günlük ek süreleri olmaktadır. Ksenojenik hücre tedavisinde zaman kısıtlaması bulunmamaktadır.

Direktifin amacı, tüm üye ülkeler için tek bir etik kararın verilmesini sağlamaktır. Bu nedenle her bir ülkede tüm verileri tek bir etik kurul inceler, diğer etik kurullarsa araştırmanın yürütölmesinde tesisin yeterliliği gibi yerel konular üzerinde görüşlerini belirtir. Ancak pek çok üye ülkede bu prensip uygulamaya konmamıştır. Avrupa birliği genelinde etik kurul ulusal gereklilikleri ve prosedürleri konusunda büyük bir çeşitlilik bulunmaktadır.

Etik kurul başvurularının içerikleri ve formatına yönelik ayrıntılı bir komisyon kılavuzu bulunmaktadır.

Araştırmanın başlamasından önce:

- Etik kurulun "olumlu görüş" bildirmesi gerekmektedir
- Üye ülkenin düzenleyici kurumunun "destekleyiciye kabul edilmeme gerekçesi bildirmemiş olması" gerekmektedir

Etik kurul başvurularının düzenleyici kurum başvurularıyla paralel olmasına izin verilmektedir.

Düzenleyici Kurumlar (Madde 9)

Standart ürünler söz konusu olduğunda değerlendirme süresi, etik kurullarda olduğu gibi geçerli bir başvurunun alınmasının ardından 60 gündür. Biyolojik ürünler için süre, benzer şekilde uzatılmaktadır.

Her konu için düzenleyici kurumdan yazılı onay alınmasına gerek yoktur. Yazılı onay biyoteknoloji ve biyolojik ürünler için gerekli olabilir. Gen tedavisi, somatik hücre tedavisi, GDO'lar ve ksenojenik hücre tedavisi ürünleri için zorunludur.

Etik kurullarda olduğu gibi, düzenleyici kurumlar da daha fazla bilgi için tek bir talepte bulunabilir. Ancak başvuru sahibinin yanıt vermesine kadar geçen zamanda sürenin durdurulmasına yönelik bir hüküm bulunmamaktadır. Bu nedenle ulusal prosedürler ve süreler, ülkeler arasında değişiklik gösterebilir.

Düzenleyici kurumlara yapılacak başvuruların formatı, içeriği (Ortak Teknik Doküman [CTD] başlıkları altında CTX'e benzer bir başvuru formatı düzenlenmiştir), protokol değişiklikleri ve araştırmanın sonundaki beyan konusunda ayrıntılı bir komisyon kılavuzu bulunmaktadır.

Düzenleyici kurumlara başvurular ürün temelli değil, protokol temellidir.

Değişiklikler ve araştırma sonu (Madde 10)

Düzenleyici kurumlar ve etik kurulları, aşağıdakileri içeren önemli protokol değişiklikleri konusunda bilgilendirilmelidir:

- Güvenliliği etkileme ihtimali olan
- Destekleyici verilerin geçerliliğini değiştirebilecek olan
- Diğer açılardan önemli olan

Etik kurulun 35 gün içinde görüşünü sunması gerekmektedir ancak düzenleyici kurumlar için bir süre sınırlaması bulunmamaktadır.

Düzenleyici kurumların ya da etik kurulların araştırmanın tamamlanmasından sonraki 90 gün içinde ya da araştırmanın erken durdurulmasından sonraki 15 gün içinde bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Araştırılan tıbbi ürünlerin üretimi ve ithalatı (Madde 13)

Klinik araştırmada kullanılan tüm ilaçlar için üretim izni gerekmektedir. Ayrıca üreticinin (ya da Avrupa Birliğine ithal edenin) "kalıcı ve sürekli olan" yetkili kişinin (QP) hizmetlerini sunması gerekmektedir.

Yetkili kişinin sorumlulukları arasında üretimin aşağıdakilere uygun olmasını sağlamak da bulunmaktadır:

- GMP
- Özellikler
- Düzenleyici kuruma sunulan bilgi

Avrupa Birliği üyesi olmayan ülkelerde üretilen ürünlerde, Yetkili Kişinin ithal edilen tüm Araştırma Tıbbi Ürünü (IMP) serilerinin uygun kalitede olmasını sağlaması gerekmektedir. Bu gereklilik aşağıdakileri içerebilir:

- Seri kayıtlarının incelenmesi
- Alınan serilerin uygun bir şekilde test edilmesi
- Üretim tesisinin denetimi
- Kalite kontrol/kalite güvence sistemlerinin benzerliği.

Etiketleme (Madde 14)

Çalışma ilacı, EC GMP kılavuzu Ek 13'te belirtildiği şekilde gerçekleştirilmelidir.⁷ Ayrıca ulusal etiketleme gerekliliklerinin karşılanması, etiketlerin ve hasta bilgilerinin uygun ulusal dilde olması gerekmektedir.

Denetimler (Madde 15)

Klinik araştırmanın herhangi bir faaliyetine dahil olan tüm taraflar, denetime tabidir. Denetimler aşağıdakileri kapsamaktadır:

- Araştırma merkezleri
- Üretim tesisleri
- Analiz laboratuvarları
- Destekleyicinin tesisleri (üçüncü ülkeler dahil)

Denetimler, tesisin bulunduğu ve diğer üye ülkeler tarafından tanıdığı üye ülkelerin denetmenleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Denetim raporlarının otoritelerin, destekleyicinin, diğer üye ülkelerin ve etik kurulların erişimine açılması gerekebilir.

GCP denetimleri sürekli olarak gerçekleştirilmektedir (sıklığı üye ülkelerin önceliklerine ve kaynaklarına bağlıdır).

Advers Olay Bildirimi (Madde 16 ve 17)

Direktif, hastaların güvenliliği açısından farmakovijilansa büyük önem vermektedir. Gerekli olmadığı belirtilmediği takdirde (örneğin protokolde) araştırmacıların tüm ciddi advers olayları (CAO) derhal destekleyiciye bildirmesi gerekmektedir. Ölümcül ya da yaşamı tehdit edici beklenmeyen olumsuz olayların (çalışma ilacıyla bağlantılı olabilecek olaylar gibi) 7 gün içinde otoritelere ve etik kurullara bildirilmesi, takip eden 8 gün içinde de ek bilgilerin sunulması gerekmektedir. Diğer beklenmeyen ciddi advers reaksiyonların (SUSAR) 15 gün içinde otoritelere ve etik kurullara bildirilmesi gerekmektedir.

Destekleyicinin tüm araştırmacıları bilgilendirmesi, ayrıca tüm SUSAR'ların yıllık listesinin otoritelere ve etik kurullara iletmesi gerekmektedir.

Advers olay bildirimlerine yönelik ayrıntılı bir komisyon kılavuzu bulunmaktadır. Körlenmiş çalışmalarda SUSAR raporlanmadan önce körlemenin kırılması gerekmektedir.

Klinik Araştırma Başvuruları - Genel Özellikler

1. EudraCT numarası: EudraCT numarasının alınması gerekmektedir. EudraCT numarası, Avrupa Birliği genelinde tek bir protokolü belirtmektedir ve hem düzenleyici kurumlara hem de etik kurullara yönelik başvurularda kullanılmaktadır. EMA web sitesinden elektronik olarak kolayca alınabilmektedir⁸. Her bir klinik araştırma için tek bir EudraCT numarası olduğuna dikkat etmek önemlidir. Çok uluslu bir çalışmada yalnızca birkaç katılımcı ülkede klinik araştırmayı yürüten CRO'ların, EudraCT numarasının destekleyici ya da başka bir CRO tarafından alınıp alınmadığından emin olması önemlidir. Bu numara, otorite ve etik kurul iletişimlerinde referans olarak kullanılmaktadır.
2. Yasal Temsilci: Avrupa Birliğinde bulunan yasal temsilci gerekliliklerinin karşılanması gerekmektedir. Destekleyicinin Avrupa Birliğinde yasal temsilcisinin olmadığı durumlarda, Avrupa Birliğinde kurulmuş bir kurumun (CRO gibi) yasal temsilci görevini üstlenmesi gerekmektedir.
3. Başvuru formu: Düzenleyici kurum ve etik kurul başvuru formlarının bazı bölümleri ortaktır. Bu bölümlerdeki bilgilerin tutarlı olması önemlidir. Form, EMA sitesinde elektronik olarak bulunmaktadır ve gereklilikleri ayrıntılı bir şekilde belirtilmektedir. Formu doldururken bazı hatalar yapılabilir, bu nedenle destekleyici, başvuru sahibi, yasal temsilci, üretici bilgilerine yönelik kutucuklar işaretlenirken ve teknik veriler girilirken bilgilerin doğru olmasına özen gösterilmelidir.

4. Üretim ve ithalat: Tüm çalışma ilaçlarının üreticilerine/ithalatçılara yönelik onayın/GMP durumunun teyit edilmesi için bazı belgeler gereklidir.
5. Teknik bilgiler: Tüm araştırmalar için araştırılan tıbbi ürün dosyası (IMPD) gereklidir. Bazı araştırmalarda (Avrupa Birliğinde onaylanan bir ürünün yeni bir endikasyon için test edildiği durumlar gibi) bu dosya kısaltılmış olabilir.
6. Başvuru prosedürleri: Dokümantasyon türü ve kapsamına yönelik ayrıntılar (sigorta, tesis bilgileri gibi) ülkeler arasında önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Başvurunun sunulması, ücret ödeme yöntemleri gibi konular, bu bölümün kapsamı dışında kalmaktadır. Bazı otoriteler web sitelerinde ayrıntılı bilgi sunmaktadır. Başvuru süreleri ülkeler arasında büyük farklılık göstermektedir ve başvurunun ne zaman onaylanacağını öngörmek genellikle zordur.
7. Sürdürme: Güvenlilik bildirimlerine ilişkin ayrıntılı bir kılavuz mevcuttur⁹. Advers olayların, merkezi AB güvenlilik verilerinin temelini oluşturan resmi EudraVigilance sistemi kullanılarak yapılması gerekmektedir.

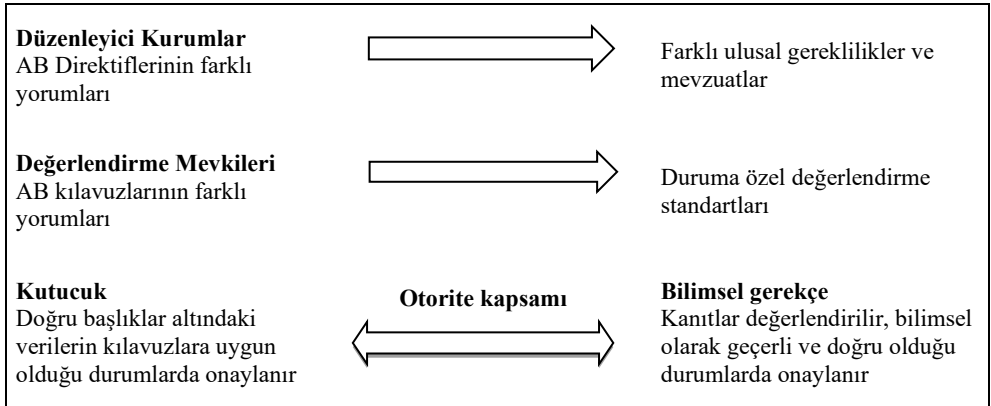
Tüm önemli değişikliklerin hem düzenleyici kurumlara hem de etik kurullara bildirilmesi gerekmektedir ancak ayrıntılı bilgiler yalnızca uygun kuruma sunulmalıdır (örneğin üretim yönteminde değişiklik yapıldığında ayrıntılı başvurunun düzenleyici kuruma yapılması, etik kurula ise basit bir bilgilendirme yapılması gerekmektedir). Araştırmanın sonunda raporlar düzenleyici kurumlara ve etik kurullara bildirilmelidir. Aynı ilaç kullanılarak bağlantılı bir araştırma yapılacağı durumlarda yeni bir EudraCT numarasıyla yeni bir başvuru yapılması gerekmektedir.

Gerekliliklerin Yorumlanması

Düzenleyici yöntemlerin farklı ülkelerdeki uygulamalarını etkileyen pek çok unsur vardır. Gerekliliklerin yorumlanması, belirli bir ülkede onayın zamanında alınıp alınamayacağı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (**Şekil 2**). Potansiyel olarak yüksek riskli tıbbi ürünlerde, özellikle de insanlar üzerinde gerçekleştirilen ilk klinik araştırmalarda onay süresi uzayabilir.

"İyi Klinik Uygulamaları" Direktifi

"GCP" olarak bilinen "Beşeri kullanıma yönelik araştırılan tıbbi ürünlerde iyi klinik uygulama prensiplerini ve ayrıntılı kılavuzları, ayrıca bu tür ürünlerin üretiminin ya da ithalatının onaylanmasına yönelik gereklilikleri ele alan 8 Nisan 2005 tarihli ve 2005/28/EC sayılı Komisyon Direktifi", yayımlanmasından çok uzun bir zaman önce görüşülmeye başlanmıştır. Direktif aşağıdakileri kapsamaktadır:



Şekil 2. Ruhsatlandırma prosedürlerini ve sonuçlarını etkileyen faktörler.

- Klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi ve raporlanmasında iyi klinik uygulamaları ilkeleri
- Üretim ya da ithalat onaylarına ilişkin gereklilikler
- Klinik araştırma belgelenmesi, arşivlenmesi, araştırmacı nitelikleri ve denetim yöntemlerine yönelik kılavuzlar.

İyi Klinik Uygulamaları (Bölüm 2)

GCP ilkeleri gönüllülerin korunması, bilimsel geçerlilik, etik kavramlar ve veri yönetimi açısından ayrıntılı bir Şekilde açıklanmaktadır. Etik kurulların temel belgeleri araştırmanın tamamlanmasından sonraki üç yıl boyunca saklanması gerekmektedir. Destekleyici klinik araştırmaya yönelik faaliyetlerin herhangi biri ya da tamamı için başkasını görevlendirir ancak araştırmanın sorumluluğunu taşımaya devam eder. Araştırmacı aynı zamanda destekleyici olabilir. Araştırmacı broşürü yılda en az bir kez güncellenmelidir.

Üretim ya da ithalat onayı (Bölüm 3)

Tüm retim ya da bir araya getirme (perakende satış yapılan eczanelerde gerçekleştirilmediği sürece) süreçleri için onay gerekmektedir. Onay alınması için gerekli belge kanıtları ayrıntılı bir Şekilde belirtilmiştir.

Geçerli bir başvurunun alınmasından sonraki 90 gün içinde onay verilmektedir. Ayrıntılı bilgi gerektiği durumlarda, ek veriler sağlanana kadar süreç durdurulmaktadır. Onayın belirli unsurlarında değişiklik istenmesi durumunda ilgili süreç 30 gündür ancak 90 güne kadar uzatılabilir.

Araştırma Ana Dosyası (TMF) (Bölüm 4)

TMF klinik araştırmanın yürütülmesi ve değerlendirilecek verilerin kalitesine ilişkin belgeler içermektedir. Destekleyici yoklamalarının ve otorite denetimlerinin temelini oluşturmaktadır. Belgeler, araştırmanın tamamlanmasından sonra beş yıl boyunca saklanmalıdır ve hem erişimin kısıtlı olması hem de belgelerin otoritelerin erişimine açık olması için arşivlenmelidir. Belgeler ruhsat başvurusu (MAA) değerlendirmesi esnasında ya da başvuru sonrasında denetime tabi olabileceğinden, uygulamada ürünün ömrü boyunca saklanmalıdır.

Denetimler (Bölüm 5 ve 6)

Denetimi gerçekleştirecek kişilerin nitelikleri tanımlanmıştır. GCP denetimleri araştırma öncesinde, esnasında ya da sonrasında veya ruhsat başvurularının değerlendirilmesi esnasında gerçekleştirilebilir. ye ülkelerin denetimlerin gerçekleştirilmesi için yeterli hükümler oluşturması istenmiştir.

2014 – EU 536/2014 no’lu Yeni Klinik Araştırmalar düzenlemesi

Bir nceki direktif 2001/20/EC’ yi yürürlükten kaldıran EU 536/2014 no’lu yeni Klinik Araştırmalar düzenlemesi 16 Haziran 2014 tarihinde kabul edilmiştir; ancak bu yeni düzenleme en erken 28 Mayıs 2016 tarihine kadar yürürlüğe girmeyecektir.

Yeni düzenleme halihazırda yürürlükte olan direktiften farklı olarak Avrupa Birliği içerisinde klinik araştırmaların yürütülmesi ile ilgili süreçler için daha tutarlı kurulların olmasını sağlamak ve aynı zamanda AB içerisinde yrtlen her klinik araştırmaya ait bilgilerin kamuya açık Şekilde kaydedilebileceği bir AB klinik araştırma Web sitesi ve veri tabanı geliştirmek ve devam ettirmek için EMA’ nın sorumluluklarını Őekillendirmek amacı ile tasarlanmıştır.

Klinik araştırmaların onanma yetkisi her bireysel AB üyesi ülke için Yetkili Otorite' de kalacak olmasına rağmen – halihazırdaki direktif uyarınca – yeni düzenleme; AB klinik araştırmalarının onanması, yürütülmesi ve sonuçlarına ilişkin bilgilerin halka açık olarak kaydedilebilmesi ve AB klinik araştırmalarının başvuru, onam ve gözetimleri adına kullanılabilmesi için EMA Klinik Araştırmalar Portalı ve Veri Tabanı sisteminin EMA tarafından geliştirilmesini ve devam ettirilmesini gerektirmektedir.

Ayrıca bir AB Direktifi' nin daha katı yasal çerçeveden daha esnek ve kanunlara uygun bir araç haline gelmesi; düzenlemelerin içeriğinde yapılacak ilerideki geliştirmelerin şu anda herhangi bir direktif için gerekli olan Avrupa Parlamentosu' nun tamamının katılımını gerektirmeden daha zamanında ve verimli olarak yürürlüğe konulabileceği anlamına gelmektedir.

Daha önceki 2001-2004 Direktifi' ne geçiştekinde benzer olarak yeni düzenlemelerin uygulanacağı 2016-2019 yılları arasındaki birkaç yıldan oluşacak bir geçiş dönemi olacaktır. EMA web sitesinde yayımlanan Düzenlemeye geçiş ile ilgili güncel durumda belirtildiği üzere:

"Düzenleme, girişimsel klinik ilaç araştırmalarına uygulanacaktır; Düzenleme yürürlüğe girdiğinde önceki mevzuatla (Direktif 2001/20/EC) onaylanmış ve 14.15 Ned Kilpatrick Düzenlemesi yürürlüğe girdikten sonraki 3 yıl hala devam ediyor olan tüm araştırmalara uygulanacaktır."

Yeni düzenleme ve Direktif' ten Düzenleme' ye geçiş aşamaları hakkında daha güncel bilgi için EMA web sitesinde bulunan "Klinik Araştırmalar Direktifi Revizyonu" ve "Klinik Araştırmalar Düzenlemesi EU 536/2014" başlıklarını inceleyiniz.

Ulusal Mevzuatlar (BK)

CTX Sistemi (kullanımdan kalkmıştır)

1 Mayıs 2004 tarihinden önce klinik araştırma onayı büyük oranda muafiyet sistemine (CTX) bağlıydı. Bazı durumlarda İlaçların Güvenliliği Komitesine (CSM) bağlı olarak daha uzun süreli değerlendirmeler gerçekleştirilebiliyordu. Bu durumda Klinik Araştırma Sertifikası (CTC) düzenleniyordu². Doktorlar ve diş hekimleri (DDX) tarafından yürütölen klinik araştırmalar için de muafiyet sistemi bulunuyordu. Tedaviden faydalanmayacak sağlıklı gönüllöler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar gibi Faz I çalışmalarının büyük bir bölümü için düzenleyici onayı gerekli değildi.

CTX sisteminde kalite, güvenlilik ve etkililikle ilgili tüm teknik veriler bir dosyada toplanıyordu. Bu dosya 35 gün içinde değerlendiriliyor ve sorular için 28 günlük ek süre tanınıyordu. CTX protokol temelli bir sistem değil, ürün temelli bir sistemdi.

Geçiş süreci (CTX/CTA)

1 Mayıs 2004 tarihinden önce başlayan ancak Klinik Araştırmalar Direktifini temel alan yeni mevzuatın yürürlüğe girmesinden sonra da devam eden araştırmalarda, yeni bir klinik araştırma başvurusu yapılması gerekmemesi için bazı düzenlemeler yapılmıştır (CTA)¹⁰. Ancak yeni gerekliliklerin Avrupa Birliğinde yasal temsilci bulunması, üretici ya da ithalatçı onayı alınması, yeni farmakovijilans ve raporlama yöntemlerinin uygulanması gibi bazı hükümlerinin de yerine getirilmesi gerekmektedir.

Geçerli gereklilikler

1 Mayıs 2004 tarihinden sonra yapılan tüm başvurular, Klinik Araştırmalar Direktifi ile tamamen uyumlu yeni ulusal mevzuata tabidir. Birleşik Krallık yöntemlerinde görölen başlıca değişiklikler aşağıdaki gibidir:

- Muafiyet sistemlerinin (CTX/DDX) yerini CTA'lar ve ücretin alınması
- Faz I çalışmalar için onay
- AB üretimi ve ithalatı için lisans

- GMP'ye uygun üretim, denetimler
- CTA formatı CTD başlıkları temel alınarak değiştirilmesi
- Araştırmacı Broşürüne referans verilmesi
- Uzman Komiteleri aracılığıyla itiraz hakkı
- Yıllık güvenilirlik raporu sunulması gerekliliği
- GCP'ye uygun yürütülmesi, üç yılda bir denetimler (destekleyici ve CRO'lar)
- Her bir protokol için bir CTA
- Tüm soruların bir seferde sorulması

Birleşik Krallık Düzenlemeleri

2004 S.I. 1031 sayılı *Beşeri Tıbbi Ürün (Klinik Araştırmalar) Düzenlemeleri* aşağıdakiler için yasal dayanak oluşturmaktadır:

- Etik ve düzenleyici kurum onayı yöntemleri
- GCP standartları
- GMP standartları
- GCP ve GMP denetimleri

Birleşik Krallık'ta CTA'lar, İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumuna (MHRA) sunulmaktadır. Başvuruyla birlikte ya da öncesinde bir ücret ödenmektedir. Başvurular, Etik Kurul başvurularına paralel olarak sunulabilmektedir. Sürecin ilk adımı, protokole özel bir EudraCT numarası alınmasıdır. Ardından AB başvuru formu ve ürünün kalite, güvenilirlik ve etkililik verilerine yönelik kanıtların kısa özetini içeren, CTD başlıklarına göre hazırlanmış bir dosyayı da kapsayan CTA hazırlanmaktadır. Başvurunun elektronik olarak sunulması gereklidir. Standart başvurularda onay süresi 60 gündür. Bu süreye başvuru sahibine bir seferde iletilen sorular da dahildir. Gen tedavisi ürünleri gibi belirli ürün kategorileri için 90 günlük süreye ya da uzman danışman grupları (EAG) tarafından değerlendirme için 180 günlük süreye izin verilmektedir. Yüksek riskli moleküller söz konusu olduğunda, insanlar üzerinde ilk kez gerçekleştirilecek araştırmalarda CTA sunulmadan önce EAG tavsiyesi alınmalıdır.

Avrupa Ekonomik Alanı Dışındaki Ülkeler

AEA dışındaki ülkelerde gereklilikler ve prosedürler, **Şekil 3**'te gösterildiği şekilde büyük farklılıklar gösterebilir.

RUHSAT GEREKLİLİKLERİ

Klinik araştırma düzenlemelerinde olduğu gibi, ruhsat gereklilikleri ve süreçleri de ülkenin AEA kapsamında olup olmamasına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. AEA dışında olan ülkelerdeki gereklilikler ulusaldır ancak dokümanların AB formatında sunulmasına izin verilebilir ve gerekli veri kapsamı benzer olabilir. İsviçre gibi ülkelerde düzenlemeler bu şekildedir.

Direktifler ve Düzenlemeler

AEA'daki ruhsat gereklilikleri direktifleri, düzenlemeleri ve kılavuz belgeleri temel almaktadır. En erken tarihteki direktif 1965 yılında oluşturulmuştur. Temel belgelerin bir bölümü **Tablo 4**'te gösterilmektedir.

Birleşik Krallık'ta Ürün Ruhsatı

Birleşik Krallık'ta tıbbi ürün ruhsatı almaya yönelik gereklilikler ve yöntemler AB direktiflerini, mevzuatlarını ve kılavuzlarını temel almaktadır.

Başvurular İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumuna (MHRA) sunulmaktadır. Başvuru için AB başvuru formu ve Ortak Teknik Doküman (CTC) formatında sunulan

teknik veriler gerekmektedir. Doğrulamanın ardından başvuru değerlendirme görevlileri tarafından incelenebilir ya da Beşeri İlaç Komisyonu (CHM) gibi ilaç danışmanlık kurumlarına ya da Kimya, İlaç ve Standartlar Uzman Danışman Grupları gibi EAG'lere yönlendirilebilir. Bu durum başvurunun türüne bağlıdır.

Ülke	Standart başvurularda prosedürler ve yaklaşık süreler
Belarus	<pre>graph TD; A[Araştırmacı tarafından sunulur] --> B[Farmakoloji Merkezi 60-90 gün]; A --> C[Ulusal EC 60-90 gün]; B --> D[Yerel EC 14 gün]; C --> D;</pre>
Hırvatistan	<pre>graph TD; A[Destekleyici/araştırmacı tarafından sunulur] --> B[Yerel EC 30-90 gün*]; A --> C[Sağlık Bakanlığı 30-60 gün]; B --> D[RA 30-60 gün]; C --> D;</pre>
Rusya	<pre>graph TD; A[Araştırmacı tarafından sunulur] --> B[Farmakoloji Komitesi 60 gün]; A --> C[Ulusal EC 30 gün]; B --> D[Sağlık Bakanlığı 15 gün]; B --> E[Yerel EC 6 haftaya kadar]; C --> D; D --> F[İthal Ruhsatı 30 gün];</pre>
Ukrayna	<pre>graph TD; A[Destekleyici/araştırmacı tarafından sunulur] --> B[Devlet Farmakoloji Merkezi 30-60 gün]; A --> C[Yerel EC 30-60 gün]; B --> D[İthal Ruhsatı 15 gün]; C --> D;</pre>

EC - Etik Kurul; RA - Ruhsatlandırma Otoritesi, MoH - Sağlık Bakanlığı.
* Geçerli ve eksiksiz bir başvuru için en fazla 30 gün, gen/somatik hücre tedavisi için en fazla 90 gün.

Şekil 3. AEA dışı ülkelerde klinik araştırma onayı yöntemleri.

Yeni etkin madde başvuruları ve reddedilmesi önerilen başvurular, öneri için danışman kuruluna iletilmektedir. Ruhsatlandırma otoritesi, uzman kurulunun tavsiyelerini nadiren reddetmektedir. Danışman kurulunun başvurunun reddedilmesini önerdiği durumlarda başvuru sahibine yazılı sunum ya da sözlü sunum yoluyla itiraz hakkı tanınmaktadır.

Tablo 4. Temel AB mevzuatı		
Doküman	Amaç	Yorum
65/65/EEC sayılı Konsey Direktifi (değişikliğin uygulandığı haliyle)	Kalite, güvenlik ve etkinlik verilerinin yeterli olması halinde tüm tıbbi ürünlerin Ruhsat alması gereklidir	EEC/EU/EEA kapsamındaki ülkelerde ruhsatlı tıbbi ürünlerin düzenlemelerine yönelik gelecekteki tüm gerekliliklerin temelini oluşturmaktadır
75/318/EC sayılı Konsey Direktifi (değişikliğin uygulandığı haliyle)	Beşeri tıbbi ürünler için gerekli verileri listeler.	Bölüm I-IV formatında belgelendirme
75/319/EC sayılı Konsey Direktifi (değişikliğin uygulandığı haliyle)	Karşılıklı Tanıma Yöntemi dahil Beşeri tıbbi ürünlere yönelik prosedürleri tanımlar	Önceki direktiflerin tek bir direktif haline getirilmesi
2001/83/EC sayılı Yazılı Direktif	Önceki direktifleri ve değişiklikleri uyumlu hale getirir	AB kapsamında tek bir ruhsatı yürürlüğe koymuştur
2309/93/EEC sayılı Konsey Mevzuatı	EMA'nın temelini oluşturur. Merkezileştirilmiş Yöntemi tanımlar	CTD formatında dokümantasyon
2003/63/EEC sayılı Komisyon Direktifi	2001/83/EC sayılı Direktife değişiklik getirmiştir	
2003/94/EEC sayılı Komisyon Direktifi	91/356/EEC sayılı Direktifin yerine geçmiştir	Pazara sunulan ürünler dahil olmak üzere tüm araştırma ürünlerinin GMP'ye tabi olması
1234/2008/EEC sayılı Komisyon Mevzuatı	Onaylardaki değişikliklere yönelik yöntemler ve gereklilikler	
726/2004 sayılı düzenleme	2309/93/EEC sayılı mevzuatın yerine geçmiştir	20 Mayıs 2004 tarihi itibarıyla geçerlidir (Başlık IV), 20 Kasım 2005 (diğer başlıklar)
2004/27/EEC sayılı direktif	2001/83/EC sayılı Direktife değişiklik getirmiştir	30 Ekim 2005 tarihine kadar ulusal mevzuata aktarılması gerekmektedir

Süreler AB direktiflerine uygun hale getirilmiştir.

Karşılıklı Tanıma Prosedürü (MRP)

MRP'nin amacı, karşılıklı tanıma ilkesi sayesinde pazara erişim sağlanmasıdır.

İlke olarak üye ülkelerden birinde verilen ruhsat (MA), diğer üye ülkelerin (MS) yetkili otoriteleri tarafından da tanınmaktadır (ürünün insan sağlığına zarar vereceğinin düşünülmesi için ciddi bir gerekçe olmadığı takdirde).

2004/27/EC sayılı Direktif gereklilikleri, 2001/83/EC sayılı Direktife değişiklik getirmiştir. Bu Direktifin 30 Ekim 2005 tarihinden önce üye ülkeler tarafından kabul edilmesi şart koşulmuştur.

Zorunlu merkezileştirilmiş yöntem kullanımına tabi olmayan başvurularda ve merkezileştirilmemiş yöntemin seçilmediği başvurularda (aşağı bakınız), AEA ülkelerinde onay alınabilmesi için ilk ulusal onayın ardından MRP kullanılması zorunludur. Bu yöntem, diğer üye ülkelere başvuru yapmak için birden fazla kez kullanılabilir (MRP'nin tekrar kullanımı).

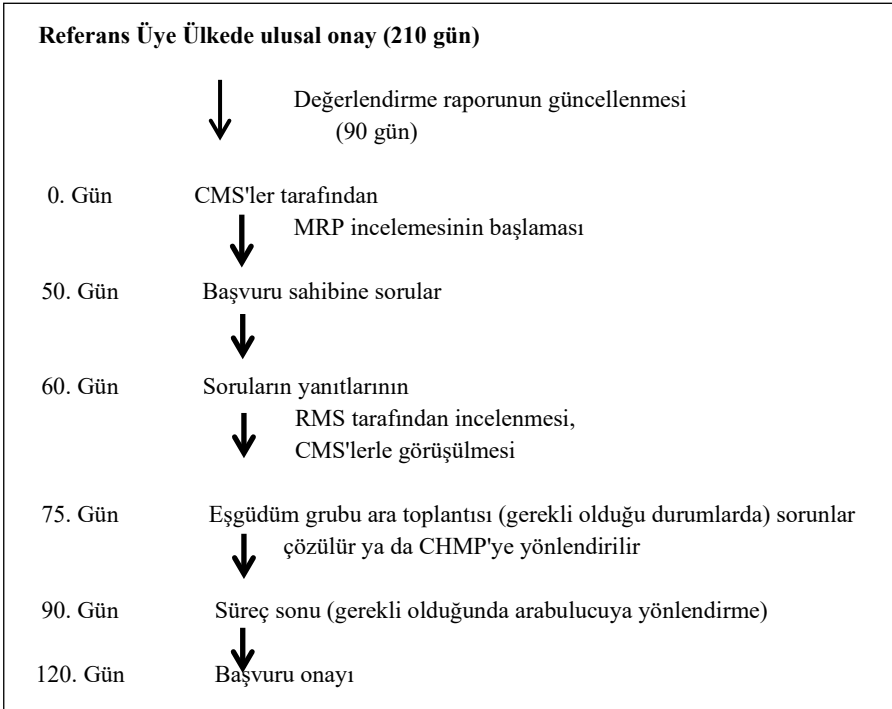
Ürüne onay veren ilk ülke (ulusal yöntemleri kullanarak), referans üye ülke (RMS) olarak anılmaktadır. Onayı ortak olarak kabul eden diğer ülkeler, ilgili üye ülkeler (CMS) olarak anılmaktadır. Referans üye ülke seçilirken düzenleyici kurumun bilimsel geçmişi,

deneyimi ve kaynakları, otoriteyle ilişki (ortak dil), otoriteyle geçmiş deneyimler, pazarlama konuları gibi unsurlar dikkate alınmalı ve özenli davranılmalıdır. Başvuru sahibi, MRP kullanarak başvuruda bulunmadan önce referans üye ülkeye bu tür bir başvurunun yapılacağı bilgisini vermelidir. Referans üye ülke ile birlikte dosya içeriği, başvurunun sıra dışı unsurları, süresi ve yöntemler görüşülmelidir.

Dosyayı ilk olarak referans üye ülke inceler, ilk lisansı verir ve ruhsatın temelini oluşturan Kısa Ürün Bilgisini (KÜB) onaylar. Referans üye ülke ilk ruhsatlandırma kararını savunabilir. İlgili üye ülkeler ve başvuru sahibi arasında merkezi eşgüdüm görevini üstlenebilir. İlgili üye ülkelerden referans üye ülkenin değerlendirme raporunu tanınması, kısa ürün bilgisini kabul etmesi ve referans üye ülke ruhsatına paralel olarak ulusal ruhsat vermesi istenir. İlgili üye ülkeler başvuru için kendi değerlendirmelerini gerçekleştirebilir ve ürünün kamu sağlığı açısından risk oluşturduğu itirazında bulunabilir. Güvenlilik konusunda büyük bir anlaşmazlık olması durumunda başvuru, arabuluculuk yapması için CHMP'ye yönlendirilir. Prosedürün başlıca özellikleri **Şekil 4**'te gösterilmektedir¹¹.

Uygun başvurularda RMP'nin avantajı, başvuru sahibinin referans üye ülkeyi ve ilgili üye ülkeleri özgür bir şekilde seçebilmesi, sorunlu ülkelerde başvuruyu geri çekebilmesidir. Ancak geri çekme işlemi kamu sağlığına yönelik risk nedeniyle yapılmışsa arabulucunun devreye girmesine engel olmaz. Başvurunun arabulucuya iletilmesi durumunda, yasal olarak bağlayıcı olumsuz bir sonuç çıkabilir ve bu sonuç, tüm üye ülkeler için geçerli olur. Bu durumda ilk onay kaybedilebilir, Avrupa Birliği genelinde ürünün pazardan çekilmesi gerekebilir.

Nisan 2005 tarihinden sonra yapılan tüm karşılıklı tanıma başvurularının CTD formatında olması gerekmektedir. Buna göre dosya, eski Başvuru Sahiplerine Bildirim formatında hazırlanmışa yeniden düzenlenmesi gerekmektedir.



Şekil 4. Karşılıklı Tanıma Prosedürü adımları.

Merkezileştirilmiş Prosedür

Merkezileştirilmiş yöntemde başvuru, değerlendirme için EMA'ya sunulur. 1 Ocak 2010 tarihinden itibaren başvuru sunumlarında e-CTD formatının kullanılması zorunlu kılınmıştır. Başvuru, CHMP üyeleri (raportör ve eş raportör) tarafından değerlendirilir. Karar bağlayıcıdır ve AEA genelinde geçerli tek bir ruhsat verilir. Geçerli bir başvurunun sunulmasından sonra, CHMP'nin görüşünü belirtmesi için en fazla 210 günlük süresi bulunmaktadır (başvuru sahiplerinin soruları yanıtlaması için sürenin durdurulduğu süreç hariç). Avrupa Komisyonunun nihai karar süresi 277 gündür.

Biyoteknoloji ürünleri gibi bazı ürünler için merkezileştirilmiş yöntem zorunludur. Yeni ürünler ve yeni ilaç etkin maddeleri gibi ürünler içinse isteğe bağlıdır. Belirli endikasyonlara yönelik yeni etkin maddeler merkezi değerlendirmeye tabidir.

Başvuru öncesinde bilimsel öneri olanağı bulunmaktadır. Ayrıca sistemde itiraz yöntemi bulunmaktadır (ancak bu, bağımsız bir şekilde karara bağlanmamıştır). Ruhsatın alınmasının ardından değişiklik, farmakovijilans ve yenileme gibi ruhsat koruma işlemleri EMA tarafından merkezi olarak yürütülmektedir.

Nadir hastalıklarda yetim ilaçların geliştirilmesine yönelik sistemler bulunmaktadır. İstisnai durumlarda hızlandırılmış ya da koşullu onay olanağı bulunmaktadır (anti-HIV ürünleri gibi).

Merkezileştirilmiş yöntemin yasal temeli, (EEC)2309/93 sayılı mevzuatın yerine geçen (EC)726/2004 sayılı Konsey Mevzuatında ve (EC)1084/2003 sayılı Komisyon Mevzuatında belirtilmiştir. Yönteme yönelik ayrıntılı kılavuz, Başvuru Sahiplerine Bildirim, Cilt 2A kapsamında sunulmaktadır¹¹.

Aşağıdaki ürün kategorileri için merkezileştirilmiş yöntem kullanımı zorunludur:

- Biyoteknoloji ürünleri
 - Rekombinant DNA ürünleri
 - Gen ekspresyonlu ürünler
 - Hibridom ve monoklonal antikor ürünleri
- 20 Mayıs 2008 itibarıyla AIDS, kanser, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, bağışıklık hastalıkları ve viral hastalıklar için yeni etkin maddeler
- Yetim tıbbi ürünler

Aşağıdaki ürün kategorileri için yöntem kullanımı isteğe bağlıdır:

- Diğer yeni etkin maddeler
 - Önemli tedavi edici, bilimsel ya da teknik yenilik içeren ürünler
 - Merkezi olarak onaylanmış referans ürünlerin jenerik ürünleri (koşullara tabidir)
- Diğer ürün türlerinin merkezi yöntemle erişimi bulunmamaktadır.

Başvuru öncesi faaliyetler

Başvurudan altı ay önce, EMA'nın başvuru yapılacağı konusunda bilgilendirilmesi ve başvurunun merkezileştirilmiş yöntemle uygun olduğunun teyit edilmesi gerekmektedir.

EMA idari bir kapsam oluşturarak süreci eşgüdümlemektedir. CHMP, her bir üye ülkeden bir kişi seçerek bilimsel uzman grubunu oluşturmaktadır ve uzman çalışma grupları tarafından desteklenmektedir. Başvurunun değerlendirilmesi için CHMP tarafından bir raportör ve eş raportör atanmaktadır. Tüm AEA genelinde geçerli tek bir onaya karar verme sorumluluğu AB Komisyonundadır. **Başvurunun incelenmesi**

Sürecin başlıca özellikleri **Şekil 5**'te gösterilmektedir.

CHMP'nin görüşünü belirtmesinin ardından Komisyon, bir karar taslağı hazırlamaktadır. Bu taslak, nihai kararın verilmesinden önce Daimi Komite tarafından incelenmektedir. Prosedürün bu bölümü 67 gün sürmektedir. Bu süreç dahil olmak üzere toplam süreç 277 gün sürmekte, soruların yanıtlanması ve olası itirazlar için fazladan süre tanınmaktadır.

Sürecin etkili ve başarılı bir şekilde yönetilmesi için ürünün tüm gelişim aşamalarında düzenleme stratejilerine, kılavuz gerekliliklerine uyunç, makul ürün gelişimine ve eksiksiz dosya hazırlanmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Belgelerin tüm otoritelere zamanında

sunulması, sorulara zamanında yanıt verilmesi ve gerektiğinde tercümelemlerin (yirmiden fazla dilde) yapılması için tüm kritik adımlarda görev yapacak özel bir ekibin bulunması gerekmektedir. Hem içeride hem de raportör ile iyi bir iletişim kurulmalıdır.

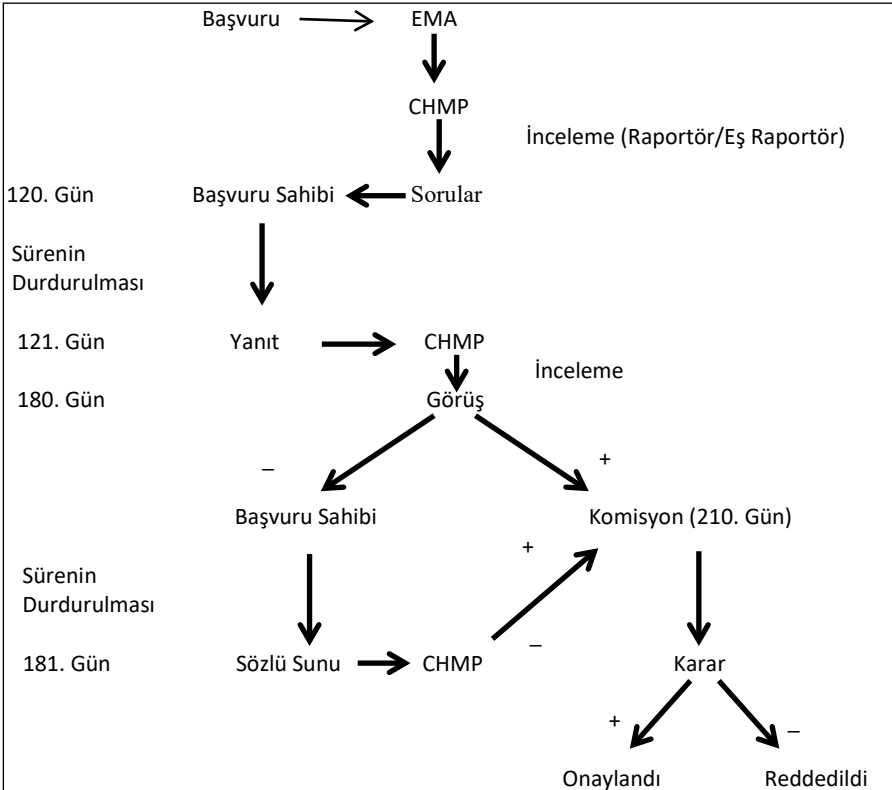
Süreci kullanmanın avantajları

Tek başvuru, Kısa Ürün Bilgisi (tek KÜB), ortak etiket ve kullanma talimatı kullanılarak tüm AEA ülkelerinde tek bir onay alınması anlamına gelmektedir. On yıllık münhasırlık tanınmaktadır (8 yıllık veri koruması ve 2 yıllık pazarlama koruması). Tek bir onay olduğundan, ruhsat koruma faaliyetleri de basitleşmektedir. Basit değişiklikler ve değişiklik bildirimleri EMA'ya yapılmaktadır. Önceden onay gerektiren değişiklikler, karmaşıklığına ya da başvurunun CHMP'ye iletilmesi gerekip gerekmediğine bağlı olarak 14 ila 90 gün içerisinde değerlendirilmektedir.

Periyodik güvenlik güncelleme raporları (PSUR), advers reaksiyon raporları ve pazarlama sonrası gözetim çalışması sonuçları dahil olmak üzere tüm farmakovijilans raporları EMA'ya iletilmektedir. Yenileme başvuruları EMA'ya sunulmaktadır (20 Kasım 2005 itibarıyla yalnızca bir kez). Bu nedenle merkezileştirilmiş sürecin karşılıklı tanıma yöntemine kıyasla pek çok avantajı bulunmaktadır. Tek bir başvuruyla AEA genelinde onay alınabildiğinden süreç daha hızlı ilerlemektedir ve korunması gereken tek bir ruhsat olmaktadır. Ancak kararın olumsuz olması durumunda ürün, AEA genelinde pazara sunulmamaktadır.

Merkezi Olmayan Süreç

2004/27/EC sayılı Direktife göre, başvurunun seçilen üye ülkelerde aynı anda sunulmasıyla merkezi olmayan süreç gerçekleştirilmektedir¹². Merkezileştirilmiş yöntem uygun olmayan ürünlerde bu süreç, iki aşamalı karşılıklı tanıma sürecine kıyasla daha hızlı ilerlemektedir.



Şekil 5. Merkezileştirilmiş Süreç adımları.

Başvuru sahibi, üye ülkelerden birinin referans üye ülke olmasını ve değerlendirme raporu hazırlamasını talep etmektedir. Taslak rapor 120 gün içinde hazırlanmakta ve ilgili üye ülkelere gönderilmektedir. Sonraki 90 gün içinde ilgili üye ülkeler değerlendirme raporunu, KÜB'ü ve literatürü onaylayarak 30 gün içinde karar vermektedir. İlgili üye ülkelerden biri, ürünün kamu sağlığına potansiyel ciddi risk teşkil etmesinin gerekçelerine katılmıyorsa bu anlaşmazlık Karşılıklı Tanıma Prosedürü ve Merkezi Olmayan Süreç (CDM) Eşgüdüm Grubuna yönlendirilmektedir. Başvuru sahibinin sözlü ya da yazılı yanıt verme olanağı bulunmaktadır. Anlaşmaya varılamadığı durumlarda başvuru, görüş alınması için CHMP'ye yönlendirilmektedir.

Onayın Korunması

Güvenlilik raporlama gereklilikleri arasında ruhsatın verilmesinin ardından belirtilen aralıklarla periyodik güvenlilik güncelleme raporlarının (PSUR) iletilmesi, advers olayların bildirilmesi ve pazarlama sonrası gözetim çalışmalarının sonuçlarının sunulması bulunmaktadır. Ruhsat yenilemesi yalnızca bir kez, ruhsatın alınmasından beş yıl sonra gerekmektedir (Kasım 2005'ten sonra). Onaya ilişkin önerilen değiştirmeler, değişiklik süreçlerine göre sunulmaktadır:

- Tip IA - basit, idari (bildirim)
- Tip IB - minör (30 gün + sorular için 30 gün)
- Tip II - majör (60 ila 90 gün + sorulara yanıt için durdurulan süre).

SONUÇLAR

Birleşik Krallık ve Avrupa'da ürün ruhsatları kapsamlı bir şekilde tanımlanmış ve büyük oranda uyumlaştırma elde edilmiştir. Bununla birlikte bazı ürün kategorilerinde tek bir ruhsatın korunması ve klinik araştırma onayına yönelik süreçler ülkeler arasında büyük farklılık göstermektedir. Avrupa'da klinik araştırmalar alanında gerçek anlamda etkili ve uyumlu bir yaklaşım benimsenmesi için yapılması gereken pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu yaklaşım ancak tek bir onayın Avrupa Birliği genelinde tanınacağı bir sistemin uygulamaya konmasıyla gerçekleştirilebilir.

ÖZET

Ürün ruhsatı alınması, uzun yıllardır pek çok Avrupa ülkesinde gerekli kılınmıştır. Birleşik Krallık'ta yasal gereklilikler 1971 yılında yürürlüğe girmiştir. Avrupa Birliğinin genişlemesiyle süreçler ve gereklilikler daha uyumlu bir hale getirilmiştir. Artık belirli ürün kategorilerinde tüm AEA genelinde geçerli olacak tek bir ruhsat alınması olasıdır.

1 Mayıs 2004 tarihine kadar uygulamaya konması şart koşulan Klinik Araştırmalar Direktifi (CTD) öncesinde Avrupa'da klinik araştırma düzenlemelerine yönelik uyumlaştırılmış bir yaklaşım bulunmamaktadır. Birleşik Krallık'ta CTX sistemi yıllarca başarılı bir şekilde kullanılmıştır. CTD kapsamında düzenleyici kurum ve etik kurul onayları, CTD formatındaki teknik dosyanın değerlendirilmesi ve tüm çalışma ilaçlarının GMP'ye uygun bir şekilde üretilmesi gibi temel ilkeler ele alınsa da süreçlerin ve gerekliliklerin yorumları ülkeler arasında büyük farklılık göstermektedir.

YAYGIN TERİMLER VE KISALTMALAR

AİR	-	Advers ilaç reaksiyonu
AO	-	Advers olay (herhangi bir olay)
AR	-	Advers reaksiyon (ilaca karşı reaksiyon)
CHM	-	Beşeri İlaç Komisyonu (eski adıyla İlaç Güvenliliği ve İlaçlar Komisyonu)

CHMP	-	Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi (eski adıyla Mülkiyeti Haiz Tıbbi Ürünler Komitesi)
CMD	-	Karşılıklı Tanıma Prosedürü ve Merkezi Olmayan Yöntem Eşgüdüm Grubu (eski adıyla Karşılıklı Tanımayı Kolaylaştırma Grubu)
CMS	-	İlgili Üye Ülke
COMP	-	Yetim Tıbbi Ürünler Komitesi
Eş Raportör	-	Merkezi başvuruyu değerlendiren ikinci kişi (CHMP üyesi)
CP	-	Merkezleştirilmiş Yöntem
CTC	-	Klinik Araştırma Sertifikası
CTD	-	(i) Klinik Araştırmalar Direktifi (ii) Ortak Teknik Doküman
CTX/DDX	-	BK Klinik Araştırma Muafiyet Sistemleri (1 Mayıs 2004 tarihi itibarıyla yerine CTA geçmiştir)
DP	-	Merkezi Olmayan Yöntem
EAG	-	Uzman Danışma Grubu (CHM bünyesinde)
EC	-	Avrupa Komisyonu
AEA	-	Avrupa Ekonomi Alanı
EMA	-	Avrupa İlaç Kurumu (eski adıyla Avrupa İlaç Değerlendirme Kurumu)
EPAR	-	Avrupa Kamusal Değerlendirme Raporu
AB	-	Avrupa Birliği
FDA	-	Gıda ve İlaç Dairesi
GCP	-	İyi Klinik Uygulamaları
GDO	-	Genetiği Değiştirilmiş Organizma
GMP	-	İyi Üretim Uygulamaları
ICH	-	Beşeri Tıbbi Ürünlere İlişkin Teknik Gereklilikler Hakkında Uluslararası Uyum Konferansı
IMP	-	Araştırma Tıbbi Ürünü
MAA	-	Ruhsat Başvurusu
MHRA	-	İlaç ve Sağlık Bakım Ürünleri Düzenleme Kurumu (eski adıyla İlaç Kontrol Kurumu)
MRP	-	Karşılıklı Tanıma Yöntemi
MS	-	AB Üye Ülkesi
KT	-	Hastaya Yönelik Kullanma Talimatı
KT	-	Kullanma Talimatı
PSUR	-	Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporu
QP	-	Yetkili Kişi
Raportör	-	Merkezi başvuruyu değerlendiren kişi (CHMP üyesi)
RMS	-	Referans Üye Ülke
SAE	-	Ciddi Advers Olay
SAWP	-	Bilimsel Öneri Çalışma Grubu
KOBİ	-	Küçük ve orta ölçekli işletmeler
KÜB	-	Kısa Ürün Bilgisi
SUSAR	-	Şüpheli Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyon
TMF	-	Araştırma ana dosyası

KAYNAKLAR

- The Medicines Act 1968. London: Her Majesty's Stationery Office; 1974.
- Guidance notes on applications for clinical trial exemptions and clinical trial certificates. London: Medicines Control Agency; 2001.
- Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. Official Journal L 22 1965. Luxembourg: Office for official publications of the EC.
- How the EU should regulate clinical trials. Regulatory Affairs Journal 2004; 15: 795–6.
- Now it is an 802 million dollar question. Regulatory Affairs Journal 2002; 13: 24.
- EMA guidance for companies requesting scientific advice (SA) and protocol assistance (PA). EMA/H/4260/01 Rev4. <http://www.ema.europa.eu>
- The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4, Notice to Applicants; Good Manufacturing Practices. Luxembourg. Office for official publications of the European Communities; 2005.
- European clinical trials database (public site).<http://eudract.ema.europa.eu>
- Detailed guidance on the European database of suspected unexpected serious adverse reactions (Eudravigilance – clinical trial module). European Commission. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm
- Clinical Trials Directive (2001/20/EC). Implementation of the Directive in the UK. <http://www.mhra.gov.uk/howweregulate/medicines/licensingofmedicines/clinicaltrials>
- The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 2A, Notice to Applicants; Procedures for marketing authorisation. Luxembourg. Office for official publications of the European Communities; 2007.
- Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L 136 2004. Luxembourg: Office for official publications of the EC

KONUyla İLGİLİ ÖNERİLEN DİĞER KAYNAKLAR

- Cartwright AC, Matthews BR, editors. International pharmaceutical product registration. London: Taylor and Francis Ltd; 2nd Ed, 2009.
- The rules governing medicinal products in the European Union. The Eudralex collection. European Commission Public Health Directorate. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm

FAYDALI WEB SİTELERİ

- For EU regulations, directives and Commission guidelines:* European Commission Public Health Directorate. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm
- For EU and ICH guidelines:* European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu>
- For UK guidelines:* Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. <http://www.mhra.gov.uk>

2	GMP, 4.6
2004 – Klinik Araştırmalar Direktifi, 4.6	İ
2014, 4.11	İlaç Geliştirme, 4.3
A	İlaç Ruhsatlandırması, 4.1
Advers Olay Bildirimi, 4.9	İyi Klinik Uygulamaları, 4.10, 4.11
Araştırma Ana Dosyası, 4.11	İzleme, 4.6
Araştırmacı Broşürü, 4.7	K
B	Karşılıklı Tanıma Prosedürü, 4.15
Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi (CHMP), 4.5	Kısa Ürün Bilgisi, 4.16
C	Klinik Araştırma Sertifika Muafiyet Sistemi (CTX), 4.2
CHMP, 4.16, 4.17	Klinik Araştırma Sertifikası (CTC), 4.2
CRO, 4.9	Klinik Araştırmalar Düzenlemesi, 4.11
D	P
Denetim, 4.9	Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporları (PSUR), 4.18
E	Protokol, 4.3, 4.6
Etik Kurul, 4.7	Protokol, 4.7
Etik Kurullar, 4.7	U
Etik Onay, 4.6	Uluslararası Uyum Konferansı (ICH), 4.2
F	Y
Faz I, 4.12	Yetim Ürünler, 4.5
Faz I Çalışmalar, 4.7	Yoklama, 4.6
Faz III, 4.5	
G	
GCP, 4.6	

5

ABD’de Ruhsatlandırma Süreçleri

Thomas L Pituk

Tibotec, Inc., Yardley, Pennsylvania, ABD

GİRİŞ

Yeni ilaç geliştirme ve onay alma işlemleri karmaşık ve uzun bir süreçtir. Pek çok bilimsel, teknik, tıbbi ve yasal bölümün dahil olmasını gerektirmektedir. Bu süreç genellikle farmasötik ve hayvan laboratuvarlarında geliştirme, klinik çalışmalar, uygun düzenleyici kuruma başvuru ve yeni ilacın ruhsatının alınmasını içeren adımlarla ilerlemektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde de ilaç geliştirme ve onay süreçleri diğer ülkelerdeki süreçlere benzer şekilde ilerlemektedir. Yeni ilacı geliştirenlerin (ilaç destekleyicisi ya da başvuru sahibi, genellikle bir ilaç şirketi) ilacın güvenli ve etkili olduğu konusunda bir düzenleyici kurumdan (ABD’de genellikle İlaç ve Gıda Dairesi, kısaca FDA) onay alması gerekmektedir. Bununla birlikte Amerika Birleşik Devletleri’ndeki ilaç düzenleme sisteminin kendine özgü yanları da bulunmaktadır. Bir ilacın Amerika Birleşik Devletleri’nde pazara sunulması amacıyla onay alınabilmesi için bunların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Bu bölümün amacı Amerika Birleşik Devletleri’ndeki ilaç geliştirme ve onay süreçlerinin incelenmesi ve diğer ulusal düzenleyici kurumlarla kıyaslandığında Amerika Birleşik Devletleri’ne özgü olan önemli ruhsatlandırma gerekliliklerinin ve FDA politikalarının belirlenmesidir.

AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ’NDE İLAÇ GELİŞTİRME VE ONAYLAMA SÜREÇLERİNE GENEL BAKIŞ

Amerika Birleşik Devletleri’nde kamu sağlığını koruma sorumluluğu İlaç ve Gıda Dairesine (FDA) verilmiştir. FDA, Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu kapsamında işlev göstermektedir. İlk olarak 1938 yılında onaylanan ve yürürlüğe girmesinden bu yana pek çok değişikliğe tabi olan bu kanun, yeni tıbbi ürünlerin yasal bir şekilde pazarlanmasına yönelik gereklilikleri de içermektedir.

Bu kanuna göre, yeni bir ilacın ABD’de onay alabilmesi için güvenliliğinin ve etkililiğinin gösterilmesi gerekmektedir.

İlacın destekleyicisi bu gereklilikleri karşılayarak ilacın güvenliliğini ve etkililiğini göstermek amacıyla laboratuvar, hayvanlar ve insanlar üzerinde çalışmalar gerçekleştirmektedir. Ayrıca destekleyici, ilacın "iddia edilen ya da sahip olduğu belirtilen kalite ve saflık kriterlerini karşılayan tanım ve yitilğe sahip olmasını" sağlamak için üretim, test ve kontrol yöntemleri geliştirmektedir.¹ Destekleyici tüm verileri ve bilgileri uygun bir formatta (Yeni Araştırma İlacı Başvurusu ya da Yeni İlaç Başvurusu gibi) Gıda ve İlaç Dairesinin incelemesine sunmaktadır. Bu süreçte FDA’in rolü, verilerin ve bilgilerin ilacın güvenliliğine ve etkililiğine ilişkin güçlü kanıtlar sunup sunmadığını belirlemektir. Bu işlemler sırasında FDA, ABD Gıda ve İlaç kanununu yorumlamakta, ayrıca gıda ve ilaç mevzuatları yazarak bunları uygulamaya koymaktadır.

ABD ilaç sektörünün yüksek oranda düzenlemeye tabi olduğu söylenebilir. Kamu sağlığıyla bu kadar yakından ilişkili bir sektörün düzenlemeye tabi olmasının gerekliliği konusunda hemfikir olursa da pek çok kişi, ABD ilaç sektörünün dünyada en iyi düzenlenmiş sektörlerden biri olduğunu düşünmektedir. Bazı kişilerse aşırı düzenleme olduğu ve FDA'nin sektör üzerinde çok fazla denetime sahip olduğu iddiasını ileri sürmektedir. Örneğin biyoteknoloji şirketleri arasında yapılan bir ankette FDA, 166 şirket tarafından biyoteknoloji rekabetinde başarılı olmalarını önleyen bir unsur olarak gösterilmiştir.²

Sektörün büyük oranda düzelemeye tabi olmasının yanı sıra mevzuatlar da değişmektedir. Son birkaç yılda FDA'nin düzenlemeleri basitleştirmeye yönelik attığı adımlara rağmen genel olarak mevzuat sayısı gittikçe artmaktadır. Gıda ve İlaç Dairesi yetkilisi olan ve Aralık 1990-Şubat 1997 tarihleri arasında dairenin başkanlığını yapan Dr. David A. Kessler, yönetime geçtikten birkaç yıl sonra "Yeni düzenlemeleri her zamankinden daha hızlı yürürlüğe koyuyoruz." yorumunda bulunmuştur.³ Ayrıca kurum, bu düzenlemeleri "keyfi" olarak nitelendirilen bir şekilde yürürlüğe koymaktadır. Bunun sonucunda FDA "hedef" olarak gösterilmiş, mevzuatlarsa "labirent" ya da "çıkılmaz sokak" olarak adlandırılmaya başlanmıştır. FDA'nin yorumlarının tutarsız olduğu ve sürekli değiştiği bir ortamda bir ilacın karmaşık bir inceleme ve onay sürecinden geçmesi "pist tamamlanmadan engelli koşuya çıkmak" şeklinde nitelendirilmektedir. Bu betimlemelerin adil olup olmadığı bir kenara bırakılacak olursa, FDA'nin ve kurum tarafından yürürlüğe konulan karmaşık düzenlemelerin Amerika Birleşik Devletleri'nde bir ilacın pazara sunulması için gerekli olay sürecinin ayrılmaz bir parçası olduğu bir gerçektir.

ABD'deki ruhsatlandırma sürecine ilişkin pek çok bilgi kaynağı ve kılavuz bulunmaktadır. Daha önce belirtildiği gibi, ABD'de yeni ilaçların onaylanma süreci öncelikli olarak 1938 tarihli Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu'na tabidir. Kanuna uygun hareket edilmesine yönelik düzenlemeler, "Federal Düzenlemeler Kanunu" (CFR) Başlık 21 altında ayrıntılı bir şekilde açıklanmaktadır. Bu kanunda pek çok konunun yanı sıra yeni araştırma ilaçlarını (21 CFR 312), yeni ilaç başvurularını (21 CFR 314), iyi üretim uygulamalarını (21 CFR 210 ve 211), iyi laboratuvar uygulamalarını (21 CFR 58), insan gönüllülerin korunmasını (21 CFR 50) ve kurumsal inceleme kurullarını (21 CFR 56) kapsayan bölümler bulunmaktadır.

Kurum tarafından çeşitli FDA belgeleri ve kılavuzları yayınlanmıştır. Bu belgelerde çeşitli konularda FDA'nin resmi görüşleri bulunmaktadır. İlaç konusunda yeni bir ilaç başvurusunun tüm bölümlerinin formatına ve içeriğine yönelik kılavuzlar, belirli ilaç sınıflarının klinik değerlendirmelerine, ilaç ana dosyalarının formatı ve içeriğine, çeşitli ilaçların üretim uygulamalarına yönelik öneriler bulunmaktadır. FDA İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezinin (CDER) <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> adresindeki web sitesine girerek beşeri kullanıma yönelik ilaçlarla ilgili kılavuz belgelerin bir listesine ulaşılabilir.

FDA ayrıca faks ve telefon üzerinden "gayriresmi" rehberlik hizmeti de sağlamaktadır. Bu tür iletişimler, kurum tarafından öğüt ya da "öneri" olarak görülmektedir. İlaç firmaları bu öğütleri izlese de bunlar FDA açısından bağlayıcı olmadığından "gayriresmi" olarak nitelendirilmektedirler. Öneri niteliğindeki görüş ise ilaç destekleyicisi, devlet kurumu ya da herhangi bir ilgili tarafın görüş almak amacıyla yazılı olarak ilettiği taleplere FDA Yetkilisi tarafından yazılı olarak verilen yanıtlardır. Öneri (advice) niteliğindeki görüşler FDA açısından bağlayıcıdır. Bir ilaç şirketinin yazılı görüşteki koşulları yerine getirmesi durumunda FDA'nin bu işlevi kabul etmesi ya da onaylaması gerekmektedir.

Gizli olmayan bilgiler, FDA Bilgi Özgürlüğü (FOI) ofislerinden talep edilebilmektedir. İlaç üretim tesislerinde FDA tarafından düzenlenen denetimlerin raporları, belirli bir ürünün en son onaylanan etiketi ve 1975 yılından sonra onaylanan belirli yeni ilaçlar için FDA inceleme yetkilileri tarafından hazırlanan özetlerde bulunan onay gerekçesi özeti (SBA)

gizli olmayan bilgiler arasındadır. Günümüzde SBA yerine İlaç Onay Paketi adı verilen inceleme belgeleri yayınlanmaktadır. Geçmişte bu tür bilgilerin alınabilmesi için FDA Bilgi Özgürlüğü ofislerine yazılı talepte bulunulması gerekirken günümüzde bu bilgilere doğrudan FDA web sitesinden ulaşılabilmektedir.

Örneğin İlaç Onay Paketlerine <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/adresinden> ulaşılabilmektedir.

Bazı FDA belgeleri için halen yazılı onay gerekmektedir. Bu belgelerin listesi ile Bilgi Özgürlüğü sürecine ilişkin ayrıntılı bilgilere FDA'den Kayıt ve Bilgi İsteme Kılavuzundan ve <http://www.fda.gov/cder/foi/index.htm> adresindeki web sitesinden ulaşılabilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç geliştirme ve onay süreci klinik öncesi araştırma, klinik araştırma, düzenleyici kurum incelemesi ve pazarlama sonrası gözetim ya da onay sonrası aşama olmak üzere dört bölüme ayrılmaktadır. Klinik öncesi araştırma döneminde yeni kimyasal etkin madde laboratuvarında ve hayvanlar üzerinde test edilerek biyolojik ve farmakolojik etkinliği, toksikolojisi ve güvenliliği değerlendirilmektedir. Uygun bir farmasötik dozaj formunun geliştirilmesi de bu aşamada gerçekleştirilmektedir. Umud veren sonuçlar elde edilmesi durumunda klinik öncesi ve farmasötik veriler toplanarak FDA'e Yeni İlaç Araştırma Başvurusu (IND) formunda sunulmaktadır. Bu sayede ilaç destekleyicisi, yeni ilacın insan gönüllüler üzerinde test edilmesine başlanması için onay istemektedir. Başvurunun ulaşmasından sonraki 30 gün içerisinde FDA tarafından olumsuz yanıt gelmemesi durumunda destekleyici, insanlar üzerindeki testlere başlayabilmektedir.

İlaç geliştirme sürecinin klinik aşaması genellikle üç klinik araştırma fazından oluşmaktadır. Faz I çalışmalar yalnızca sınırlı sayıdaki sağlıklı gönüllüler üzerinde, ilk kontrollü çalışmalar olan Faz II çalışmalar tedavi edilecek hastalığı taşıyan gönüllüler üzerinde, ilacın güvenliliğini ve etkililiğini daha ayrıntılı bir şekilde tanımlamak amacıyla tasarlanan Faz III çalışmalarda daha çok sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilmektedir.

Klinik araştırma sonuçlarının tatmin edici olması halinde destekleyici varolan tüm farmasötik, klinik öncesi ve klinik verileri Yeni İlaç Başvurusu (NDA) formatında bir araya getirerek FDA'e sunmaktadır. Yeni İlaç Başvurusu çeşitli bilimsel, tıbbi ve teknik bölümlerden gelen FDA çalışanları tarafından dikkatli bir şekilde incelenmektedir. Başvuru onaylanmadan önce, FDA tarafından belirlenen tüm eksikliklerin destekleyici tarafından düzeltilmesi gerekmektedir. Başvurunun onaylanabilmesi için belge incelemelerinin yanı sıra yeni ilaç başvurusunda etkin madde ve bitmiş tıbbi ürün üretimi için belirtilen tesislerin de "onay öncesi denetim" adı verilen FDA denetiminden geçmesi gerekmektedir. Yeni İlaç Başvurusunun onaylanmasından sonra ilaç, reçeteleme yapacak kişiler için pazara sunulmaktadır. Yeni İlaç Başvurusunun etkin olduğu süre boyunca devam eden onaylama sonrası aşamada ürünün stabilitesi, advers reaksiyonları ve diğer ilgili bilgiler konusundaki güncellemelerin destekleyici tarafından dönemsel olarak bildirilmesi gerekmektedir. Ayrıca destekleyici ilacın riskleri ve yararları, optimum kullanımı ve hasta alt toplulukları konusunda ek bilgi sağlamak amacıyla Faz IV klinik araştırmalar da gerçekleştirilebilmektedir.

ZAMAN, MALİYET, BAŞARI ORANI AÇISINDAN İLAÇ GELİŞTİRME

Yeni kimyasal etkin maddenin keşfinden yeni ilaç başvurusu onayına kadarki genel süreçte bazı istatistiklerin dikkate alınması gerekmektedir. Örneğin 1980'lerin sonlarında Amerika Birleşik Devletleri'nde deneysel bir ilacın laboratuvar ortamından pazara sunulmasına kadar geçen sürenin 12 yıl olduğu görülmektedir.⁴ Ancak 1996 yılında yapılan bir inceleme, ilaç geliştirme sürecinin ortalama 15 yıla yükseldiğini göstermiştir.⁵

FDA'in yeni ilaç başvurularını inceleme süreci son derece uzundur. 1990'lı yıllarda yeni bir ilacın incelenme süresi 30-40 ay sürerken⁶ yeni kimyasal etkin maddelerin inceleme süresinin 21,2 ay,⁷ onkoloji ilaçlarının inceleme süresininse ortalama 11 ay olduğu

görülmektedir.⁸ Pek çok başvurunun ilk incelemesinin 12 ay içerisinde tamamlanmasına⁹ ve "öncelikli" ilaçlarda bu sürenin kısalmasına rağmen¹⁰ 1994 yılına kadar yeni ilaç başvurusunun ortalama inceleme süresinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.^{11,12} FDA istatistiklerine göre tüm özgün yeni ilaç başvurularının ortalama inceleme süresi 1995 yılında 16,5 ay, 1996 yılındaysa 15,4 ay şeklindedir. 1995 yılında yeni moleküler etkin maddeler için ortalama inceleme süresi 19,2 ayken 1996 yılında bu süre 17,8 ay olarak değişmiştir. Yeni moleküler etkin maddelerin ortalama inceleme süresiye 1995 yılında 15,9 ay, 1996 yılındaysa 14,3 ay şeklindedir.¹³ FDA istatistiklerine göre¹⁴ öncelikli yeni ilaç başvurularında ortalama inceleme ve onay süresi yaklaşık 6 aya inmiştir. Standart yeni ilaç başvurularındaysa inceleme ve onay süreleri daha uzundur. Bu süre son yıllarda düşmek yerine artış göstermiştir. 1995-1998 yılları arasında FDA, standart yeni ilaç başvurularında ortalama inceleme ve onay sürelerinin sırasıyla 12,3 ve 13,4 ay olarak iyileşme gösterdiğini bildirmiştir. 1999-2005 yılları arasında süreler artış göstermiştir. 2004-2005 yıllarındaysa ortalama inceleme ve onay sürelerinin sırasıyla yaklaşık 16 ay ve 23 ay olduğu belirtilmiştir.

1990 yılında klinik öncesi araştırmada incelenen 4000 bileşenden yalnızca 5 tanesi insanlar üzerinde test aşamasına geçebilmiş;⁴ 1996 yılında bu sayının 5000'de 5 olduğu bildirilmiştir.⁵ İnsanlar üzerinde test edilen bu beş bileşenden yalnızca biri onaylanmaktadır.^{4,5}

Amerika Birleşik Devletleri'nde bir ilacın pazara sunulması için gerekli olan maliyet 1990 yılında 231 milyon dolarken⁴ 1996 yılında bu rakam 500 milyon dolara yükselmiştir.⁵ Yakın dönemde bu maliyetin 897 milyon dolar civarında olduğu tahmin edilmektedir.¹⁵ En az bir mali danışmanın sonuçlarına göre, başarısız olan çalışmaların maliyetleri de hesaba katıldığında bu rakam 1,7 milyar dolara yükselmektedir.¹⁶

Buradan anlaşıldığı üzere Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç geliştirme ve onay süreçleri karmaşıktır, çok uzun sürmektedir, süreç maliyetli olmaktadır ve başarı oranı düşüktür. Bu nedenle, Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç geliştirme çalışmaları gerçekleştirenlerin yeni ilaç başvurularının onaylanabilmesi için süreci anlamaları ve ürünlerini geliştirirken ruhsatlandırma süreçlerini göz önünde bulundurmaları gerekmektedir.

YENİ ARAŞTIRMA İLACI SÜRECİ

Formülasyon çalışmalarının, hayvan toksikoloji verilerinin ve yeni ilaca ilişkin önceki insan deneyimlerinin sonuçları dikkate alan destekleyici, yeni ilacın insanlar üzerinde test edilmeye hazır olduğu kararını verebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, onaylanmamış bir ilacın insanlar üzerinde test edilmesi süreçlerinin başlatılabilmesi için destekleyici tarafından Yeni İlaç Araştırma Başvurusu (IND) yapılması gerekmektedir. Bu başvurunun resmi adı "Yeni İlaç için Araştırma Muafiyeti Bildirimi" şeklindedir. Buradaki "muafiyet" terimi Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu'nda Yeni İlaç Başvurusu kapsamında olmadığı sürece yeni bir ilacın devletlerarası nakliyesinin yapılamayacağı hükmüne istinaden kullanılmaktadır. Bu nedenle IND, Yeni Araştırma İlacı olarak adlandırılan yeni ilacın insanlar üzerinde test edilmek üzere çeşitli klinik araştırma merkezlerine gönderilebilmesi için kanunun bu hükümden muaf tutulması talebi niteliğini taşımaktadır. IND'de ilaca ilişkin bilgiler, yapısı ve formülasyonu, etkin maddenin kaynağı ve sentezi, üretim ve kontrol yöntemleri, hastalarda nasıl kullanılacağı, insanlar üzerinde testlerin başlaması için ilacın makul oranda güvenli olduğunu gösteren klinik öncesi verileri, insanlar üzerindeki çalışmaların ayrıntılı bilgileri (protokol) ve ilaca ilişkin önceki insan deneyimleri bulunmaktadır.

Bu süreçler genellikle birbirini takip etse de uygulamada geliştirme ve onay süreçleri nadiren düzenli bir şekilde işlemektedir. Süreç esnasında geliştirme faaliyetleri sürekli olarak devam etmekte ve paralel bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu aşamalar çakışabilmektedir. Ayrıca sonraki aşamalarda elde edilen bilgiler, destekleyicinin önceki

aşamalara geri dönmesine neden olabilmektedir. Örneğin sonradan elde edilen stabilite verilerine göre formülasyon değiştirilebilmektedir. Faz III çalışmalar esnasında yapılan keşifler nedeniyle ek Faz II, Faz I ve/veya hayvan çalışmaları gerçekleştirilmesi gerekebilir. İnceleme aşamasında FDA tarafından dile getirilen endişeler nedeniyle yeni ilaç başvurusu destekleyicisinin programın önemli bir bölümünü yeniden düzenlemesi ve başvurunun onaylanabilmesi için ek veriler ve bilgiler temin etmesi gerekli olmaktadır. Geliştirme ve onay süreçleri dinamik olsa da genellikle belirtilen düzene göre ilerlememektedir.

IND'nin içeriği, formatı ve çalışmaların yürütülmesine ilişkin düzenlemeler 21 CFR Bölüm 312 (IND düzenlemeleri), Bölüm 50 (insan gönüllülerin korunması), Bölüm 56 (kurumsal inceleme kurulları ya da IRB'ler), Bölüm 210 ve 211 (GMP düzenlemeleri) kapsamında ele alınmaktadır. Ayrıca IND başvuru şablonu (FDA 1571 FORMU) ve araştırmacı beyan formu (FDA 1572 FORMU) da destekleyici ve araştırmacının sahip olması gereken gereklilikler ve sorumluluklar konusunda ek bilgi sağlamaktadır. Bu formlar genellikle 1571 Formu ve 1572 Formu olarak anılmaktadır.

FDA 1571 VE 1572 FORMLARI

Bu belgeler incelendiğinde IND sürecinin önemli unsurları da ortaya çıkmaktadır. Örneğin 1571 Formu 9. maddede ilaç destekleyicisinin FDA'de bulunan diğer IND, NDA, ilaç ana dosyası (EMAD) dahil olmak üzere çeşitli belgelerdeki bilgileri referans gösterebileceği belirtilmektedir. Bu ek belgelerin Yeni Araştırma İlaç Başvurusunu gerçekleştiren destekleyici dışındaki tarafların sorumluluğunda olması durumunda (örneğin EMAD'da şirket dışındaki bir etkin madde tedarikçisine referans verilmesi durumunda), bu belgelere referans verilebilmesi için başvuruya belge sahibinin onay yazısının da eklenmesi gerekmektedir. 1571 Formu 11. Maddede Yeni Araştırma İlaç Başvurusu kapsamında yapılacak sunumların işaretlendiği bir liste bulunmaktadır. Bu madde, Maddede Yeni Araştırma İlaç Başvurusunun teknik güncellemeler ve bilgi güncellemeleriyle yenilenen dinamik bir belge olduğunu göstermektedir. "Yıllık rapor" maddesi, başvurunun en az yılda bir kez güncellenmesi gerektiğini ve klinik programda değişiklik ya da belgelerde gözden geçirme olmasa dahi başvuru geçerli olduğu sürece raporun sunulması gerektiğini göstermektedir.

1571 Formunun ikinci sayfasındaki 12. maddede tamamlanmış bir başvuruya eklenecek bölümler bulunmaktadır. Bu bölümde 7. maddede genellikle "CMC" olarak adlandırılan ve Avrupa dosyalarında "Kalite" bölümüne karşılık gelen "kimya, üretim ve kontrol verileri" bölümü bulunmaktadır. 13. maddede klinik araştırma programının herhangi bir bölümünün sözleşmeli araştırma kuruluşu (CRO) tarafından gerçekleştirilmesi durumunda talep edilen belirli bilgiler bulunmaktadır. 14. ve 15. maddelerde klinik çalışmaların izlenmesinden ve ilacın güvenliliğine yönelik bilgilerin değerlendirilmesinden sorumlu kişilerin isimleri talep edilmektedir. Son olarak, 16-20. maddelerde destekleyiciye ve destekleyici tarafından görevlendirilen iletişim kişisine yönelik bilgiler belirtilmektedir. Destekleyicinin Amerika Birleşik Devletleri dışındaki bir şirket olması durumunda IND'nin ABD'de yaşayan ya da iş yeri bulunan yetkili bir temsilci şirket tarafından imzalanması gerekmektedir.¹⁷

1572 formunda araştırmacılara, yardımcı araştırmacılara, klinik araştırma merkezlerine ve kullanılacak klinik laboratuvarlara ilişkin bilgilerin belirtilmesi gerekmektedir. Formun ikinci sayfasındaki 8. maddede doğrudan destekleyici tarafından sunulmadığı durumlarda klinik protokollere ilişkin bilginin sunulması gerektiği belirtilmektedir. Formun doldurulmasına ilişkin talimatları içeren bölümdeki 5. maddede tamamlanan formun IND'ye eklenebilmesi için destekleyiciye gönderilmesi gerektiği belirtilmektedir. Bu madde önemli bir konunun altını çizmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik programın yürütülmesinden ve çalışmalarda elde edilen verilerden sorumlu olan taraf araştırmacı değil, destekleyicidir. ABD ruhsatlandırma sisteminde klinik araştırmaların sorumluluğunu

alan ve araştırmaları başlatan "kişi" destekleyicidir. Bu tanıma göre ilgili "kişi" bir ilaç şirketi, bir birey, devlet kurumu, akademik kurum ya da farklı bir kurum olabilmektedir. "Araştırmacı" ise yönetimi altında bir gönüllüye ilaç verilen ya da dağıtılan kişi olarak tanımlanmaktadır. Klinik uzman hem destekleyici hem de araştırmacı olabilmektedir. Bu durumda bu kişiye "destekleyici araştırmacı" adı verilmekte ve Destekleyici Araştırmacı IND dokümanını sunması gerekmektedir. Destekleyici araştırmacı klinik araştırmaların başlatılmasından ve yürütülmesinden sorumludur. Ayrıca hem destekleyici hem de araştırmacı için geçerli olan düzenleyici gerekliliklere ve sorumluluklara tabidir.

1571 Formunda ve Yeni İlaç Araştırma Başvuruları düzenlemelerinde (21 CFR 312) belirtildiği üzere başvurunun altında imzası bulunan destekleyici çeşitli taahhütleri kabul etmiş sayılmaktadır. Bu taahhütler arasında FDA, IND'yi aldıktan 30 gün sonrasına kadar klinik araştırmaların başlatılmaması; FDA tarafından beklemeye alınan klinik çalışmaların başlatılmaması ya da devam ettirilmemesi, tüm çalışmaların başlangıçta ve sürekli olarak kurumsal inceleme kurulu (IRB) tarafından incelenmesi ve araştırmanın geçerli tüm düzenleyici gerekliliklere uygun yürütülmesi bulunmaktadır.

IND kapsamında destekleyici aşağıdaki sorumlulukları taşımaktadır:

- Nitelikli araştırmacıların seçilmesi,
- Araştırmanın düzgün bir şekilde yürütülmesi için araştırmacıya uygun bilgilerin temin edilmesi,
- Araştırmaların uygun bir şekilde izlenmesinin sağlanması,
- Araştırmaların genel araştırma planına ve belirli protokollere uygun bir şekilde yürütülmesinin sağlanması,
- Araştırmalara yönelik etkili bir IND sürdürülmesi,
- İlaçla bağlantılı anlamlı yeni advers etkiler ve riskler konusunda FDA'in ve araştırmacıların derhal bilgilendirilmesinin sağlanması.

Bu taahhütler ve sorumluluklar, IND'den, klinik araştırma programının yürütülmesinden ve sonuçların kalitesinden sorumlu kişinin destekleyici olduğunu pekiştirmektedir.

IND düzenlemelerinde ve 1572 Formunda belirtildiği gibi, araştırmacının da çeşitli koşulları kabul etmesi gerekmektedir. 1572 Formunu imzalayan araştırmacı aşağıdakileri taahhüt etmiş bulunur:

- Çalışmanın protokole uygun bir şekilde yürütülmesi,
- Gönüllülerin güvenliğini, haklarını ya da sağlığını korumak için gerekli olan durumlar dışında protokoldeki değişikliklerin destekleyici bilgilendirildikten sonra yapılması,
- Araştırmaların bizzat yürütülmesi ya da denetlenmesi,
- Hastaların bilgilendirilmesi ve ilacın araştırma amacına yönelik olduğunun denetlenmesi,
- Bilgilendirilmiş olura (21 CFR 50) ve IRB onayına (21 CFR 56) yönelik düzenlemelere uygun hareket edilmesinin sağlanması,
- Advers reaksiyonların destekleyiciye bildirilmesi,
- İlaç riskleri ve yan etkileri dahil olmak üzere araştırmacı broşürünün okunması ve anlaşılması,
- Araştırmanın yürütülmesine yardımcı olan diğer herkesin geçerli taahhütler konusunda bilgilendirilmesinin sağlanması,
- Yeterli ve doğru kayıtlar tutulması, bunların denetime açık olması,
- Araştırma başında ve araştırma süresince yapılacak incelemelerden sorumlu bir IRB olmasının sağlanması,
- Araştırma faaliyetlerindeki değişikliklerin ve gönüllülere ya da diğer herkese yönelik beklenmedik sorunların veya risklerin derhal IRB'ye bildirilmesi,
- Gönüllülere yönelik zararın derhal ortadan kaldırılması amacıyla gerçeleştirilenler dışındaki her türlü değişikliğin IRB bilgilendirildikten sonra yapılması,

- Klinik araştırmacıya yönelik diğer tüm yükümlölüklerin kabul edilmesi ve bunlara uygun hareket edilmesi (21 CFR 312'de belirtildiği şekilde).

Araştırmanın imzalanana araştırmacı beyanı (1572 Formu) ile araştırma planına ve geçerli düzenlemelere uygun bir şekilde yürütölmesinden, araştırmacının sorumluluğundaki gönüllülerin haklarının, güvenliliklerinin ve sağlıklarının korunmasından, araştırma ilacının kontrol edilmesinden ve insan gönüllülerin her birinden bilgilendirilmiş olur alınmasından araştırmacı sorumludur.

YENİ İLAÇ ARAŞTIRMA BAŞVURUSUNDA İDARİ YÖNLER

FDA'e ulaşan Yeni İlaç Araştırma Başvuruları öncelikle başvurunun eksiksizliğinin değerlendirilmesi amacıyla idari incelemeye alınmaktadır. IND'nin alındığı tarih itibarıyla 30 günlük inceleme süreci başlamaktadır. IND düzenlemelerine göre, FDA tarafından destekleyiciye aksi belirtilmediği takdirde, Yeni İlaç Araştırma Başvurunun FDA tarafından teslim alınmasından 30 gün sonra klinik araştırmalar başlatılabilmektedir. Başvurunun FDA'e ulaşmasından sonraki bu 30 günlük süre, IND'nin geçerlilik kazandığı resmi tarih olarak kabul edilmektedir. Bu yasal gereklilik nedeniyle, başlangıç döneminde Yeni İlaç Araştırma Başvurularına FDA tarafından yüksek öncelik verilmektedir. Başvuru için bir inceleme ekibi görevlendirilmektedir. İnceleme ekibinde genellikle ekip lideri olan bir tıbbi uzman, GMP'lerin ve başvuruda listelenen tedarikçilerin kalitesinin incelenmesinden sorumlu bir kimyager, klinik öncesi programın yeterliliğini değerlendiren bir farmakolog/toksikolog, istatistik planını, gücünü, hasta sayılarını inceleyen bir istatistik uzmanı ve FDA ile destekleyici arasında iletişim kurulmasını sağlayan bir Proje Yöneticisi (eski adıyla Tüketici Güvenliği Görevlisi) bulunmaktadır. IND resmi olarak onaylanmamaktadır. Başvurunun FDA'de büyük bir endişe uyandırmaması halinde 30 günlük süre dolduktan sonra klinik araştırma başlatılabılır. FDA genellikle önemsiz endişeleri destekleyiciye telefonla ya da faksla bildirmektedir. Ancak önemli sorunlar tespit edilmesi durumunda telefon ve faksla iletişimin ardından FDA tarafından resmi bildirimler yazılmakta ve destekleyiciden yazılı yanıt istenmektedir. Çalışma gönüllülerinin güvenliliğini ve sağlığını ilgilendiren endişeler söz konusu olduğunda FDA, başvuruyu beklemeye alabilmektedir. Bu durumda destekleyici klinik araştırmayı başlatamaz ya da çalışmaya devam edemez. FDA, klinik araştırmanın başlaması ya da devam etmesi için destekleyici tarafından düzeltilmesi gereken unsurları yazılı olarak bildirmektedir.

Klinik programın herhangi bir zamanında destekleyici, IND'yi geri çekebilmede ve gelecekte tekrar başvurabilmektedir. Başvurunun geri çekilmesi durumunda destekleyicinin tüm araştırmacıları bilgilendirmesi, çalışmaların tamamlanması ya da durdurulması, tüm klinik araştırma tedariklerinin imha edilmesi ya da destekleyiciye iade edilmesi gerekmektedir. IND'nin güvenlilik nedeniyle geri çekilmesi durumunda FDA, araştırmacılar ve IRB'ye geri çekme nedenlerini bildirmeli ve uyarıda bulunmalıdır. FDA de belirli koşullar altında IND'yi sonlandırabilmektedir. Bunlar arasında başvuruda ciddi eksiklikler, araştırmaların kötü bir şekilde gerçekleştirilmesi, gönüllülerin ciddi riskler altında olması, destekleyici tarafından yetersiz bilgi ya da araştırılan ürünün destekleyici tarafından tanıtımının yapılmaması bulunmaktadır.

YENİ İLAÇ ARAŞTIRMA BAŞVURULARINDA FDA'İN ODAKLANDIĞI NOKTALAR

IND sürecinin başında ve süreç boyunca FDA'in odaklandığı başlıca noktalar insan gönüllülerin güvenliliği ve haklarıdır. FDA, insan gönüllülerin makul olmayan risklere maruz kalmamasını sağlamaya çalışmaktadır. Bu bağlamda, klinik öncesi programın yeterliliğinin incelenmesi önemli bir unsurdur. FDA, çalışmaların IRB tarafından onaylandığına yönelik kanıt görmek istemektedir. Ayrıca araştırmacıların geçmiş bilgileri

ve çalışmaları da incelenmektedir. Araştırmacı broşürü dikkatli bir şekilde ele alınarak riskler ve yararlar arasında "adil bir denge" olup olmadığı açısından değerlendirilmekte ve araştırmacıya eksiksiz bilimsel veri sağlama konusundaki yeterliliği incelenmektedir.

FDA güvenlilik endişelerinin yanı sıra, özellikle de klinik geliştirme programının ilerleyen dönemlerinde, çalışmaların bilimsel kalitesini de ele almaktadır. Çalışmaların klinik açıdan anlamlı sonuçlar verip vermeyeceği, verilerin araştırma ilacının güvenliliğinin ve etkililiğinin belirlenmesini sağlayıp sağlamayacağı konularında yorumlarda bulunmaktadır.

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR

IND sürecinde bilgilendirilmiş olur son derece önemli bir kavramdır. Geçerli bir bilgilendirilmiş olur oluşturulabilmesi için pek çok unsura gerek duyulmaktadır. Çalışmanın niteliği, koşulları, olası riskleri ve yararları konusunda gönüllüye eksiksiz bilgi verilmelidir. Gönüllünün bu bilgileri anlaması gerektiğinden, gönüllünün anlama kapasitesi araştırmacı tarafından dikkate alınmalı, tüm teknik terimler için tanımlar ve açıklamalar sunulmalı, karar vermesi için hastaya yeterli zaman verilmelidir. Hastanın çalışmaya katılımı gönüllülük esasına dayalı olmalıdır. Araştırmacı ya da herhangi bir dış etken tarafından zorlamaya maruz kalmamalıdır. Ayrıca bilgilendirilmiş olur sürecinin karşılıklı etkilerin içinde ve sürekli olması gerekmektedir. Klinik araştırmalar sırasında yeni bilgiler elde edildikçe bilgilendirilmiş olurlar da revize edilmeli, güncellenen içerikler için gönüllünün oluru alınmalıdır. Bilgilendirilmiş olur kanıtı olarak IRB tarafından incelenen ve onaylanan, gönüllü ya da gönüllünün formu imzalamadığı durumlarda (örneğin çocuklar ve kısıtlamaları olan hastalar söz konusu olduğunda) vekili tarafından imzalanan bilgilendirilmiş olur formu sunulmaktadır. Destekleyici, klinik araştırma merkezi ziyaretleri sırasında izleyici tarafından tamamlanan bilgilendirilmiş olur formlarının incelenmesini ve formların geçerli olmasını sağlamakla yükümlüdür.

KLİNİK GELİŞTİRME AŞAMALARI

Klinik ilaç geliştirme süreci genellikle birbirinden farklı ancak sık sık kesişen klinik araştırma fazlarını içermektedir. Faz I çalışmalarda sınırlı sayıda (yaklaşık 20 ila 80) sağlıklı gönüllü bulunmaktadır. Bu çalışmaların öncelikli amacı ilaç güvenliliği ve dozaj aralığının değerlendirilmesi, aynı zamanda ilacın emilimi, dağılımı, metabolizasyonu ve atılımını incelemektir. Faz II klinik araştırmalar genellikle ilaçla tedavi edilen hastalığı taşıyan gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen ilk çalışmalardır. Faz I çalışmalara kıyasla daha fazla gönüllü içerirler (genellikle birkaç yüz gönüllü bulunmaktadır). Bunlar ilk kontrollü çalışmalardır ve öncelikli olarak ilacın etkililiğini ve ortak advers olayları değerlendirmek amacıyla tasarlanmışlardır.

Faz III çalışmalarda hastalığı taşıyan çok daha fazla sayıda gönüllü bulunmaktadır (birkaç yüz ila birkaç bin gönüllü). İlacın etkililiğini ve güvenliliğini daha ayrıntılı incelemek üzere kontrollü ve kontrolsüz araştırmaları içermektedirler.

YENİ İLAÇ ARAŞTIRMA BAŞVURUSUNUN GÜNCELLENMESİ

ABD düzenlemelerinde klinik geliştirme sürecindeki keşiflerle ilgili değişikliklerin yapılabilmesi için güncelleme ve bildirim gereklilikleri bulunmaktadır. Bu sayede IND'nin yeni güvenlilik verileri ve bilimsel bilgilerle revize edilmesi, klinik planda ilgili değişikliklerin yapılabilmesi sağlanmaktadır. Yeni protokoller ya da mevcut protokoldeki önemli değişiklikler için IND değişikliği yapılması gerekmektedir. Bunlar arasında Faz I çalışmalarda güvenliliği etkileyen değişiklikler ile Faz II ve Faz III çalışmalarda güvenliliği, araştırma kapsamını ya da çalışmanın bilimsel kalitesini önemli bir şekilde etkileyen değişiklikler bulunmaktadır. Bu revizyonların hem FDA'ye hem de IRB'ye sunulması gerekmektedir. Gönüllülere yönelik tehlikelerin hızla ortadan kaldırılması için

yapılan protokol değişiklikleri derhal uygulanabilmekte, ardından IRB ve FDA'e bildirim yapılması gerekmektedir. Yeni toksikolojik, kimyasal ve diğer teknik bilgilerin IND'ye eklenebilmesi ya da araştırmanın devam etmeyeceğinin bildirilmesi için de IND değişikliği sunulması gerekmektedir.

Belirli advers olaylara ilişkin bildirimler, destekleyici tarafından IND güvenlilik raporunda sunulmalıdır. Advers etkilerin ciddi ya da beklenmedik (araştırmacı broşüründe niteliklerinin, şiddetinin ya da sıklığının belirtilmemesi gibi) olması ve deneyimin ilaç nedeniyle ortaya çıkmış olması olasılığı durumunda bildirim yapılmalıdır. Hem şiddetli hem de beklenmedik olan reaksiyonların ortaya çıkması ya da laboratuvar hayvanları üzerindeki testlerde insan gönüllüler için önemli bir risk olduğunun görülmesi durumunda (mutajenite, teratojenite ya da karsinojenite bildirimleri dahil), bu bilginin destekleyiciye ulaşmasından sonraki 15 iş günü içinde yazılı bir raporun FDA'e iletilmesi gerekmektedir. Beklenmeyen ölümcül ya da yaşamı tehdit edici durumlarda destekleyicinin ilgili reaksiyonu telefon ya da faksla FDA'e mümkün olan en kısa sürede bildirmesi, ayrıca bu bilginin alınmasından sonra en geç yedi gün içinde yazılı bir rapor sunulması gerekmektedir. ABD düzenlemelerine göre bu raporun sunulması, destekleyicinin reaksiyon ile ilaç arasında nedensel bir ilişki olduğu sonucuna vardığını göstermemektedir.

IND'nin en azından yıllık olarak, orijinal IND başvurusunun yürürlüğe girdiği tarihin yıldönümünden sonraki 60 gün içinde güncellenmesi gerekmektedir.

IND yıllık raporunda çalışmaya özgü bilgiler, bir önceki yılda en sık görülen ve ciddi advers ilaç olaylarının özeti, güvenlilik raporlarının özeti, ölen gönüllüler ve ölüm nedenleri, advers olaylara bağlı olarak çalışmayı bırakan gönüllüler, ilaç aksiyonlarına ilişkin edinilen bilgiler, tamamlanan ya da devam eden klinik öncesi çalışmalar, önemli üretim değişiklikleri ya da mikrobiyolojik değişiklikler, bir sonraki yıl için genel araştırma planı, araştırmacı broşüründe yapılan revizyonlar, daha önce bildirilmeyen önemli protokol revizyonları, önemli ABD dışı pazarlama olayları (onaylar, geri çekilmeler vb.), istendiği takdirde her türlü önemli işlev bulunmaktadır. Yıllık raporun başlıca amacı FDA'ı bilgilendirmektir. Ayrıca destekleyicinin klinik programdaki gelişmeleri takip etmesini gerektirmektedir.

Daha önce açıklanan klinik araştırma fazları ve genel olarak IND düzenlemeleri, klinik ilaç geliştirme sürecinin genel özeti olarak görülmektedir. İlk IND başvurusu genel olarak araştırma planına ve çalışmalara özel protokollere odaklanmaktadır. IND yeni ya da gözden geçirilen protokollerle güncellendikçe bunların makul ve bilimsel bir şekilde önceki başvurulara eklenmesi gerekmektedir. IND için sunulan yıllık raporlar, çalışma durumlarına ilişkin güncellemeleri ve bir sonraki yılın genel araştırma planına yönelik güncellemeleri içermelidir. Klinik ilaç gelişim sürecindeki mantıklı ve bilimsel ilerleme, FDA tarafından talep edilen bir durumdur. Daha önce FDA yetkilisi olarak görev alan Kessler, ilk çalışmalarda gönüllülerin güvenliliğine ve haklarına, sonraki çalışmalarda da bilimsel niteliklere odaklanılmasının "bilimsel yaratıcılıkta düzenleyici kurumlara bağlı gecikmeleri azalttığını" kabul etmiştir çünkü pek çok çalışma, NDA aşamasına ulaşamamaktadır.¹⁸

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA GÖNÜLLÜ SAYISI

Daha önce açıklanan klinik araştırma fazlarındaki hasta sayıları, tüm klinik tıbbi ürünlerde dikkate alınacak kesin gereklilikler değildir, yalnızca karşılaştırma amacıyla verilmiş rakamlardır. Klinik programların yürütülmesi için gerekli olan maliyet düşünüldüğünde, güvenliliğin ve etkililiğin gösterilmesi için kaç hastanın gerekli olduğu destekleyici tarafından dikkate alınması gereken önemli bir konudur. IND düzenlemelerindeki genel prensipleri klinik ilaç geliştirme çalışmalarının "ana hatları" olarak değerlendirdiğimizde, hasta sayısının belirlenmesinde kilit unsurun sabit bir sayı değil, her aşamada oluşturulan veriler olduğu görülmektedir. Dr. Kessler konuyla ilgili olarak şu yorumda bulunmuştur: "Bir sonraki faza geçiş kararı verilirken önemli olan, üzerinde test yapılan gönüllü

sayısından ziyade her fazda elde edilen bulgulardır. Fazlar arasında net bir ayrım bulunmamaktadır. Aslında fazlar, ilerleme kaydedildikçe hem çalışma türü hem de test edilen topluluğun heterojenitesi açısından genişleyen bir klinik araştırma sürecini temsil etmektedir."¹⁸

Pratik açıdan bakıldığında, hasta sayısı belirlenirken nitelikli bir istatistik uzmanının yardımı gerekmektedir. Destekleyici, istatistiksel unsurların ve yöntemlerin tüm protokollerin ve genel olarak klinik planın bir parçası olduğunu, FDA istatistik uzmanlarının klinik planı istatistik çerçevesinden inceleyeceğini göz önünde bulundurmalıdır.

UYGUN VE İYİ KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

Klinik geliştirme programının öncelikli hedefi, yeni ilacın ruhsat onayını destekleyecek veriler üretmektir. Klinik çalışmalar, ilacın etkilerini hastalığın seyrindeki kendiliğinden değişiklikler, plasebo etkisi, yanlılık gibi diğer etkilerden ayıracak bir şekilde tasarlanmalıdır. Bu hedeflere uygun bir şekilde tasarlanan çalışmalar "uygun ve iyi kontrollü çalışmalar" olarak adlandırılmaktadır. Uygun ve iyi kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni ilaç onayı alınması için yasal gereklilik olan güvenilirlik ve etkililik kanıtlarının elde edilmesinin temelini oluşturmaktadır. Klinik geliştirme programlarındaki büyük çalışmaların uygun ve iyi kontrollü olması gerekmektedir. Ayrıca bu çalışmalardan elde edilen bilgiler FDA'ye iletilirken çalışmaların tasarımı, yürütülmesi ve analizi açısından uygun ve iyi kontrollü olduklarının çok net bir şekilde belirtilmesi gerekmektedir. Büyük çalışmaların uygun ve iyi kontrollü çalışma tanımına uyup uymadığını değerlendirirken FDA'in göz önünde bulundurduğu belirli unsurlar vardır.

1. Amaç ve analiz yöntemi konusunda net bir beyan bulunmalıdır. Protokolde neyin planlandığı açıklanmalı, raporda neyin yapıldığı, kullanılan yöntemler ve yöntemlerin nasıl seçildiği belirtilmelidir.
2. Çalışma tasarımı geçerli bir karşılaştırma olanağı sunmalıdır. Tedavi süresi, zamanlama (paralel, çapraz geçişli vb.) ve örnek büyüklüğünün belirlenmesi açısından çalışma tasarımı net bir şekilde açıklanmalıdır. İlaç etkisinin niceliksel değerlendirmesine olanak sağlamak amacıyla olası olduğunda kontrol ile karşılaştırma yapılmalıdır.
3. Gönüllü atama yönteminde gönüllülerin tedavi edilen hastalığı taşıması ya da profilaksi çalışması yapıldığı durumlarda duyarlılığın ya da maruziyetin olması sağlanmalıdır.
4. Gönüllülerin tedavi ve kontrol gruplarına atanması esnasında yaş, cinsiyet, hastalığın şiddeti, eşzamanlı tedavi gibi değişkenler açısından karşılaştırılabilirlik olması sağlanmalıdır.
5. Araştırmacı, hasta, veri analiz uzmanları gibi kişilerin yanlılığının en aza indirilmesi için körleme ya da başka yöntemler kullanılmalıdır.
6. Çalışmada iyi tanımlanmış değerlendirme yöntemleri yer almalıdır. Ölçülen değişkenler, gözlem yöntemleri ve gönüllü yanıtlarının değerlendirilmesine ilişkin kriterlerin özellikleri belirtilmelidir.
7. İlaç etkilerini değerlendirmek için yeterli analiz yapılmalıdır. Sonuçların ve sonuçların analiz edilmesinde kullanılan analitik yöntemlerin bildirilmesinin yanı sıra testlerin ve kontrol gruplarının karşılaştırılabilirliği konusunda da bir değerlendirme yapılmalıdır.

DESTEKLEYİCİ VE FDA ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLER

Klinik ilaç geliştirme çalışmalarında IND destekleyici ve FDA arasındaki etkileşimler gittikçe artmaktadır. Tüm ilaçlar ya da başvurular için gerekli olmasa da düzenlemeler kapsamında IND süresince toplantılar düzenlenebilmektedir. Toplantı talebi genellikle destekleyici tarafından yapılmakta, ardından destekleyici ve FDA her iki taraf için de uygun bir zaman ve gündem belirlenmektedir. IND sunumundan önce FDA ile toplantı yapmak

genellikle destekleyiciler açısından yararlı olmaktadır. IND öncesi toplantılarda araştırma ürünü FDA'e tanıtılmaktadır. Bu toplantılar bazen FDA inceleme görevlileriyle destekleyici şirket görevlilerinin ilk kez bir araya geldiği toplantı da olabilir. Bu toplantılarda destekleyici yeni ilaca, planlanan klinik programa, ürün gerekçesine, formülasyonuna, üretim ve kontrollere, klinik öncesi program sonuçlarına, önerilen klinik plana, varsa kontrollere ve gerekli ek bilgilere yönelik bilgileri içeren bir toplantı öncesi sunumu hazırlamaktadır. Toplantıda FDA'in toplantı öncesi bilgiler konusunda yorumda ve yönlendirmede bulunması, ayrıca IND'nin kabul edilebilir olması için destekleyici tarafından yapılması gerekenleri belirtmesi beklenmektedir.

Düzenlemeler kapsamında "faz I sonu toplantısı" da gerçekleştirilebilmektedir. Bu toplantılar genellikle son derece kısıtlayıcı ya da yaşamı tehdit edici hastalıklara yönelik tedavilerin hızlandırılmış inceleme prosedürleri kapsamında sunulan ilaçlara yöneliktir. Bu tür toplantıların öncelikli amacı, Faz II çalışmaların tasarımı konusunda fikir birliği sağlamaktır. Hızlandırılmış inceleme prosedürleri bu bölümde ele alınmayacaktır. Konuyla ilgili ayrıntılı bilgiler 21 CFR 312, E alt bölümünde bulunmaktadır.

İlaç destekleyicileri genellikle "Faz II sonu toplantısı" talep etmektedir. Bu toplantılar Faz III çalışmalara devam etmenin güvenli olup olmadığının belirlenmesine odaklanmaktadır. Ayrıca önerilen Faz III planına ve protokollerine yönelik bir değerlendirmeyi de içermektedir. Ayrıca bu toplantılar, yeni ilaç başvurusunun desteklenmesi için gerekli olacak ek bilgilerin belirlenmesi imkanı da sağlamaktadır. Toplantı öncesinde destekleyici, FDA'e Faz I ve Faz II çalışmaların, önerilen Faz III protokollerinin, ek klinik dışı çalışma planlarının ve varsa geçici etiket taslağının özetlerini sunmaktadır.

İlaç geliştirme sürecinin kritik adımlarından biri de "NDA öncesi toplantıdır". Bu toplantı, Faz III çalışmaların tamamlanmasından sonra ya da tamamlanmasından hemen önce gerçekleştirilmektedir. Çözülmeyen her türlü büyük sorunun ele alınmasını, büyük "uygun ve iyi kontrollü" çalışmaların belirlenmesini, NDA'de sunulması gereken genel bilgilerin belirlenmesini sağlamaktadır. İstatistiksel analizler, verilerin sunumu ve formatı da ele alınmaktadır. Toplantı öncesi sunumlarda tüm klinik çalışmaların özeti, önerilen NDA sunum formatları ve ele alınacak belirli konuların belirtilmesi gerekmektedir. Bu aşamada destekleyici, FDA'in NDA'de ne görmek istediğini, FDA de başvuruyu aldıklarında ne göreceğini bilmelidir. Teorik olarak, ilaç geliştirme çalışmaları esnasında programın önceki fazlarında FDA ve destekleyici arasında devam eden bir etkileşim gerçekleştirildiğinde, bu aşamada gecikmeye ya da NDA'nin kurum tarafından reddedilmesine neden olacak "sürpriz" sayısı çok az olacaktır.

İlaç geliştirme, inceleme ve onay süreçlerinde FDA ve destekleyici arasında yapılacak toplantıların öneminin anlaşılması için FDA İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CDER) tarafından bir kılavuz yayınlanmıştır.¹⁹ Bu kılavuzda çeşitli resmi toplantılara örnekler verilmekte, tüm toplantılarda izlenecek politika ve süreçler açıklanmaktadır. Toplantı istekleri için CDER tarafından kabul edilen süreçler, toplantının planının yapılması ve zamanının belirlenmesi, toplantı öncesi bilgi paketinde bulunması gereken bilgiler, toplantının gerçekleştirilmesi, belgelenmesi ve anlaşmazlıkların çözümüne yönelik bilgiler içermektedir.

YENİ İLAÇ ONAYLAMA SÜRECİ

Klinik geliştirme programının ilerleyen aşamalarında destekleyicinin klinik çalışmalarda elde edilen verilerin yeni ilacın güvenliliğini ve etkililiğini gösterip göstermediğine karar vermesi gerekmektedir. Bu süreçte FDA ile etkileşim ile gerçekleştirilmişse destekleyici, programın belirli bir aşamasında verilerin yeterliliği konusunda FDA'in geri bildirimlerini almış olacaktır ve bu geri bildirimler, verilecek kararı önemli şekilde etkileyecektir. Güvenlilik ve etkililiğe yönelik yeterli kanıt olduğunu düşündüğü durumlarda destekleyici,

Yeni İlaç Başvurusunu (NDA) sunmaktadır. Bu başvuruda tıbbi ürünün yapısı, üretim ve kontrol yöntemleri, bitmiş tıbbi ürünün stabilitesi, ilacın önerilen etiketinde yer aldığı şekilde amaçlanan kullanım ve ilacın kullanım koşulları, klinik öncesi çalışma sonuçları, klinik çalışma sonuçları ve verilerin istatistiksel analizi dahil olmak üzere ilacın tüm özelliklerine ilişkin ayrıntılı bilgiler yer almalıdır.

NDA genellikle standart bir yol izlemektedir. NDA tıp uzmanı (genellikle bir hekim), farmakolog, kimyacı, istatistik uzmanı ve diğer gerekli personelden oluşan bir FDA ekibi tarafından incelenmektedir. Önemli NDA'ler ve bilimsel açıdan karmaşık olan başvurular için inceleme esnasında FDA dışından bir danışma komitesinin görüşüne başvurulabilmektedir. İnceleme esnasında FDA tarafından tespit edilen eksikliklerin destekleyici tarafından tamamlanması gerekmektedir. Son aşamada FDA tarafından destekleyiciye NDA'in onaylandığını, onaylanabilir olduğunu ya da onaylanamaz olduğunu bildiren bir "faaliyet mektubu" iletilmektedir. Onaylanabilir ya da onaylanamaz mektuplar iletildiğinde, NDA'in onaylanabilmesi için destekleyici tarafından ek faaliyetlerin yapılması gerekmektedir.

NDA sürecine ilişkin bilgi ve rehberlik sağlayacak pek çok kaynak bulunmaktadır. FDA 356h Formu olarak bilinen NDA başvuru şablonunda NDA'in genel içeriği gösterilmektedir. NDA'leri ele alan FDA düzenlemeleri Federal Düzenlemeler Kanunu Başlık 21, Bölüm 314 (21 CFR 314 olarak anılmaktadır) altında bulunmaktadır. Ayrıca NDA'in tüm bölümlerinin formatı ve içeriğine yönelik bilgiler sağlayan FDA kılavuz belgeleri bulunmaktadır.

YENİ İLAÇ BAŞVURUSU İÇERİĞİ VE FORMATI

FDA 356h Formu olarak bilinen NDA başvuru şablonunun incelenmesi, başvuru yapmak isteyen kişilere önemli bilgiler sunabilir. IND 1571 Formunda olduğu gibi NDA başvuru şablonunda da NDA'de referansta bulunulan ve FDA'de dosyası olan tüm belgelerin belirtilmesi gerekmektedir. Destekleyicide bulunmayan belgeyle söz konusu olduğunda, NDA incelemesi esnasında ilgili bilgilerin FDA tarafından referans alınabilmesi için belge sahibinden alınan izin de NDA'ye eklenmesi gerekmektedir. 356h Formunun ikinci sayfasında, başvuru içerikleri bölümünde NDA'ye eklenmesi gereken bölümler bulunmaktadır. Bu bölümlerin içeriğine ve formatına yönelik ayrıntılı bilgiler, her maddeden sonra belirtilen NDA düzenlemesinde bulunmaktadır. FDA kılavuz belgeleri de düzenlemelere ek olarak içerik ve format konusunda bilgi vermektedir.

Son yıllarda yürürlüğe giren²⁰ ve 356h Formunun Mali Bilgiler bölümünde yansıtılan bir uygulama kapsamında klinik araştırmacıların mali açıklama yapmaları gerekmektedir. Çalışmaların tasarımı ya da yürütülmesi esnasında yanlılığın en aza indirilmediğinin düşünülmesi veya klinik araştırmacının mali çıkarlarının çalışma sonucunu etkileyecek bir yanlılık kaynağı olduğunu düşünmesi durumunda FDA, klinik araştırmaların geçersiz olduğuna karar verebilmektedir. Ayrıca başvurusu kısmen klinik verilere dayalı olan bir başvuru sahibinin ilgili çalışmaların destekleyicileri ve araştırmacıları arasındaki belirli mali anlaşmaları ve ilgili çalışmalarda klinik araştırmacıların ya da destekleyicilerin kullanılan ilaca yönelik belirli çıkarlarının açıklanmasını gerekli kılan düzenlemeler yürürlüğe konmuştur.²⁰

FDA bu bilgileri kullanarak verilerin güvenilirliğini değerlendirmektedir. Başvuru sahipleri araştırmacıların finansal çıkarı olmadığını belgelemek ya da mali çıkarları açıklamak zorundadır. Bu belgelerin ve/veya açıklamaların NDA'de bulunmaması ya da gerekli bilginin elde edilmesinin olası olduğunun belirtilmemesi durumunda FDA, NDA'in incelenmesini reddedebilmektedir.²¹ Uygun mali bilgilerin elde edilebilmesi ve destekleyici tarafından klinik uzmanların mali çıkarlarının erken bir dönemde değerlendirilebilmesi için şirketler, yeni bir araştırmacının değerlendirildiği durumlarda araştırma hazırlıklarının bir parçası olarak mali açıklama bilgilerini almaktadır.

Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu'nun hükümleri²² ilaç şirketlerinin bu kanunun ilaç gelişimi ya da onayıyla ilgili bölümlerini ihlal eden kişilerin hizmetlerinden faydalanılmasını yasaklamıştır. Bu kişiler için "yasaklı" kişiler terimi kullanılmaktadır. 356h Formunda bu yasayla ilgili olarak "yasaklı kişi beyanı" maddesi bulunmaktadır. Destekleyicinin "yasaklı kişi beyanı" adı verilen yazılı bir beyanda ilaç şirketinin sunulan NDA'da yasanın ilgili bölümü kapsamında yasaklı olduğu belirtilen bir kişinin hizmetlerinden faydalanmadığını ve faydalanmayacağını belirtmesi gerekmektedir.

356h Formu başvurusu imzaladığında destekleyicinin hangi taahhütleri kabul ettiğini belirtmektedir. Bunlar arasında güncellenen güvenilirlik verilerinin uygun programa göre sunulması, GMP'ler, etiketler, reçeteli ilaç reklamları, NDA revizyonları, bildirimler, yerel, eyalete özgü ve federal çevre kanunları dahil olmak üzere onaylanan NDA'lerin tabi olduğu tüm kanunlara ve düzenlemelere uygun hareket edilmesi bulunmaktadır. Son olarak başvurunun, destekleyicinin sorumlu görevlisi tarafından imzalanması gerekmektedir. IND'lerde olduğu gibi, ABD dışı bir destekleyici olması durumunda başvurunun ABD'de yaşayan ya da iş yeri bulunan yetkili bir temsilci şirket tarafından imzalanması gerekmektedir.²³

Amerika Birleşik Devletleri, Uluslararası Uyum Konferansının (ICH) etkin bir katılımcısıdır. Bu sürecin üç katılımcı bölge (Japonya, Avrupa ve ABD) açısından olumlu sonuçlarından biri, beşeri tıbbi ürünlerin ruhsatına yönelik sunum dosyalarının hazırlanmasının uyumlaştırılması olmuştur. Kabul edilen format Ortak Teknik Doküman (CTD) olarak adlandırılmaktadır. FDA'e sunulan NDA'lerin CTD formatında olması istenmektedir. Başvuru sahiplerine yardımcı olunması amacıyla CTD'nin hem genel organizasyonu hem de modül olarak adlandırılan önemli bölümlerinin düzenlenmesine ilişkin çeşitli ICH kılavuz dokümanları hazırlanmıştır.

Ayrıca FDA, NDA'leri elektronik formatta da kabul ettiğinden, elektronik CTD özelliklerine ve talimatlarına ilişkin özel bir kılavuz bulunmaktadır.²⁴ CTD özellikle uyumlaştırma amacı taşımaktadır. Başvuru sahiplerinin genel CTD kurallarına uygun hareket etmesi beklenmektedir. Bununla birlikte, teknik bölümlerin sağlık otoritelerindeki inceleme uzmanları tarafından en iyi şekilde anlaşılması amacıyla bazı format düzenlemeleri yapılabilmektedir.²⁵

NDA içeriği, CTD formatında beş ayrı modülde sunulmaktadır. Modül 1'de dosyanın sunulduğu bölgeye özel idari bilgiler ve reçeteleme bilgileri bulunmaktadır. Modül 2'de diğer üç modülde ele alınan teknik disiplinlerin özeti, Giriş, Genel Kalite Özeti, Klinik Dışı Genel Bakış, Klinik Genel Bakış, Klinik Dışı Yazılı ve Çizelgeli Özet ve Klinik Özet bölümler bulunmaktadır. Bu özetlerde CTD'nin Kalite, Etkililik ve Güvenlilik bölümlerinin özeti bulunduğundan, ilgili özetlerin hazırlanmasına ilişkin bir kılavuz da bulunmaktadır.²⁶

Özet bölümü NDA açısından kritik önem taşımaktadır. Bu bölümde başvurudaki diğer tüm bölümlerin özeti bulunmaktadır ve incelemeyi gerçekleştirilen tüm bölümlere dağıtılan tek NDA bölümüdür. Bu nedenle farklı bilimsel uzmanlık alanlarına sahip NDA inceleme görevlilerinin ilaca ve NDA'de bulunan verilere yönelik genel bir anlayış kazanması için uygun bilimsel kalitede ve ayrıntılı şekilde yazılması önemlidir. Özetlerde bulunan tüm verilerin ve bilgilerin doğrudan NDA'nın diğer bölümlerinde de bulunması gerekmektedir. FDA'deki inceleme görevlileri bazen belirli verilerin ya da bilgilerin kaynağını bulmak amacıyla başvuru metninde araştırma yapmaktadır. Bu alandaki tutarsızlıklar incelemeyi gerçekleştiren kişilerin zorluk yaşamasına ya da yanlış bilgi şüphesinin doğmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle destekleyicinin bu bölümün doğru ve net bir şekilde yazılmasını sağlaması çok önemlidir. Özet bölümüne eklenmesi gereken etiket taslağında, her bir satırın NDA'nın hangi bölümünde olduğunu gösterecek şekilde notlar bulunması gerekmektedir.

Modül 3'te Kalite verileri ve bilgileri, Modül 4'te klinik dışı çalışma raporları ve Modül 5'te Klinik çalışma raporları bulunmaktadır. Daha önce de belirtildiği üzere, CTD'nin amacı başvuru formatını uyumlaştırmaktır. NDA içeriğine yönelik yaklaşımlardan bazıları aşağıda ele alınmaktadır.

Daha önce belirtildiği şekilde, NDA CTD formatına ve içeriğine ilişkin bilgi kaynakları bulunmaktadır ve bunların ilaç geliştirme programının erken dönemlerinde destekleyici tarafından dikkate alınması gerekmektedir.

Bu kaynaklar "kontrol listesi" olarak kullanılabilir ve süreç boyunca yardımcı olabilir ancak destekleyicinin bu kılavuzlarla sınırlı olmasına gerek yoktur. "Standart" bir NDA bulunmamaktadır. NDA'de daha önce sunulan bilgileri karşılaştırmak mümkün olsa da her bir başvuru FDA tarafından kendine özgü olarak ele alınmaktadır. Başarılı ilaç şirketleri, yeni tıbbi ürünlerin geliştirilmesinde kontrol listesine bağlı kalınmasından ziyade NDA onayı için kilit unsurların, verilerin ve başvurunun kalitesi olduğunu düşünmektedir.

VERİ KALİTESİ

Veri kalitesi söz konusu olduğunda, NDA başvurularında FDA'e sunulan tüm verilerin ayrıntılı, eksiksiz ve doğru olması gerekmektedir. İzlenen geliştirme planında özgün ürün gerekçesinden geliştirilmenin çeşitli aşamalarına ve bitmiş ürüne kadarki tüm süreçler mantıklı ve bilimsel bir şekilde ilerlemelidir. Geliştirme planında gerçekleştirilen ve gerçekleştirilmeyen tüm faaliyetlerin açıklaması yapılmalıdır. Klinik programda ise veriler, ürünün belirtildiği şekilde güvenli ve etkili olduğunu FDA'e göstermelidir. İlaç güvenilirliğine ya da etkililiğine yönelik hoş gösterici ifadeler ya da klinik olarak kanıtlanmamış kuramsal yararlar yeterli olmayacaktır.

İç ambalaj etiketi, karton ambalaj etiketi ve kullanma talimatını da içeren ürün etiketi, ilaç onay sürecinin yüksek oranda düzenlemeye tabi bir unsurdur. İlaç hakkında yasal olarak söylenebilecek her şeyin NDA'de bulunan verilerce desteklenmesi gerektiğinden ve onaylı ürün etiketine kadar izlenebilmesi gerektiğinden etiket metni destekleyici açısından çok büyük önem taşımaktadır. Ürün etiketinin geliştirme ürün programı ve pazardaki konumuna ilişkin önemi "NDA, kullanma talimatını destekleyen bir belgedir." ifadesiyle özetlenebilir. Bir ilaç şirketinin yeni ilaçla ilgili beyanlarının NDA ve etiket metniyle sınırlı olduğu düşünüldüğünde, bu şirketin geliştirme programını ilaçla ilgili iddialarını göz önünde bulundurarak hazırlaması çok büyük önem taşımaktadır. Bu yaklaşım kullanma talimatının önemli bölümlerini (örneğin endikasyonlar, mevcut terapilere kıyasla üstünlük veya medikal/klinik avantaj iddiaları) belirleyeceğinden, geliştirme programının erken bir döneminde taslağının hazırlanması, planlanan farmasötik ve klinik testlerin bu unsurları destekleyecek veriler üretmesi gerekmektedir.

BAŞVURUNUN KALİTESİ

Verilerin ve bilgilerin, yeni ilacın güvenilirliğini ve etkililiğini gösterecek uygun kalitede olması çok önemlidir. Ancak bu verilerin ve bilgilerin aynı zamanda FDA'yi kalite konusunda ikna edecek bir şekilde sunulması gerekmektedir. Başvurunun kalitesi bu nedenle çok önemlidir. NDA için belgeler hazırlanırken ve veriler uygun formatta toplanırken destekleyicinin bilgileri olabildiğince açık bir şekilde sunması gerekmektedir. Başarılı şirketler tarafından benimsenen yaklaşımlardan biri, "NDA'ın FDA inceleme görevlilerinin incelemeyi kolay bir şekilde yazacağı" formatta olmasıdır. Bu basit ifadenin önemi konusunda şüpheye düşenler, aksi yaklaşımın sonuçlarını düşünmelidir. NDA açık bir şekilde düzenlenmeli, eksiksiz bir içerik listesi bulunmalı, bölümler ve sayfalama sistemi basit ve makul bir şekilde açıklanmalı, FDA inceleme uzmanlarının tüm bilgileri kolay bir şekilde bulabilmesi için referanslar içermelidir. Klinik öncesi ve klinik özet bölümlerinde referans özellikle kritik önem taşımaktadır. FDA inceleme uzmanlarının başlıca odak noktaları verilerin doğrulanmasıdır. Genellikle özet tablolarındaki verileri işaretleyerek NDA metninde bu verilerin kaynağını aramaktadırlar. Bilgilerin kötü bir şekilde düzenlenmesi nedeniyle kaynak verilere ulaşılamadığında incelemenin tamamlanması uzun sürebilir ve NDA'ın tamamı için olumsuz bir görüş oluşabilir. NDA'ın

sunulmasından önce yapılan çeşitli toplantılarda format ve içeriklerin FDA ile birlikte kararlaştırılması, veri sunumunda sorun yaşanmasının önüne geçmektedir.

NDA'nın İngilizce olması gerekmektedir. Diğer dillerdeki özgün belgeler, onaylı İngilizce tercümeleriyle birlikte sunulmalıdır. Başvuruda kullanılan terimlerin NDA boyunca tutarlı olması, aynı unsur için birden fazla terimin kullanılmasından kaçınılması gerekmektedir. Tutarsızlıklar, FDA inceleme uzmanlarının kafasında sorular oluşmasına ve başvuru incelemesinde gecikmelere neden olabilmektedir. Raporları yazan kişilerin belgelerde "varsayımlardan" kaçınmaları konusunda uyarılmaları çok önemlidir. Örneğin FDA incelemesini gerçekleştiren kişinin, NDA'deki ilgili raporu yazan kişiyle aynı geçmişe ya da deneyimlere sahip olduğu varsayılmamalıdır. "Beklenen" gibi ifadeler, neden beklendikleri konusunda bir gerekçe ya da açıklama sunulmadığı sürece "desteksiz varsayım" kategorisinde değerlendirilmektedir. FDA tarafından netleştirme isteklerine yanıt vermek yerine en başta eksiksiz bir açıklama sunmak daha doğru olacaktır.

Bilgiler için NDA'nın diğer bölümlerine referans verilebilse de raporların tek başına değerlendirilecek belgeler olarak düşünülmeleri, eksiksiz olmaları ve gereksiz bir zorluk çıkarmadan kendi kendilerini destekleyen nitelikte olmaları gerekmektedir.

Örneğin stabilite tablolarında uygun olduğu durumlarda aralıklar ya da limitler belirtilmeli, verilerin özellikler dahilinde olup olmadığının kontrol edilebilmesi için incelemeyi gerçekleştiren kişinin farklı bir belgeye bakması gerekmemelidir. Düzensizlikler ya da sapmalar gizlenmemeli, bunun yerine dikkatli bir şekilde ve bilimsel çerçevede açıklanmalıdır. FDA inceleme uzmanları bu tür bilgileri belirleme (ve verilerin "aşırı mükemmel" görüldüğü durumlarda şüphelenme) konusunda eğitilmiştir.

DESTEKLEYİCİNİN İTİBARI

Başvurunun ve verilerin kalitesinin yanı sıra destekleyici şirketin itibarının da inceleme sürecini ve başvurunun onaylanmasını etkilediğini düşündürmektedir. Bir şirketin itibarı kısmi olarak FDA ile olan geçmiş deneyimlerine, merkez denetimlerinde gözlenen GMP uyum kaydına ve daha önceki FDA başvurularının kalitesine bağlıdır. Ayrıca şirketin doğrudan FDA ile etkileşime giren ruhsatlandırma, medikal, klinik, hukuk ve teknik gibi bölümleri çalışanları da FDA'nın şirket hakkındaki görüşünün oluşmasında etkilidir. Bu kişiler, FDA nazarında şirketi temsil etmektedir. Bu nedenle otoritelerle iletişim kuran tüm çalışanların hem teknik açıdan nitelikli hem de FDA ile işlemsel bir şekilde iletişim kurabilecek kişiler olması çok önemlidir.

FDA İNCELEMELERİ VE DOSYA TESLİM SÜRELERİ

NDA inceleme sürelerine ilişkin yasal gereklilikler bulunmaktadır. Yeni bir ilaç başvurusunun FDA'ye ulaşmasının ardından 180 günlük inceleme süreci başlamış olur. Düzenlemelere göre başvurunun alınmasından sonraki 180 gün içerisinde FDA'nın başvuruyu incelemesi ve NDA'nın onaylandığını, onaylanabilir olduğunu (onaylanmaya yakın ancak bazı küçük sorunların çözülmesi gereken) ya da onaylanamaz olduğunu bildiren "işlem sonuç mektubu" iletmesi gerekmektedir. Destekleyici ile FDA arasında anlaşma sağlandığı takdirde inceleme süresi uzatılabilmektedir. Bu durum genellikle destekleyici tarafından "önemli" bir değişiklik sunulması (beklemede olan onaylanmamış başvuruda değişiklik) ve FDA tarafından ek bilgi ya da veri talep edilmesi durumunda gerçekleşmektedir. Ayrıca başvurunun FDA'ye ulaşmasından sonra NDA'nın ilk incelemesinin yapıldığı 60 günlük bir süre bulunmaktadır. NDA'nın alınmasından yaklaşık 45 gün sonra FDA inceleme ekibi tarafından bir toplantı düzenlenerek başvurunun kapsamlı inceleme yapılabilecek şekilde eksiksiz olup olmadığına karar verilmektedir. Olumlu karar verilmesi durumunda NDA başvurusu tamamlanmış kabul edilmekte ve destekleyici bilgilendirilmektedir.

Başvuru formunun eksik olması, çevresel değerlendirme yapılmaması, İngilizce tercüme olmaması, IRB onay beyanı olmaması, NDA'de yeterli veri bulunmaması (güvenlilik ve/veya etkililik gösteren bilgilerin, tıbbi ürünün kabul edilebilir stabilitesini gösteren verilerin olmaması) gibi eksiklikler nedeniyle FDA tarafından dosya reddedilebilir (RTF). Dosyanın kabul edilmemesine neden olan yukarıdaki örnekler kolaylıkla önlenabilir durumlardır. Buna rağmen dosyanın kabul edilmemesi durumunda destekleyicinin seçenekleri aşağıdaki gibidir: (i) NDA'nın geri çekilmesi, (ii) eksikliklerin giderilmesi ve değiştirilmesi NDA'ın yeniden sunulması, (iii) FDA'ın itiraz üzerine dosyayı kabul etmesi. İkinci seçeneğin tercih edilmesi durumunda eksikliklerin destekleyici tarafından uygun bir şekilde ele alınabilmesi için FDA ile toplantı yapılması önerilmektedir. Üçüncü seçeneğin tercih edilmesi durumundaysa (bu nadiren gerçekleşmektedir) FDA ile gayriresmi toplantı yapılması gerekmektedir. Dosya kabul tarihi, gayriresmi toplantının istenmesinden sonraki 60 gündür.

İLAÇ SINIFLANDIRMALARI VE ÖNCELİKLİ İNCELEME POLİTİKASI

NDA'lerin incelenmesi için çalışan kaynaklarının sınırlı olması nedeniyle FDA bir ilaç sınıflandırma ve öncelikli inceleme politikası belirlemiştir. Buna göre, ilaç başvuruları teslim alındığında ve inceleme süreci boyunca sınıflandırılmakta ve öncelikleri belirlenmektedir. Tüm NDA'ler, etkin madde içeriğinin Amerika Birleşik Devletleri'nde daha önce onaylanmış içeriklerle ilişkisinin belirlendiği sabit ve objektif bir kimyasal sınıflandırmaya tabidir. Ayrıca tedavi alanı sınıflandırması da bulunmaktadır. Değerlendirmenin ilk aşamalarında ilacın potansiyel tedavi değerini tanımlayan subjektif bir sınıflandırma yapılmakta, NDA onayına yönelik son değerlendirmede ise gerçek tedavi değeri değerlendirilmektedir. NDA inceleme öncelikleri tedavi alanı sınıflandırmasına göre belirlenmektedir. FDA değerlendirmesi sırasında pazar unsurlarını ya da fiyatı dikkate almamaktadır. Ayrıca ilacın nihai değerine ya da pazardaki yerine yönelik FDA tarafından bir öngöründe bulunulması amacı taşımamaktadır. Bu sınıflandırma sistemine göre 1. Kimyasal Türü daha önce Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmamış ya da pazara sunulmamış yeni moleküler maddeleri, 2. Kimyasal Türü yeni bir ester, yeni bir tuz ya da diğer kovalent olmayan yan ürünleri, 3. Kimyasal Türü daha önce onaylanmış ya da pazara sunulmuş bir ilacın yeni formülasyonunu, 4. Kimyasal Türü etkin madde içeriklerin yeni kombinasyonlarını, 5. Kimyasal Türü yeni bir üreticiyi, 6. Kimyasal Türü yeni bir endikasyonu, 7. Kimyasal Türü pazara sunulan ancak onaylanmış bir NDA'i olmayan ürünleri (belirli yasal koşullarda pazara sunulmasına izin verilen "eski" ürünler içindir) kapsamaktadır.

Tedavi potansiyeli belirlenirken terapötik tedavi yararı ya da mevcut ürünlere kıyasla daha iyi güvenlik veya etkililik sunan ilaçlar için "P" ve varolan tedavilere büyük oranda eşdeğer olan ürünler için standart inceleme anlamına gelen "S" statüsü verilmektedir.

"P" ya da "S" ile birlikte AIDS ilaçları için "AA", yaşamı tehdit eden ya da şiddetli kısıtlamalara neden olan hastalıkları tedaviye yönelik ilaçlar için "E", yanlış veri olduğundan şüphelenilen başvurular için "F" (bu çok kötü bir değerlendirmedir), yanlış verilere yönelik soruların çözüldüğü başvurular için "G", reçetesiz ilaçlar için "N", hasta topluluklarının ilaç destekleyicisi için ticari çıkar oluşturmayacağı kadar küçük olduğu nadir görülen hastalıklarda yetim ilaç statüsündeki ilaçlar için "V" belirteçleri kullanılmaktadır.

Bu politika kapsamında FDA, sınırlı çalışan kaynaklarını tedavi yönünden ilerleme potansiyeli olan ilaçların incelemesine yönlendirmektedir. Bu nedenle "P" olarak kategorilendirilen bir ürünün incelemesi, "S" olarak kategorilendirilen ürüne göre önceliklidir. Ayrıca AIDS ya da HIV ilişkili hastalıklara (AA) yönelik ilaçlara da tedavi potansiyeline bakılmaksızın yüksek öncelik verilmektedir.

DESTEKLEYİCİ VE FDA ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLER

NDA'nın sunulmasının ardından başvurunun incelenmesi sırasında destekleyiciyle FDA arasında iletişim kurma olanağı oluşmaktadır. Bu iletişim, amacına uygun olarak telefon görüşmeleri, mektup, faks, e-posta ya da karşılıklı toplantı şeklinde gerçekleştirilebilmektedir. FDA politikasına göre bir destekleyiciyle yapılan tüm iletişimlerin FDA iletişim kişisi tarafından belgelenmesi gerekmektedir. Yazılı olmayan tüm iletişimlerin de destekleyici tarafından belgelendirilmesi önemli bir uygulamadır. Telefon konferansları ya da ortak toplantılar gibi resmi iletişimlerdeyse destekleyiciden tartışma konularına ilişkin notları FDA'ye iletmesi talep edilerek ele alınan konularla varılan sonuçlar üzerinde fikir birliği sağlanmaktadır. Yazılı tüm iletişimlerin FDA tarafından "resmi" kabul edildiği unutulmamalıdır. Kurum ile destekleyici arasında faksla iletişim artık yaygın olmamasına rağmen, faksla iletilen bilgiler gayriresmi kabul edilmektedir ve kağıt üzerinde kopyayla takip edilmesi gerekmektedir.

NDA incelemelerinde kolaylıkla düzeltilebilecek eksiklikler için FDA, destekleyiciyle telefon, e-posta ya da faks kullanarak iletişime geçebilir. Böyle bir durumda belgenin belirli bir bölümünün açıklanması ya da kolaylıkla elde edilebilecek veriler talep edilebilir. Destekleyicinin genellikle yazılı bir yanıt vermesi gerekmektedir. Ancak başvuruda önemli bilimsel, tıbbi ya da teknik eksikliklerin belirlenmesi durumunda FDA önceden bilgi vererek ya da vermeden onaylanamaz mektubu yayınlatabilir. Bu eksikliklerin destekleyici tarafından ele alınması ve onaylanamaz mektubuna yazılı bir yanıt verilmesi gerekmektedir.

NDA inceleme sürecinde FDA ile toplantı düzenlemenin faydalı olacağı pek çok nokta bulunmaktadır. Düzenlemeler çerçevesinde, NDA'in alınmasından sonraki yaklaşık 90 gün içinde genel sürecin ve başvuru durumunun görüşülmesi, destekleyiciye o noktaya kadar belirlenen eksiklikler konusunda öneride bulunulması amacıyla toplantılar düzenlenebilmektedir. NDA başvurularının çoğunda 90 günlük süre içerisinde kapsamlı incelemenin tamamlanmamış olması nedeniyle bu tür toplantılar yalnızca öncelikli incelemeye tabi yeni kimyasal etkin maddeler için düzenlenmektedir. Kurum ve destekleyicinin NDA onayı için gerekli ek adımları görüştüğü inceleme sonu toplantıları daha yaygındır. Başvurunun onaylanabilir olması durumunda bazı konular (taslak etikette küçük revizyonlar gibi) telefon konferansıyla çözülebilmektedir. Ürün etiketinin önemli olması ve teknik bölümler tarafından inceleme tamamlanmadan etikete son hali verilememesi nedeniyle nihai etiket görüşmeleri genellikle FDA ve NDA destekleyicisi arasındaki önemli görüşmelerin sonuncusu olmaktadır. Bu görüşmelerde, ticari ürün için onaylanacak nihai etiket konusunda FDA ve destekleyici arasında anlaşmaya varılması amaçlanmaktadır. Bu toplantılar genellikle inceleme sürecinin son aşamalarında, beklenen NDA onayından önce gerçekleştirilmektedir. Toplantılara FDA inceleme ve yönetim ekipleri, destekleyici kurumun çalışanları katılmakta ve görüşme esnasında karar alınması beklenmektedir.

Daha önce de belirtildiği üzere, FDA ile yapılan toplantılara yönelik bir yöntem bulunmaktadır ve bu süreç FDA kılavuzunda yer almaktadır.¹⁹ Tüm toplantıların süresi ve gündemi konusunda FDA ve destekleyici arasında anlaşmaya varılmaktadır. Geçmişte yaygın olan FDA ziyaretlerine günümüzde izin verilmemektedir. Destekleyici tarafından talep edilen toplantılarda öncelikle destekleyici, FDA'ı arayarak zaman ve gündem önerisini paylaşmaktadır. Ancak bunun ardından yazılı bir istek gönderilmesi gerekmektedir. FDA ile ilk iletişim neredeyse her zaman NDA'de görevlendirilen FDA Proje Yöneticisi ile gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle, iletişimin kolaylaştırılabilmesi için inceleme sürecinin erken bir döneminde destekleyicinin Proje Yöneticisi ile işlemsel bir ilişki kurması önemlidir.

BEKLEMEDE OLAN NDA'DE YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER

Yeni İlaç Başvurusu, inceleme sürecinde gözden geçirilip yenilenebilmektedir. Beklemede olan, onaylanmamış bir NDA'de yapılan değişiklikler "NDA değişikliği" olarak anılmaktadır. Değişiklik destekleyici tarafından başlatılabilir (örneğin güncel stabilite

verilerinin sunumu) ya da FDA tarafından telefonla veya yazılı olarak bilgi istenmesi sonucunda gerçekleşebilir. Herhangi bir önemli veriyi kapsayan "önemli" bir değişikliğin sunulduğunda destekleyici ile karşılıklı anlaşmaya varılarak inceleme süresi uzatılabilir.

Sürenin ne kadar uzatılacağına FDA karar vermektedir. Ek olarak 180 güne kadar uzatılabilir ve bu durumda başvuru sahibine yazılı olarak bildirim yapılır.

ONAY ÖNCESİ DENETİM

NDA sürecinin Amerika Birleşik Devletleri'ne özgü özelliklerinden biri de NDA onaylarının yalnızca verilerin ve başvurunun kalitesine değil, şirketin GMP'ye uygun hareket etmesi ve uygulamaların başvuruda sunulan süreçlerle uyumlu olmasına dayanmasıdır. FDA uyum derecesini değerlendirmek için başvuru incelemesi esnasında NDA'de belirtilen tesislere onay öncesi denetim (PAI) gerçekleştirilmektedir. Bu denetimlerde FDA saha görevlilerinin NDA'da adı geçen ürüne ilgili işlemsel işlemlere odaklanması gerekmektedir. Denetimi gerçekleştiren kişiler, NDA'de belirtilen üretim ve kontrol süreçlerini tesislerdeki belge ve uygulamalarla karşılaştırmaktadır. Bu nedenle destekleyici şirketin NDA başvurusu sırasında CMC bölümünün bir kopyasını başvurudaki tesisleri incelemekle sorumlu FDA bölge ofislerine iletmesi gerekmektedir. Elektronik olarak sunulan NDA'lerde Saha Kopyasını bölge ofisine FDA iletmektedir. Denetlemeyi gerçekleştiren kişiler, klinik ürün lotları, GMP stabilite lotları ve biyo-serilerde kullanılan tüm lotlarda NDA'de belirtilen yöntemlerin uygulandığını doğrulamak istemektedir. Aynı zamanda kullanılan süreçlerin uygun bir şekilde valide edildiğinin doğrulanması gerekmektedir. Genel olarak şirketin ürünü üretmek için yeterli teçhizata ve tesislere sahip olup olmadığı değerlendirilmektedir. Bu denetim esnasında FDA çalışanları, önerilen üretim ve kontrol süreçlerinin ve özelliklerinin belirlenmesi için kullanılan araştırma ve geliştirme verileri dahil olmak üzere tüm verileri inceleyebilmektedir.

Denetimi "tetikleyen" etkenler aşağıdaki gibidir: Dar tedavi aralığına sahip bir ilacın NDA'ı, yeni kimyasal etkin maddeler, en çok reçetelenen 200 ilacın jenerik versiyonları, üretim tesisinin son iki yıl içinde tatmin edici bir GMP almamış olması, NDA'nin destekleyicinin ilk başvurusu olması, başvuru incelenirken düzensizliklerin belirlenmesi, önemli değişiklikler için ek başvurular (onaylanmış bir NDA'nin değiştirilmesi için yapılan başvurular), araştırma ilacı için destekleyicinin maliyetin karşılanmasını talep ettiği IND'ler (belirli durumlarda buna izin verilmektedir).

Onay öncesi denetim programının uygulamaya konmasıyla NDA'de listelenen tüm tesislerin denetime tabi olması nedeniyle bu durum hem Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hem de diğer ülkelerdeki ilaç sektörünü önemli ölçüde etkilemiştir.

NDA onayının gecikmemesi için tesislerin onay öncesi denetimden geçmesi gerektiğinden pek çok şirket ürün geliştirme yöntemlerini yeniden değerlendirmiş ve yeniden tasarlamış, onay öncesi denetimden geçme düşüncesi geliştirme programlarının özgül hedeflerinden biri olmuştur.

İŞLEM SONUÇ MEKTUBU

NDA incelemesi tamamlandığında FDA başvurunun onaylandığını, onaylanabilir olduğunu ya da onaylanamaz olduğunu bildiren bir işlem sonuç mektubu yayınlamaktadır. Onaylanabilir mektubu yayımlanması durumunda başvuru, küçük sorunların çözülmesiyle onaylanabilmektedir. Bu tür mektuplarda gerekli bilgiler ve materyaller ya da NDA onayının alınması için gerekli koşullar belirtilmektedir. Mektubun yayımlanmasından sonraki 10 gün içinde destekleyici başvuruda değişiklik yapmalı ya da başvuruda değişiklik yapacağını belirtmeli, görüşme istemeli, inceleme süresinin uzatılmasını istemeli veya gelecekteki başvuruları etkilememesi koşuluyla başvuruyu geri çekmelidir.

FDA'nin onaylanmaz mektubu yayınlaması, NDA'de kolay bir şekilde çözülemeyecek ve destekleyici tarafından önemli bir çalışma gerektirecek eksiklikler olduğu anlamına

gelmektedir. Güvenlilik ve/veya etkililiğin gösterilmesi veya ciddi GMP sorunları buna örnek olarak gösterilebilir. Mektubun yayınlanmasından sonraki 10 gün içinde destekleyicinin onaylanabilir mektuplarındakine benzer şekilde bildirim yapması gerekmektedir. Onaylanamaz mektubuna yanıt verilmemesi, FDA tarafından başvurunun geri çekildiği şeklinde yorumlanabilir.

Onay mektubu, NDA'de ele alınan ilacın FDA tarafından etikette sunulduğu şekilde güvenli ve etkili bulunduğu anlamına gelmektedir. Onay, mektubun yayımlandığı tarih itibarıyla yürürlüğe girmektedir ve bu tarihten itibaren ürün pazara sunulabilmektedir. NDA'nın onaylanması yeni bir ilacın geliştirilmesinde önemli bir dönüm noktasıdır ve medikal, klinik, kimya/eczacılık, farmakoloji/toksikoloji, pazarlama, işlem, hukuk ve ruhsatlandırma departmanlarının çalışanlarının yıllar süren emeklerinin başarıyla sonuçlandığını göstermektedir.

ONAY SONRASI SÜREÇ

Pazarlama Sonrası Bildirim Gereklilikleri

NDA'nın onaylanması, ilaç geliştirme sürecinin inceleme aşamasının tamamlanması anlamına gelmektedir. Ancak başvurunun onaylanmasının ardından destekleyicinin belirli bildirimlerle NDA'yı güncel tutması gerekmektedir. Her yıl, NDA'nın onaylanmasının yıl dönümünden sonraki 60 gün içinde destekleyicinin NDA yıllık raporu sunması gerekmektedir. Bu raporda dağıtım verileri, mevcut etiket, sunum gerektirmeyen CMC değişiklikleri ve ürünü etkileyen her türlü yeni klinik öncesi, klinik ve literatür verilerinin bulunması gerekmektedir.²⁷

Advers ilaç deneyimi (ADE) bildirimleri de düzenlemeler kapsamında zorunlu kılınmıştır. ADE ilaçla bağlantılı olup olmadığına bakılmaksızın, ilaç kullanımıyla ilişkilendirilen her türlü advers olay olarak tanımlanmaktadır. Reaksiyonun hem ciddi hem de beklenmedik olduğu durumlarda (tıbbi ürünün onaylı etiketinde listelenmediği durumlarda), ciddi ve beklenmedik olayın sıklığında artış görüldüğünde ya da ilacın terapötik olarak başarısız olduğuna yönelik bir bildirim alındığında destekleyicinin 15 günlük uyarı raporu sunması gerekmektedir. 15 günlük uyarı raporu gerektirmeyen ADE'ler, NDA'nın onaylanmasından sonraki üç yıl içinde her üç ayda bir ve sonrasında yıllık olarak sunulması gereken dönemsel ADE raporlarında bildirilmektedir. IND düzenlemelerinde sunulan güvenlilik verilerinde olduğu gibi, ADE raporlarının sunulması da reaksiyonlarla ilaç arasında nedensellik ilişkisi olduğu anlamına gelmemektedir.²⁸

Dağıtılan ürünle ilgili advers olay dışındaki diğer sorunların NDA saha uyarı raporu kapsamında FDA'ye sunulması gerekmektedir. Bu sorunlar arasında ilacın başka bir ilaçla karıştırılmasına neden olan durumlar, bakteriyolojik kontaminasyon, bozulma olduğunu gösteren önemli kimyasal, fiziksel ya da diğer değişiklikler ya da dağıtılan ilacın özellikleri karşılayamaması bulunmaktadır. Bu durumlarda standart yöntem, olayla ilgili olarak FDA'ye yazılı bildirimde bulunulmasıdır. Duruma bağlı olarak FDA ve destekleyici görüşerek uygun düzeltici faaliyet üzerinde anlaşmaya varmaktadır.²⁹

Amerika Birleşik Devletleri'nde reçeteli tıbbi ürünlerle yönelik tanıtım materyalleri ve reklamlar, FDA düzenlemelerine tabidir ve İlaç Pazarlama, Reklam ve İletişimleri Bölümü (DDMAC) tarafından ele alınmaktadır. Tanıtım materyallerinin ve reklamların FDA incelemesine sunulması gerekmektedir. Düzenlemeye tabi materyaller arasında gazetelerde ve diğer yazılı basın organlarında yer alan tanıtım materyalleri, radyo ve televizyon yoluyla yayımlanan reklamlar, doğrudan müşteriye yönelik tanıtımlar, şirket temsilcileri tarafından sağlık mesleği mensuplarına yapılan "ayrıntılı bilgilendirme" ziyaretlerinde paylaşılan bilgiler, mesleki toplantılar ve seminerlerde gerçekleştirilen sesli ve görüntülü sunumlar bulunmaktadır. Özellikle de bu tür seminerler ilaç sektörü tarafından mali olarak desteklendiğinden, son madde FDA tarafından yoğun bir şekilde incelenmektedir ve sağlık mesleği mensupları arasında hararetli bir tartışma konusudur. Bu tür materyallerin

incelenmesinde FDA "adil dengeye" odaklanmaktadır. Bu materyallerde yer alan ve sağlık mesleği mensubunun tanıtılan ürünü reçeteleme kararını etkileyebilecek risk ve yarar bilgileri genel olarak dengeli bir şekilde sunulmalıdır.³⁰ Düzenlemelerde ve FDA politikalarında belirtilen belirli koşulları karşılayan yeni ilaçlar ve yeni endikasyonlar, onay öncesinde sınırlı bir şekilde tanıtılabilmektedir (örneğin onay öncesi tanıtımlarda ilacın güvenliliğine ya da etkililiğine yönelik beyanlarda bulunulmamalıdır).

NDA'nın onaylanmasının ardından yayınlanan onay mektubunda FDA genellikle yeni ilaca yönelik ilk tanıtım kampanyalarının materyallerinin kamuya sunulmadan önce taslak halinde FDA onayına sunulmasını istemektedir. Sonraki kampanyalarda materyaller dağıtım zamanında son formatında (örneğin basılı yazılı materyallerin son versiyonları) sunulabilmektedir. Reçeteli ilaç tanıtımlarına yönelik düzenlemelerin kilit kavramlarından biri, tanıtımda yer alan tüm bilgilerin onaylı ürün etiketinde bulunmasıdır. Ayrıca onaylı ürünlerin tanıtım bilgilerinin, ilgili ürünün onaylanan son etiketinin bir kopyasıyla birlikte sunulması gerekmektedir.

YENİ İLAÇ BAŞVURUSUNDA ONAY SONRASI DEĞİŞİKLİKLER

Düzenlemeler, onayın ardından NDA'daki verilerin revize edilmesine ya da değiştirilmesine izin vermektedir.³¹ Onaylanan NDA için sunulan değişikliklerin dışındaki tüm değişikliklerin FDA'e sunulması ve değişikliğin eksiksiz bir tanımının yapılması, ayrıca destekleyici belgelerin eklenmesi gerekmektedir. Belirli değişiklikler için destekleyici yeni ilaç başvurusu (sNDA) gerekmektedir. Bunlar arasında belirlenen sınırların genişletilmesi, özelliklerin silinmesi, etkin maddenin sentezinin ya da bitmiş ürün üretim süreçlerinin değiştirilmesi, onaylı in-proses kontrollerinin silinmesi veya belirli etiket değişiklikleri bulunmaktadır. Bunların uygulamaya konulmasından önce FDA onayı gerekmektedir. Bu tür değişikliklerin başvuru sahibi için "sıra dışı zorluklar"a neden olacağı durumlarda düzenlemeler, sNDA'ların "hızlandırılmış inceleme isteği ile" birlikte sunulmasına izin vermektedir.

Bazı değişiklikler sNDA'nın sunulmasından ya da değişiklik başvurusundan 30 gün sonra gerçekleştirilebilmektedir. Bu tür değişiklikler "Özel Ek - Etkilenen Değişiklikler" sNDA'sı ya da "Özel Ek - 30 Gün İçinde Etkilenen Değişiklikler" sNDA'sı kapsamında sunulabilmektedir. Bunlar genellikle özelliklerin, üretim ve test kontrollerinin güçlendirildiği, kalitenin iyileştirildiği, etiket bilgilerinin artırıldığı ya da güçlendirildiği veya yanlış ya da yanlış yönlendiren endikasyonların veya iddiaların silindiği başvurulardır. Düzenlemeler ayrıca belirli bilgilerin NDA yıllık raporu kapsamında sunulmasına izin vermektedir. Bunlar arasında ürünün resmi özetlere uygun olmasını sağlamaya yönelik değişiklikler, ürün etiketindeki küçük yazılış değişiklikleri, seçenek analitik yöntemlerin eklenmesi ya da silinmesi ve düzenlemelerde özellikle belirtilen diğer küçük değişiklikler bulunmaktadır. Farklı değişiklik türlerini ve kategorilerini desteklemesi için gerekli olan veri ve bilgiler konusunda FDA beklentilerinin açıklığa kavuşturulması için çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır. Bunlara FDA'in web sitesinden erişilebilmektedir.

Başvurulardaki tüm değişikliklerin FDA'e bildirilmesi gerektiğinden, onaylanmış bir NDA'da gerekli değişikliğin yapılmasının kritik gecikmelere neden olması olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle ilaç geliştirme sürecinde destekleyicinin değişikliklere yönelik plan yapması önemlidir. Beklenen makul değişiklikler öngörüldüğünde destekleyici, geliştirme sürecinde NDA'ya dahil edilebilecek değişiklikleri destekleyecek verileri elde edebilmektedir.

SONUÇ

Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni ilaçların geliştirme ve ruhsatlandırma çalışmaları uzun süren ve karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte büyük oranda kaynak harcanmakta ve dünyanın en istekleri yüksek düzenleyici kurumlarından biri olan Gıda ve İlaç Dairesi ile birlikte

çalışılmaktadır. Bu katı sistemde, yeni kimyasal etkin maddelerin yalnızca çok küçük bir bölümü pazara sunulabilmektedir. Bu nedenle, başarı şansını yükseltmek için ilaç geliştirme çalışmalarını yürütenlerin ilaç geliştirme ve onay süreçlerinin tabi olduğu ABD Gıda ve İlaç Kanunu'nda belirtilen yasal gerekliliklere ve düzenleyici sisteme aşına olması, bu kanunları yürürlüğe koyan ve hükümleri uygulamaya geçiren kurum olan FDA'nın politikalarını ve uygulamalarını tanıması gerekmektedir. Belirli yasalar, ilaç geliştirme ve onaylama süreçlerinin genel yapısını ana hatlarıyla göstermektedir. Düzenlemelerin çeşitli FDA politikalarında ve uygulamalarında, kurum tarafından yayınlanan çeşitli kılavuzlarda, gittikçe daha karşılıklı etkileşimli bir hal alan FDA-destekleyici ilişkilerinde görüldüğü şekilde yorumlanması, yeni bir ilacın ABD'deki düzenleyici ve teknik labirentte yol alması için daha ayrıntılı ve daha pratik bir rehberlik alabilmesine olanak vermektedir.

KAYNAKLAR

- Code of Federal Regulations*. Title 21, Parts 210 and 211 (21 CFR 210 and 211). 2006; US Government Printing Office, Washington, DC.
- Bailey JE, Dibner MD, Greis NP. *BioPharm*, 1991; March, 16–20.
- Kessler DA. Statement delivered before Subcommittee on Agriculture, Rural Development, FDA and Related Agencies, Committee on Appropriations, 1993; US House of Representatives, March 16.
- Gordon CV, Wierenga DE. *RAPS News*, 1991; September, 5.
- Beary JF. The Drug Development and Approval Process, in PhRMA, 1996; January 1996, 17. <http://www.phrma.org/charts/approval.html>.
- Chew NJ. *BioPharm*, 1992; June, 22–28.
- FDA Press Office Talk Paper, January 15 1992.
- Kessler DA. Remarks delivered before National Cancer Advisory Board, 1992; January. *Dickinson's FDA Review*. January 1996; **1**: 20.
- F-D-C Reports*. January 9, 1995; 5–8.
- F-D-C Reports*. January 23, 1995; 8–9.
- Dickinson's FDA Review*. January 1995; **1**: 20.
- A Statistical Review of CER's 1996, US Regulatory Reporter, Parexel, Waltham, Massachusetts, January 1997, 1–2.
- www.fda.gov/cder 31 Mar 2006: Approval Times for Priority and Standard NMEs and New BLAs – Calendar Years 1993-2005.
- Tufts Center for the Study of Drug Development Impact Report, May 2003.
- Bain & Co. study, reported in *The Wall Street Journal* December 8, 2003.
- 21 CFR 312.23(a)(1)(ix).
- Kessler DA. *New Engl J Med*, 1989; February, 281–288.
- Guidance for Industry – Formal Meetings with Sponsors and Applicants for PDUFA Products*, February 2000.
- 21 CFR Part 54.
- Guidance for Industry – Financial Disclosure by Clinical Investigators*; March 2001.
- FD&C Act 306.
- 21 CFR 314.50(a)(5).
- Guidance for Industry – Providing Regulatory Submissions in Electronic Format—Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications*; April 2006.
- Guidance for Industry – M4: Organization of the CTD*; August 2001.
- M4Q: The CTD – Quality; M4S: The CTD – Safety; M4E: The CTD – Efficacy.
- 21 CFR 314.81(b)(2).
- 21 CFR 314.80.
- 21 CFR 314.81(b)(1).
- Current Issues and Procedures*. FDA Division of Drug Marketing, Advertising and Communications, April 1994.
31. 21 CFR 314.70.

A	K
Advers Reaksiyon, 5.6	Klinik Öncesi Araştırma Dönemi, 5.3 Kurumsal İnceleme Kurul, 5.2
D	N
Denetim, 5.18	NDA, 5.12, 5.14, 5.17, 5.18
Destekleyici, 5.6	
Destekleyici, 5.10, 5.15	O
F	Onay Sonrası Süreç, 5.19
Faz I, 5.11	Ö
Faz I Çalışmalar, 5.3, 5.8	Öncelikli İnceleme, 5.16
Faz II, 5.11	
Faz II Çalışmalar, 5.3	P
Faz II Klinik Araştırmalar, 5.8	Protokol, 5.6
Faz III Çalışmalar, 5.3, 5.5, 5.8, 5.11	Protokol, 5.10
Faz IV Klinik Araştırmalar, 5.3	
Federal Düzenlemeler Kanunu, 5.2	V
G	Veri Kalitesi, 5.14
Gönüllü Sayısı, 5.9	
I	Y
IND, 5.5, 5.6, 5.9	Yeni Araştırma İlacı, 5.1
IRB, 5.6, 5.7	Yeni İlaç Araştırma Başvuru, 5.7
İ	Yeni İlaç Araştırma Başvurusu, 5.7, 5.8
İlaç Geliştirme, 5.1, 5.3	Yeni İlaç Başvurusu, 5.12, 5.20
İyi Laboratuvar Uygulamaları, 5.2	Yeni İlaç Onaylama Süreci, 5.11
İyi Üretim Uygulamaları, 5.2	

6

Japonya'da Düzenleyici Sistem

David Jefferys

Eisai Europe Ltd, European Knowledge Centre Hatfield, BK

GİRİŞ

127 milyona yakın bir nüfusu olan Japonya, hem tıbbi ürünler hem de tıbbi cihazlar için satış değeri açısından en büyük ikinci pazar niteliğindedir. Japonya'nın satış hacmi, dünya genelindeki satış hacminin %15'ini oluştururken bu rakam ABD için %50, Avrupa Ekonomik Alanı içinse %27 şeklindedir. Avrupa Ekonomik Alanının 30 üye ülkesini (Avrupa Birliği üyesi olan 27 ülke ve Avrupa Ekonomik Alanı üyesi olan 3 ülke) kapsayan Avrupa, elbette daha büyük bir pazar oluşturmaktadır. Tıbbi cihaz sektöründeki tablo da benzerdir. Avrupa'daki hacmin daha yüksek olması sebebiyle elbette tedarik edilen ilaç hacmiyle satış değeri kıyaslandığında ortaya çıkan sonuç daha farklı olacaktır.

Bu nedenle Japonya, sağlık ürünleri sektörü açısından çok önemli bir pazardır. Aynı zamanda hem ilaç hem de cihaz gelişimi ve üretimi açısından da lider konumundaki ülkelerden biridir. Japon ekonomisi, sağlık sektörünü önemli büyüme merkezlerinden biri olarak hedeflemiş, bu sayede Japonya'daki şirketler gerek ortaklık düzenlemeleriyle gerekse Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa pazarlarında kendilerine yer edinerek küresel oyuncular haline gelmiştir.

Japonya, tıbbi cihaz sektöründe hem Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) hem de Global Uyum Görev Gücü (GHTFO) içerisinde önemli oyuncularından biridir. 1991 yılında ICH'nin kurulduğu 3 bölgeden biri olan Japonya, aynı zamanda 1992 yılında da GHTF'nin 5 kurucu üyesinden biri olmuştur. Bu sayede Japonya, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki ilaç sektörlerine yönelik idari gereklilikler uyumlaştırılmıştır. Bu bölgelerde cihazlara yönelik idari gereklilikler de yakınlaştırılmıştır. Bu konu ilerleyen bölümlerde ele alınacaktır.

Bu kılavuzun bir önceki versiyonuyla güncel versiyonunda bulunan Japon idari gereklilikler karşılaştırıldığında, Japonya'nın düzenleyici sisteminde gerçekleştirilen değişikliklerin boyutu net bir şekilde görülebilir. Japonya ulusal uyum dokümanlarını ve özellikle de ulusal ortak teknik doküman (CTD) formatını etkin bir şekilde benimsemiştir. Nisan 2004 tarihinde PMDA (İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu) kurulmuş, bu kurum Japonya'daki sağlık ürünleri düzenlemeleri yaklaşımını önemli bir şekilde değiştirmiştir.

Bazı yorumcular, Japonya'nın idari gereklilikleriyle Asya-Pasifik ülkelerinin idari gereklilikleri arasında bağlantı olduğunu söylemektedir. İlerleyen bölümlerde açıklanacağı şekilde bu iddia, yanlış bir yaklaşımdır. Japonya'nın gereklilikleri, Asya-Pasifik'in gerekliliklerinden çok farklıdır. Bu nedenle, bu makalede Asya-Pasifik'e yönelik ayrı bir bölüm ele alınacaktır.

YAKIN ZAMANDA GERÇEKLEŞEN DEĞİŞİKLİKLER VE PMDA'NIN KURULMASI

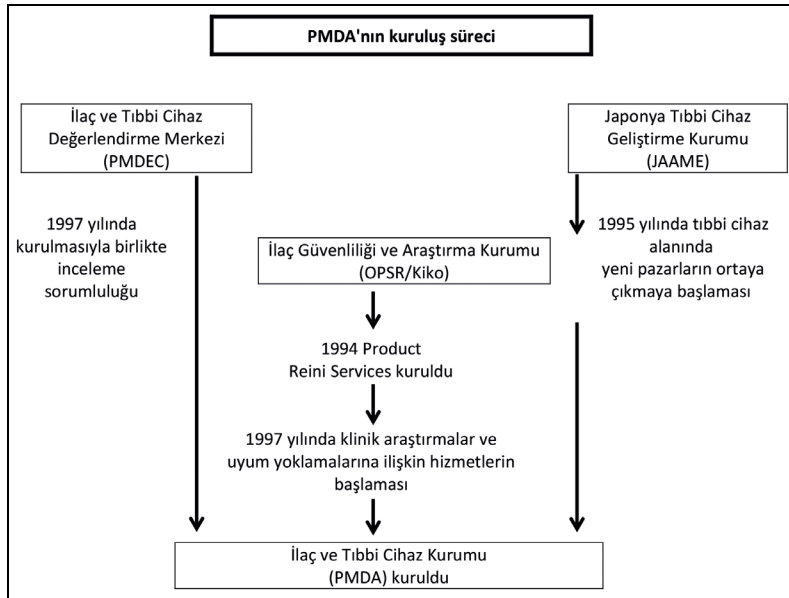
Nisan 2014 öncesinde Japonya'da sağlık ürünlerinin değerlendirilmesi ve onaylanması için kullanılan sistem, diğer ülkelerdekinden farklıydı. Bu dönemde yeni bir ilaç üretmek ya

da ithal etmek isteyen başvuru sahiplerinin dosyalarını üretim tesisinin ya da Japonya'daki merkez ofislerinin bulunduğu yerel İl Yönetimine (yerel otoritelere eşdeğer bir kurum) iletmesi gerekiyordu. İyi bilinen ilaçlar ve düşük riskli (Sınıf 1 ve Sınıf 2A) tıbbi cihazların değerlendirme süreci il yönetiminde gerçekleştirildikten sonra onay yerel yönetim tarafından veriliyordu. Denetimle ilgili tüm konuların sorumluluğu da il yönetimine aitti. Daha riskli ürünler ya da kaygıya neden olan bir durum söz konusu olduğunda başvuru dosyası ilaç işleri bürosunun değerlendirmesi için Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığına (MHLW) iletiliyordu. İlaç İşleri Bürosu, dosyaların PMDEC (İlaç ve Tıbbi Cihaz Değerlendirme Merkezi) tarafından incelenmesine yardımcı oluyordu. Bu kurum dosyaları inceleyerek önerilerde bulunan ve merkezi ilaç işleri konseyine sorularını ileten iç ve dış uzmanları bünyesinde barındırıyordu. Başvuruya yönelik önerinin bakanlığa iletilmesinden önce dosya, konseye bağlı çeşitli alt komiteler tarafından inceleniyordu. Karar Resmi Gazetede yayınlanıyor ve İl Yönetimine bir onay yazısı iletiliyordu. Bu yazının ardından İl Yönetimi, başvuru sahibine lisans veriyordu.

Tıbbi Cihaz başvurularında JAAME'nin (Japonya Tıbbi Ekipman Geliştirme Kurumu) görüşü de alınıyordu.

Bu kurum aynı zamanda bakanlıkla iş birliği yaparak tıbbi cihazların pazarlama sonrası güvenliliğini de değerlendiriyordu. 1995 yılına kadar tıbbi cihaz inceleme sorumluluğunu üstlenmişti ancak bu sorumluluğun bir kısmı 1997 yılında PMDEC'ye atanmıştı.

Üçüncü kurum ise OPSR/Kiko'ydu (İlaç Güvenliliği ve Araştırma Kurumu). Bu kurum zamanla gelişerek pazarlama sonrası takip ve güvenlilik konusunda önemli bir rol üstlenmişti. 1979 yılında Japonya'da advers ilaç reaksiyonlarının yarattığı hasarlar için yardım fonu kuruldu. OPSR tarafından hatasızlık kapsamı uygulaması başlatıldı. 1987 yılında bu kurumun sorumlulukları araştırma ve geliştirme hizmetlerinin teşvikini de kapsayacak şekilde genişletildiğinde, yeniden yapılandırma gerçekleştirildi. Bunun sonucunda, 1990'lı yılların ortasında, PMDEC'nin yanı sıra değerlendirme yapan bir kurum haline geldi. 1997 yılında OPSR'ye klinik araştırma başvuruları ve uyum yoklamalarına yönelik merkezi değerlendirme sorumluluğu verildi. Japonya'da tıbbi cihazların onaylanmasına ilişkin mevzuat yürürlüğe girdiğinde, bu değerlendirmeyi yönetme görevi JAAME'ye verildi. 1997 yılında PMDEC kurulduğundaysa JAAME'nin sorumluluklarının bir bölümü PMDEC'ye aktarıldı. Şekil 1'de görüldüğü gibi, Japonya'daki sağlık ürünleri kontrolü sistemi kademeli bir şekilde gelişti.



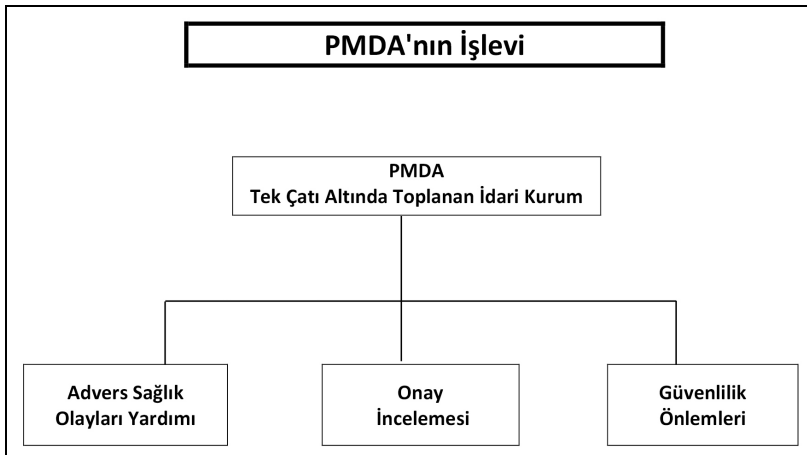
Şekil 1.

Daha önce kullanılan sistem Japonya açısından başarılı olsa da gittikçe karmaşıklaşmaya başlamıştı ve çeşitli kurumlar arasında iletişim gerektiğinden değerlendirme süreçlerinin uzamasına neden oluyordu. Bunun sonucunda bir inceleme yapıldı ve 2001 yılında yürürlüğe giren "Özel Hizmet Kurumlarının Yeniden Yapılandırılması Planı" politikası çerçevesinde tek bir kurumun kurulması kararı verildi. 1 Nisan 2004 tarihinde devlete bağlı olmayan, tek bir çatı altında toplanmış idari kurum olarak İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (PMDA) kuruldu. Bu kurum, Avrupa'da ve dünyanın diğer bölgelerinde bulunan kurumlarla pek çok benzerlik taşımaktadır. Bu yeni kurumun temelleri atılırken Japonya inceleme ekibi ve Birleşik Krallık devlet kurumları (MHRA'dan önce var olan MCA ve MDA) arasında kapsamlı görüşmeler yapılmıştır.

PMDA'nın kurulmasıyla PMDEC, JAAME ve OPRS/Kiko'nun sorumlulukları bu kuruma devredilmiştir. 2005 yılında araştırma ve geliştirme teşvik hizmetleri görevi PMDA'dan alınarak Ulusal Biyomedikal İnovasyon Enstitüsü'ne verilmiştir. Bu yeni kurum, Avrupa'daki yürütme kurumları kadar bağımsızdır. Dünya genelindeki diğer kurumlara benzer şekilde PMDA da Japonya Sağlık Bakanlığına (MHLW) bağlıdır ve onaylar kurum tarafından değil, bakanlık tarafından verilmektedir. Bu da Avrupa genelinde kullanılan yapıyla benzerlik taşımaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise sistem farklıdır. Burada onayları Sağlık ve Beşeri Hizmetler Departmanı değil, Gıda ve İlaç Dairesi vermektedir. PMDA halen "Kiko" olarak anılmaktadır. Bu isim, daha önce OPRS tarafından kullanıldığından bu durum karışıklıklara neden olabilir. Bu kelime "kurum" anlamına gelmektedir.

PMDA, sağlıkla ilgili advers etkiler yaşayan kişilere yardım hizmetlerini devretmemiştir. Bu yardım hizmetleri, hem ilaç hem de tıbbi cihazlardan kaynaklanan advers reaksiyonları ve olayları kapsamaktadır. Aynı zamanda sağlık alanında meydana gelen kazaları da kapsamaktadır.

Bu yeni kurum önerilerde bulunmakla sorumludur. Ayrıca ilaçların ve tıbbi cihazların kalitesi, etkililiği ve güvenliliğine yönelik incelemeler gerçekleştirmektedir. Günümüzde klinik araştırma başvurularını değerlendirme, ilaç geliştirme çalışmalarını görüşme ve onay incelemesi kapsamında dosyaları inceleme sorumluluğunu da üstlenmiştir. Ayrıca pazarlama sonrası güvenlilik önlemlerine ilişkin bilgi toplama, analiz etme ve sunma yükümlülüğü taşımaktadır. Buna göre, Japonya sistemi son 10 yılda dikkate değer bir şekilde gelişmiş, en büyük değişiklikse 2004 yılında yeni kurumun yaratılmasıyla gerçekleşmiştir. Japonya'nın düzenleyici sistemi artık dünyanın diğer bölgelerindekine çok benzerdir. Japon sisteminde ek olarak advers sağlık etkileri yardım hizmeti bulunmaktadır. Daha önce açıklandığı üzere bu sistem ilaç ve biyolojik ürün kaynaklı enfeksiyonlar da dahil olacak şekilde advers sağlık etkisi yaşayan kişilerin tıbbi masraflarının karşılanmasını, maluliyet aylığı ve ölüm aylığı ödemelerinin yapılmasını sağlamaktadır.



Şekil 2.

Yardım hizmeti ayrıca subakut miyelo optik nöropati hastalarına sağlık yardımı ödemesi yapmakta, HIV pozitif ve AIDS olan hastalara da destekte bulunmaktadır.

2006 yılında Japonya yönetimi sektörel tüm alanlar "İnovasyon 25" adında bir reform programı başlatmıştır. Bu reformla ilaç ve tıbbi cihaz sanayi alanları, Japon ekonomisinde inovasyon yapılacak kilit sektörler olarak belirlenmiştir. Hazırlanan raporda düzenleyici sürecin altı çizilerek Japonya'da diğer ülkelere kıyasla önemli bir "ilaç gecikmesi" yaşandığı belirtilmiştir. Bu gecikmenin bir bölümü düzenleyici sistemdeki kaynak eksikliklerine bağlıken bir bölümü de faz II ve faz III araştırmaların Japonya'daki ilaç sektörü tarafından geç gerçekleştirilmesine bağlanmıştır. Ülke yönetimi ve kurum, etkileyici bir değişim programını yürürlüğe koymuş ve program başarılı olmuştur. Ortak bir şekilde performansla ilgili yeni hedefler belirlenmiş ve kurum çalışanlarının, özellikle inceleme gerçekleştiren kişilerin sayısı önemli derecede artırılmıştır. PMDA günümüzde çok daha verimli bir şekilde faaliyet göstermektedir. Kurum aynı zamanda değerlendirme raporlarının paylaşılması amacıyla bazı Güney Doğu Asya ülkeleriyle de iletişime geçmiştir. Ayrıca çok uluslu faz III klinik araştırmalara (uygun olduğu durumlarda) Japon gönüllülerin de dahil edilmesi için şirketler teşvik edilmiştir. Bu politika sayesinde şirketler, "ilk aşama" küresel dosya sunumlarına Japonya'yı da dahil etmektedir.

Yeni kurumun işlevleri **Şekil 2**'de gösterilmektedir.

DOSYA GEREKLİLİKLERİ

Hem ICH hem de GHTE üyesi olan Japonya'da dosya gereklilikleri artık Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliğindeki gerekliliklerle aynıdır. Japonya, tıbbi ürünler için ortak teknik doküman (CTD) formatını kullanmaktadır. Japon otoritesi daha önce "GAIYO" adı verilen bir ara dönem özeti gerekliliğinin yerine getirilmesini talep ediyordu. GAIYO, Avrupa uzman raporuyla FDA entegre etkililik ve güvenlilik raporunun birleşiminden oluşuyordu. Artık bunun yerini ortak teknik doküman formatı almıştır.

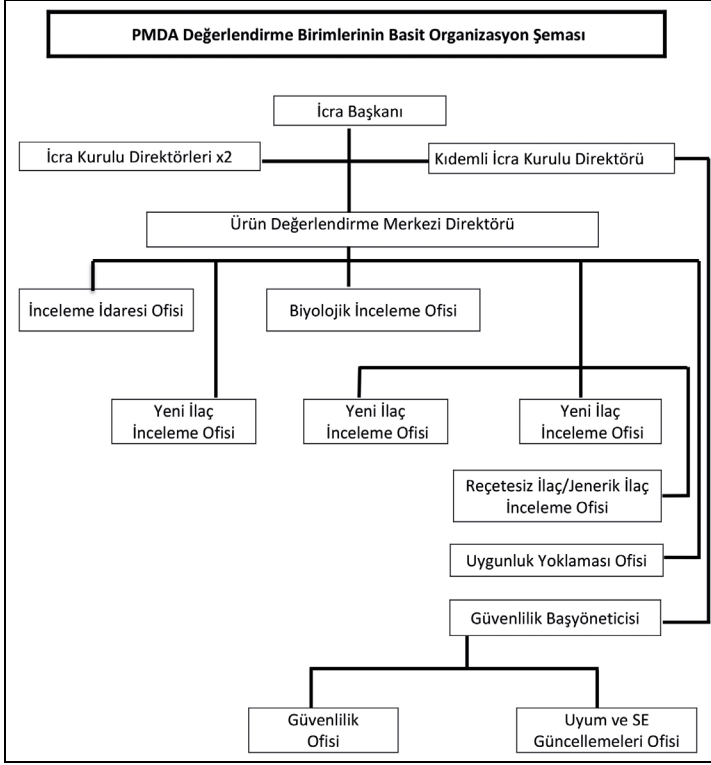
Tıbbi cihazlara ilişkin gereklilikler daha az katı olmakla birlikte Japonya bu alanda da GHTE sınıflandırma uyumu değerlendirme sistemini benimsemiştir. Risk temelli bu sistemde tıbbi cihazlar üç sınıfa ayrılmakta ve orta dereceli risk sınıfı için bir alt bölüm bulunmaktadır. Japonya ayrıca GHTE ile kapsamlı görüşmeler sonucunda ayrıntılandırılan tek bir teknik değerlendirme dokümanını (STED) da kabul etmiştir. Tamamlanması gereken ulusal başvuru formları bulunmaktadır ancak bu işlem, GMDN uluslararası isimlendirme sisteminin kullanılmasıyla kolaylaştırılmıştır.

Japon Kurumu, diğer kurumlarda olduğu üzere gelirlerinin bir bölümünü ücretlerden elde etmektedir. Bu ücretlerin başvuru esnasında ödenmesi gerekmektedir. Bu makalede başvurunun tüm ayrıntılarını ele almak mümkün olmasa da gerekli bilgiler doğrudan PMDA'dan alınabilir. Başvurularla ilgili ayrıntılı bilgilere kurumun <http://www.pmda.go.jp> adresindeki web sitesinden ulaşılabilir. Bu sitenin İngilizce bölümü geliştirilmiştir ve pek çok bilgiye İngilizce olarak ulaşılabilir.

İNCELEME SÜRECİ

Önceleri değerlendirme ve incelemeler üç farklı kurum tarafından yürütülmekteydi. Klinik araştırma danışmanlığı, format değerlendirmesi ve eşdeğerlik incelemesi OPSR ve JAAME tarafından gerçekleştirilmekteydi. Güncel klinik incelemeler PMDEC'nin sorumluluğundaydı. Yeni kurumun kurulmasıyla tüm bu faaliyetler PMDA çatısı altında toplanmıştır. Bir başvurunun klinik araştırma aşamasından onaylama aşamasına kadar tüm süreci yürütecek ekipler atanmıştır. Kurum, önemli sayıda ek çalışan işe almakta ve eğitmektedir. Dosyanın değerlendirilmesi görevini kurum içi inceleme görevlileri üstlenmektedir ancak bu görevlilerin kurum dışı bağımsız uzmanlara ve danışmanlık komitelerine de erişimleri vardır ve bunlar tarafından desteklenmektedir.

PMDA, reçetesiz ilaçlar dahil her türlü ilacı incelemektedir. PMDA ayrıca tüm tıbbi cihazların değerlendirilmesinden de sorumludur. Bu nedenle FDA'de cihaz ve radyolojik sağlık merkezi (CDRH) içerisinde kullanılan sistemle ve Kanada ve Avustralya'da bulunan sistemle paralellik taşımaktadır.



Şekil 3.

Japonya'da değerlendirme süreci kurum tarafından gerçekleştirilirken Avrupa'da Ulusal Yetkili Otorite tarafından atanan Onaylı Kurum tarafından gerçekleştirildiğinden bu noktada bir farklılık oluşmaktadır.

Japonya'nın tıbbi cihaz risk hesaplama sistemi, GHTF tarafından belirlenen sistemdir. Buna göre Japonya'daki kurum Sınıf 1 tıbbi cihazlar için çok sınırlı bir inceleme ve tescil gerçekleştirirken yüksek riskli ikinci ve üçüncü kategoriler çok daha kapsamlı bir inceleme tabidir. PMDA aynı zamanda "ilaç benzerleri ve kozmetik ürünlerin" değerlendirilmesinden de sorumludur. Bu görev ilerleyen bölümlerde ele alınacaktır.

Sağlık ürünlerinin incelenmesi ve değerlendirilmesi, Japonya'nın ilaç işleri kanununun hükümlerine göre gerçekleştirilmektedir. Aynı zamanda ICH'nin ilgili kılavuzları ve uluslararası standartlar da dikkate alınmaktadır. Kurumun organizasyonu Şekil 3'te gösterilmektedir.

Bu organizasyon şeması basitleştirilmiş olup genel işler ve koordinasyon ofisi ve yardım hizmetleri ofisi dahil edilmemiştir. Şekilde inceleme faaliyetlerinin yönetilmesinden ve planlanmasından sorumlu bir inceleme idaresi ofisi olduğu görülmektedir.

Yeni ilaçların değerlendirilmesi için üç ofis, biyolojik ürünler için ayrı bir ofis, acil durum ilaçları ve jenerik ilaçların değerlendirilmesi için bir ofis, tıbbi cihazların değerlendirilmesi için bir ofis ve uygunluk yoklaması için bir ofis bulunmaktadır. Bu ofisler, ürün değerlendirme merkezi direktörüne doğrudan raporlama yapmaktadır. Güvenlilik ve standart uyumu ofisleri ayrıdır ve bunlar Güvenlilik Başyöneticisine raporlama yapmaktadır. Ürün değerlendirme merkezinde ayrıca hızlandırılmış incelemeleri ele alan öncelikli inceleme direktörü bulunmaktadır.

Mevcut mevzuatların temel özellikleri ve değerlendirme yöntemleri aşağıda açıklanmaktadır. Bu makalede tüm ayrıntıların ele alınması zor olacaktır. RAPS (Ruhsatlandırma Uzmanları Topluluğu), Japonya'da ilaç ve cihazları kapsayan bir organizasyon kurmuştur. Bu sayede, Japonya'daki mevzuatları içeren Japonya Temel Gereklilikleri adında kapsamlı bir kılavuz oluşturulmuştur. Bu kılavuz RAPS web sitesinden (www.raps.org) incelenebilir.

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURULARI

Japonya'da ilaç gelişim sürecinin tüm fazlarında klinik araştırma başvurusunda bulunmak gerekmektedir, faz I araştırmalar da bu koşula dahildir. Talep edildiğinde PMDA yüz yüze danışmanlık sağlayabilir ve hem yeni ilaçlara hem de tıbbi cihazlara yönelik klinik araştırmalarda rehberlik hizmeti verip önerilerde bulunabilir. Yeni formülasyonların ve yeni endikasyonların geliştirilmesine yönelik önerilerde de bulunmaktadır. Bu tavsiyeler artık reçetesiz ilaçları ve jenerik ilaçları da kapsamaktadır. Kurum aynı zamanda yüz yüze görüşmelerde verilerin standartlara uyumu ve kabul edilebilirlik derecesi konusunda da önerilerde bulunmaktadır. İşlem süreleri gibi konularda da ek bilgiler sağlanabilir.

Klinik geliştirmenin tüm aşamalarında klinik araştırma bildirimleri (CTN) yapılması zorunludur. Bu bildirimlerde resmi onay verilmemektedir ancak başvuru sahibine kurum tarafından soru iletilmediği veya başvuru reddedilmediği sürece başvurudan 31 gün sonra çalışma başlatılabilir. Sonraki onaylar ve araştırmanın uzatılması konularında değerlendirme süreci 31 günden 14 güne düşmektedir. CTN sunulduktan sonra araştırma ilacı ya da tıbbi cihaz Japonya'ya ithal edilebilir. 31. günde ilgili ilaç ya da cihaz araştırmacıya tedarik edilebilir. Etik kurul onaylarının ayrı bir şekilde alınması gerekmektedir. Etik kurulun onayı ve yorumları kuruma bildirilmek zorundadır.

PMDA, geliştirme aşamasında çok kapsamlı bir resmi danışmanlık hizmeti sunmaktadır. Faz I öncesi danışmanlık görüşmesinde Faz I geliştirme sürecinin başlatılmasının gerekçesi şirket tarafından kuruma açıklanmaktadır. Faz II geliştirme sürecinin başlarında genellikle 2 ya da 3 saat süren danışmanlık görüşmeleri yapılmaktadır. Sonraki toplantılar Faz II aşamasının ardından gerçekleştirilmektedir. Bu görüşmelerde Faz III aşamasına devam etmenin gerekçesi ve/veya dünyanın diğer bölgelerinde oluşturulan klinik araştırmalarla eşitleme çalışması yapılmasının gerekçesi açıklanmaktadır.

Toplantılar genellikle yeni kılavuz başvurusunun doldurulmasından önce gerçekleştirilmektedir. Gerekli olduğu durumlarda başvuru sahipleri, ürünün ya da cihazın geliştirilmesi sırasında ortaya çıkan konuların görüşülmesi için ek toplantı talebinde bulunabilir.

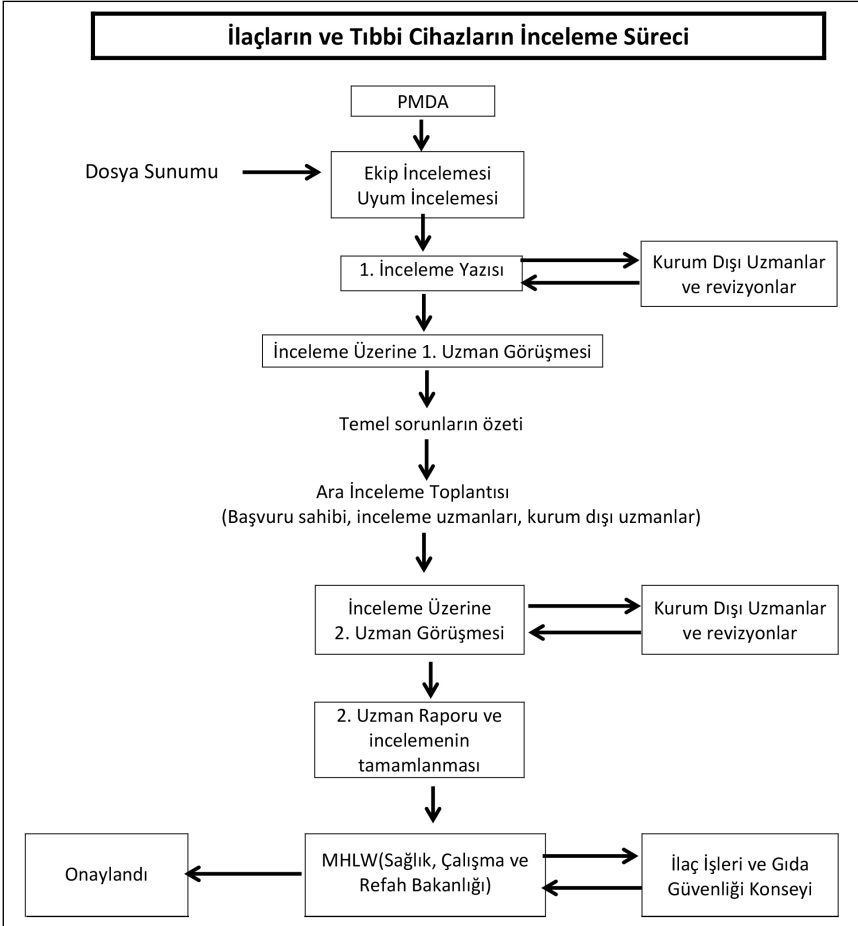
DEĞERLENDİRME SÜRECİ

Yeni sistemde hem ilaç hem de tıbbi cihaz dosyaları kuruma sunulmaktadır. Sunumun ardından bir inceleme ekibi kurulur. Dosya ilk olarak uygunluk yoklama ofisi tarafından incelenir. Bu incelemede başvuruda bulunan tüm belgelerin ve verilerin GLP, GCP ve GPMSP (İyi Pazarlama Sonrası İzleme Uygulamaları) hükümlerine uygun olup olmadığı kontrol edilir. Uyum incelemesinin ardından dosya, başvurunun güvenilirliğini ve kalitesini değerlendiren bir inceleme ekibine yönlendirilir. İnceleme sürecinde ekip, kurum dışı uzmanların da görüşünü almaktadır. Biyoteknoloji başvurularıyla ayrı bir ofis ilgilenmektedir. Kurum, değerlendirme süreci için hedef inceleme sayısı belirlemiştir ve bu hedeflere uyum, kurum tarafından yayımlanmıştır.

İnceleme tamamlandıktan sonra hazırlanan rapor, incelemeyi gerçekleştiren kişilerin ve kurum dışı uzmanların katıldığı bir toplantıda paylaşılmaktadır. Bu toplantıda temel sorunlar ve değerlendirmenin ön sonuçları ele alınmaktadır. Ardından, temel sorunların özeti inceleme toplantısında sunulur. Bu toplantıya başvuru sahibi, başvuru sahibini destekleyen uzmanlar, incelemeyi gerçekleştiren kişiler ve kurum dışı uzmanlar

katılmaktadır. Toplantılar Ofis Direktörü ya da İnceleme Direktörü tarafından düzenlenir ve iki oturumdan daha uzun sürebilir. Bu sistem, Merkezi Avrupa Değerlendirme Sistemi kapsamında gerçekleştirilen görüşmelerle ya da "sözlü açıklamalarla" paralellik göstermektedir. Aradaki tek fark, Avrupa'daki sistemin CHMP'yi de içeren daha resmi bir prosedür olmasıdır. Japonya'daki sistemdeyse kurum dışı uzmanlar da ortak paylaşım toplantısına katılmaktadır.

İlk incelemenin ardından kurum içi ekip, başvuru sahibi tarafından sunulan ek bilgileri ya da açıklamaları dikkate almaktadır. Ardından, incelemeyi gerçekleştiren kişilerin ve kurum dışı uzmanların katıldığı ikinci bir uzman toplantısı düzenlenir. Bu toplantıda revize edilmiş ya da güncellenmiş rapor ve tüm görüşmelerin özeti hazırlanır. Bu dokümanlar ve ilgili öneriler, başvurunun onaylanıp onaylanmayacağına karar veren MHLW'ye (Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı) sunulmaktadır. Karmaşık ve zorlu başvurularda İlaç İşleri ve Gıda Güvenliği Konseyinin de önerisi alınabilir. Bu konsey, Japonya İlaç İşleri Kanunu kapsamında kurulan resmi bir kurumdur.



Şekil 4.

Şekil 4'te İlaç İşleri Kanunu. İnceleme sürecinin özeti sunulmaktadır.

GMP YOKLAMA HİZMETİ VE KALİTE YÖNETİMİ İNCELEMESİ
PMDA iyi üretim uygulamaları yoklamalarını gerçekleştirme ve tıbbi cihazlarda kalite yönetim sistemini değerlendirme sorumluluğunu da üstlenmiştir. Bu yoklamalar hem

yerinde hem de belge üzerinden gerçekleştirilmektedir. Kurum, Japonya'daki üretim tesislerini düzenli aralıklarla incelemekte ve yurt içinde üretim lisansı gerektiren tesislerde yoklamalar gerçekleştirmektedir. Kurum, gerekli olduğu ve tesisin karşılıklı onay anlaşmaları kapsamında olmadığı durumlarda yurt dışındaki üretim tesislerinin onaylanmasını da gerçekleştirmektedir.

Kurum üretim tesisinde yeni ilaçlar, yeni tıbbi cihazlar, aşular ve tesiste üretilen yüksek riskli tıbbi cihazlara yönelik belirli, ürün odaklı bir yoklama düzenlemektedir. Kurum, EMA tarafından merkezi başvurularda uygulanana benzeyen ürün odaklı bir yoklama gerçekleştirmektedir.

İLAÇ BENZERLERİNİN VE KOZMETİK ÜRÜNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Japonya ilaç işleri kanununda geçen tıbbi ürün tanımı, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa mevzuatlarındakine çok benzerdir. Tıbbi cihaz tanımı için GHF'de geçen tanım kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak "ilaç benzerleri" olarak bilinen bir ajan sınıfı bulunmaktadır ve bu sınıf, Japonya'da PMDA tarafından değerlendirilmektedir. İlaç benzeri olarak değerlendirilen bu ajanların etkisi tanımlanabilir olmakla birlikte, ilaç kanununda ilaç olarak tanımlanan ajanlardan daha hafiftir. Bu ürünler tıbbi bir iddia öne sürmedikleri takdirde hem Avrupa'da hem de Amerika Birleşik Devletleri'nde kozmetik ürün olarak kabul edilmektedir. Bu ürünler arasında deodorantlar, tüy dökücü ürünler, ilaçlı sabunlar, diş temizleme ürünleri ve böceksavarlar bulunmaktadır. Japonya'da ilaç benzerlerinin pazarlanmadan önce PMDA tarafından onaylanması gerekmektedir. Bu nedenle bir dosya sunulmalı, ilgili etkililik, güvenilirlik ve kalite konuları ele alınmalıdır. Elbette bu ürünlerle reçetesiz ürünler arasında bazı farklar bulunur. İlaç benzerleri, Japonya pazarına özel ürünlerdir. Başvuru sahiplerinin bu ürünlerin Japonya'da ilaç benzeri olarak mı yoksa genel tüketici ürünleri olarak mı sınıflandırıldığını kontrol etmesi gerekmektedir. Kozmetik ürünler, Avrupa'da ilaç yetkili otoriteleri tarafından düzenlemeye tabi tutulmamaktadır. Bu ürünler, tüketici ürünlerinin alt kategorisi olarak farklı bir mevzuat yoluyla onaylanmaktadır. Japonya'da kozmetik ürünleri PMDA yetkisi altındadır ve pazarlanmadan önce onaylanmaları gerekmektedir. Hem ilaç benzerleri hem de kozmetik ürünleri için yapılan başvurularda aşağıdaki veriler sunulmalıdır:

1. Materyalin kaynağı, tanımı ya da keşfi
2. Geçerli olduğu durumlarda Japonya dışındaki ülkelerde kullanım deneyimi
3. Fiziksel ve kimyasal özelliklerine ve spesifikasyonlarına yönelik ayrıntılar
4. Stabilitate verileri
5. Hayvan ve İnsan Güvenlilik Verileri
6. Belirtilen endikasyonları destekleyen veriler

JENERİK İLAÇLAR

Jenerik ilaçların Japonya pazarındaki oranı, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki oranın çok altındadır. Jenerik süstitüsyon Japonya'ya yavaş bir şekilde giriş yapmaktadır ve artışına yönelik planlar bulunmaktadır. Jenerik ürünlerin çoğunun pazara girişi, yenilikçi ilaç yenilenmesi için belirtilen münhasırlık süresine ve onun patent koruma süresine bağlıdır. Japonya'da özgül bir münhasırlık süresi bulunmamaktadır. Ancak ruhsatın ilk kez yenilenmesi (ya da yeniden değerlendirilmesi) kavramı mevcuttur. Bu işlem genellikle altı yıldan sonra gerçekleşmektedir. İlk değerlendirme gerçekleştirilmeden jenerik başvurusunda bulunulamamaktadır. Bazı durumlarda ikinci bir yeniden değerlendirme gerekmektedir. Böyle bir durumda jenerik, ikinci değerlendirme sonrasına kadar dikkate alınmamaktadır. Bazı durumlarda bu hüküm önemlidir çünkü Japonya'da bazı başvurular diğer ülkelere kıyasla çok daha önce onaylanırken çoğu başvuru da Japonya'da diğer tüm

pazarlara kıyasla daha geç sunulmaktadır. Bunun sebebi, yukarıda belirtildiği şekilde Japon gönüllüler üzerinde ek faz III çalışmalar yapılması gerekliliğidir.

TIBBİ CİHAZLAR VE İN VİTRO TANI CİHAZLARI (IVD)

Japonya'da tıbbi cihaz ve in vitro tanı cihazı düzenlemelerinde yakın zaman önce büyük bir değişiklik yapılmıştır. Bu değişiklikler 2005 tarihli İlaç İşleri Yasasına (PAL) ve in vitro tanı cihazlarına yönelik güncellemeye eklenmiştir. Japonya, GHFT'nin (Global Uyum Görev Gücü) 4 tıbbi cihaz sınıflandırmasını benimsemiştir. İlaç İşleri Yasası sınıflandırmasında genel tıbbi cihazlar Sınıf I olarak değerlendirilmektedir ve üreticinin kendi sertifikasına tabidir. Avrupa sisteminde Sınıf IIa'da belirtilen cihaz türlerine çok benzeyen Sınıf II tıbbi cihazlar ise artık üçüncü taraf sertifikası alabilmektedir. Sınıf III ve Sınıf IV tıbbi cihazlar hâlen PMDA'nın (Japon Kurumu) tam incelemesine tabidir. Bu cihazların Sağlık Bakanlığından (MHLQ) özel onay alması gerekmektedir.

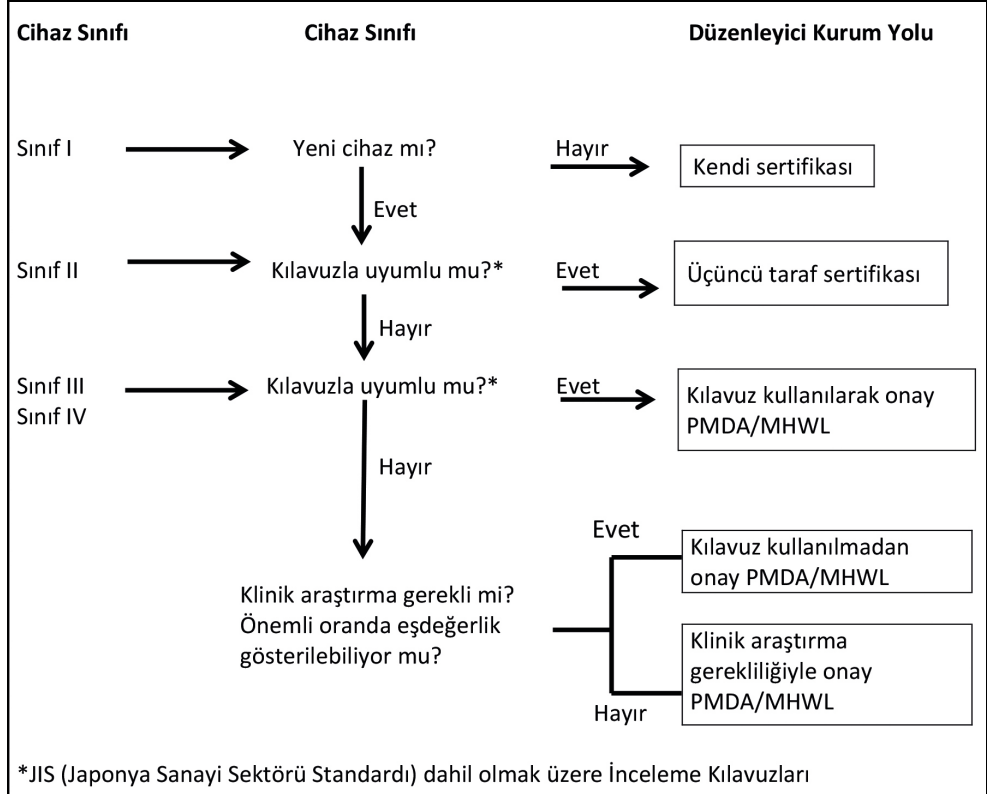
Yeni üçüncü taraf tescilli sistemine göre Japonya, 12 sertifika kuruluşu belirlemiştir. Başvuru sahibi, Sınıf II ürünler için tasarım dosyasını PMDA'ya sunmakta, PMDA da bu dosyanın geçerliliğini belirlemektedir. Ardından dosya üçüncü taraflara gönderilmektedir. Belgelemeyi inceleyen üçüncü taraflar, uygun olduğu durumlarda gerekli denetimleri gerçekleştirmektedir. Sertifika kuruluşu cihazın onayını önerdikten sonra uygun sertifika Sağlık Bakanlığı tarafından otomatik olarak hazırlanmaktadır. Japonya'da belirli bir tıbbi cihaz için teknik standartlar olduğu durumda üçüncü taraf yoluyla onaylama süreci kullanılabilir. Üreticinin teknik standarda ve GHFT belgelerinde belirtilen temel ilkelere uygun hareket etmesi gerekmektedir.

Ayrıca üreticinin Japonya'da ISO 13485'i temel alarak hazırlanan onaylı kalite yönetim sistemine uyum gösterdiğini kanıtlaması gerekmektedir. Japonya, Uyum Görev Gücü tarafından dünya genelinde kullanılması amacıyla hazırlanan özet teknik dokümantasyon, Ortak Teknik Standardı (STED) benimsemiştir. Japonya'da 2008 mali yılında 1.786 Sınıf II tıbbi cihazdan 835'i üçüncü taraf yoluyla sertifikasyon için tasarlanmıştır. Mart 2011 tarihine kadar tüm Sınıf II tıbbi cihazlarda üçüncü taraf yoluyla sertifikasyon sürecine geçilmesi planlanmaktadır.

Japonya'da in vitro tanı cihazlarına yönelik mevzuat da değişmiştir. Eski sistemde tüm in vitro cihazlar Bakanlık onayına tabi olacak şekilde sınıflandırılmıştı ve ilaç kontrol sistemi tarafından kontrol edilmekteydi. Yeni sistemde tanı cihazları için 3 kategori bulunmaktadır. Japonya, risk temelli pazarlama öncesi inceleme sistemini benimsemiştir. Düşük riskli tanı cihazlarında, Japonya'da ya da uluslararası alanda geçerli bir standart olduğu durumlarda üretici, ürün için kendi sertifikasını hazırlayabilmektedir. Sınıf I ürünü için geçerli standart olmadığı durumlarda PMDA değerlendirmesi gerekmektedir. Sınıf II (orta riskli) in vitro tanı cihazlarında da aynı ilke geçerlidir. Kabul edilebilir bir standart olduğu durumlarda değerlendirme ve sertifikasyon işlemleri görevlendirilen bağımsız inceleme kuruluşları tarafından gerçekleştirilebilir. Standart olmadığı durumlarda ise Kurum tarafından değerlendirme yapılması gerekmektedir. Yüksek riskli (Kategori III) in vitro tanı cihazlarında standart olup olmaması önemli değildir. Değerlendirme süreci, kurum dışı bir kuruluşla yönlendirme olmadan Kurum (PMDA) tarafından gerçekleştirilmektedir. Japonya'da yeni sistemin yürürlüğe girmesinden önce IVD reaktifleri ilaçlara yönelik düzenlemelere tabiydi.

Genel tıbbi cihaz sistemine göre, pazarda Sınıf I cihazın kıyaslanabileceği bir ürün olmadığında bu cihaz Sınıf II olarak değerlendirilmekteydi. Ancak cihazın kılavuza (Japonya standart sektör kılavuzu) uygun olması durumunda bu ürün Kurum onayına tabi olmadan üçüncü bir taraf yoluyla tekrar değerlendirmeye alınabilirdi. Japonya'da bir tıbbi cihaz için klinik çalışmaya gerek olup olmadığına karar verilirken Kohatsu ve Kairyō kavramları kullanılmaktadır. Kohatsu eşdeğerlik ya da önemli oranda eşdeğerlik anlamına gelmektedir. Kairyō ise iyileştirilmiş cihazları tanımlamak için kullanılmaktadır. Üreticinin

önemli oranda eşdeğerlik olduğunu gösterebildiği durumlarda klinik verilere gerek duyulmamaktadır. Aynı şekilde, etkililik ya da güvenlilik oranının mevcut ürününkünden farklı olduğu ancak klinik araştırma dışında bir yöntemle değerlendirmenin yapılabildiği cihazlarda ürüne yönelik tekrarlı geliştirme olarak kabul edilmektedir. Bu durumda cihaz geliştirilmiş ürün olarak kabul edilmekte ve klinik araştırmaya gerek olmamaktadır. Cihazın yeterince farklı olduğu durumlarda ürün, diğer kaynaklara referans yapılarak değerlendirilememektedir. Klinik araştırma gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu noktada Amerika Birleşik Devletleri'nin FDA sistemiyle pek çok paralellik bulunmaktadır. Avrupa'nın yaklaşımıysa önemli oranda farklılık göstermektedir. Avrupa'da üreticiler, Direktif gerekliliklerinin laboratuvar tezgahı testi ve/veya benzer ürünler için kamuya açık alandaki literatürün kapsamlı incelemesiyle karşılanamadığı durumlarda tüm ürünler için klinik veri sunmakla yükümlüdür.



Şekil 5. Japonya'da Tıbbi Cihazlarda Düzenleyici Kurum Yolu

Yukarıdaki şemada (Şekil 5) düzenleyici kurum yolu ve üçüncü taraf sertifikasyonunun ya da PMDA'nın dahil olmasını gerektiren durumlar gösterilmektedir.

JAPONYA'DA RUHSAT İÇİN KLİNİK VERİ GEREKLİLİKLERİ

Japonya'da kullanıma yönelik bir ilaç geliştirilirken dikkate alınması gereken pek çok nokta bulunmaktadır. Bunlar arasında polimorfizmlere bağlı olası farmakogenetik farklılıklar, farklı farmakodinamik tepkiler ve reseptör duyarlılık farkları sayılabilir. Doz toleransının yanı sıra beslenme tarzı ve gıdaların etkisi de dikkate alınmalıdır. Batı popülasyonları ve Japon popülasyonu arasında advers olay reaksiyonları raporlamalarında ve toleransında belgelere dayalı farklılıklar bulunmaktadır. Bunların dikkatli bir şekilde göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca karşılaştırma ürünü tedavilerinde ve girişimlerde de

klirik araştırma protokolü oluşturulurken önceden belirlenmesi gereken önemli farklılıklar olabilir. Hastalık prevalansı ve niteliğindeki farklılıkların incelenmesi, geçmiş karşılaştırmalarla bağlantısının incelenmesi gerekmektedir. ICH E5 Kılavuzuna (yabancı klinik verilerin kabul edilebilirliği için etnik faktörler) özellikle dikkat edilmelidir.

Başarılı bir ilaç geliştirme programında Japon hastalara yönelik verilerin olması gerekmektedir. Japonya, genellikle Japon gönüllüler üzerinde tam ya da uygun bir faz I geliştirme programının uygulanmasını gerekli görmektedir. Bu konu faz I öncesi toplantılarda PMDA ile görüőülebilir. Programda Japon gönüllüler üzerinde faz I ve faz IIa alışması gerekleştirilmişe doğrudan Japon gönüllüler üzerinde faz III çalışmasına geçilebilir ancak bu durum Japonya dışındaki geliştirme aşamasına ve kapsamına bağlı olabilir. Japon gönüllüler üzerinde faz IIb alışması gerekleştirilmişe, Kurum ile görüşerek AB/ABD programında elde edilen faz III verilerin eşitleme çalışmasıyla birleştirilip birleştirilemeyeceği tartişılabilir. Japonya'da yaşamayan Japon gönüllülerden elde edilen veriler Kurum tarafından dikkate alınabilir ancak 4 yıldan uzun süredir Japonya dışında yaşayan hastalar genellikle Japonya verilerinin bir parçası olarak kabul edilmemektedir. Bu hastaların birinci nesil Japon gönüllüler olması gerekmektedir. Kuralları daha katı olan faz III geliştirme aşamasında yeterli eşitleme çalışmaları ve faz IIb verileri kullanıldığında, Kurum tarafından koşullu onay verilen onkoloji ürünlerinde ya da çok uluslu çok merkezli bir geliştirme programında yeterli güçte Japon merkezleri olduğunda istisnalar yapılabilir.

Bu bölümde vurgulandığı üzere Japonya Sağlık Bakanlığı ve İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, uygun durumlarda büyük uluslararası faz III alışmalara Japon gönüllülerin de dahil edilmesi için şirketleri teşvik etmeye çalışmaktadır. Farklı farmakogenetik özellikler, farmakodinamik özellikler ve dozlama sorunları nedeniyle pek çok ilaç sınıfında bu mümkün olmayabilir ancak diğer pek çok ilaç türünde Japonya'yı global geliştirme programına dahil etmek mümkündür. Kurum bu tür programları özellikle görüşmek istemektedir. Bu gelişme, küresel ilaç onaylama stratejisinin bir parçası olarak yakından incelenmesi gereken önemli bir gelişmedir.

Gittikçe artan sayıda şirket artık tek bir küresel geliştirme programı yürütmek ve aynı anda küresel olarak başvurularda bulunmak istemektedir. Bunun gerçekleştirilebilmesi için, pazarlama koşullarının uygun olduğu durumlarda, faz I programlarının Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki programla aynı anda ya da kısa süre sonra başlatılması önerilmektedir. Bu sayede PMDA ile görüşmeler erken dönemde başlatılabilir ve dünya genelindeki geliştirme programına önemli sayıda Japon gönüllü dahil edilebilir.

PAZARLAMA SONRASI GÜVENLİLİK

Japonya, ICH ve GHF'nin pazarlama sonrası güvenlilik gerekliliklerini benimsemiştir. Artık tek bir küresel gereklilik sistemi olduğundan, şirketler için de durum çok daha kolay bir hâle gelmiştir. İlaçlar için CIOMS ve tıbbi cihazlar için GHF 2. Çalışma Grubu yoluyla ortak raporlama formları geliştirilmiştir.

Japonya'da faaliyet gösteren şirketlerin advers olay raporlarının ve tıbbi kurumlardan güvenlilik bilgilerinin toplanmasından PMDA sorumludur. Kurumun bir uyarı ya da güvenlilik sinyali üzerine faaliyet gerçekleştirilmesini önerdiği durumlarda bu konu başvuru sahibiyle görüőlmektedir. Uygulamaya konması için Sağlık, alışma ve Refah Bakanlığına gönderilen her türlü geçici kararda, başvuru sahibinin kurumsal görüşme hakkı bulunmaktadır. Kurum, güvenlilik bilgilerinin Japonya'daki sağlık mesleği mensuplarına dağıtılması için bir sistem geliştirmiştir. Bu sistem, yeni ilaçların izlenmesine yönelik ilginç ve eşsiz bir sistemdir.

Ekim 2001'de Japonya'da EPPV (erken dönem pazarlama sonrası farmakovijilans) programı uygulamaya konmuştur. Bu program pek çok açıdan Birleşik Krallık'taki İlaçların Güvenliliği Komitesi tarafından kullanılan siyah üçgen sistemine benzemektedir. EPPV

gereğince tıbbi kurumlar, yeni ürünlerin pazara sürülmesinden sonraki ilk altı ay içinde bu ürünlere ilişkin tüm ciddi advers olayları hızlı bir şekilde bildirmelidir. Ürünün pazara sürülmesinden iki hafta öncesinde şirket yetkilileri, yeni ilacın uygun bir şekilde kullanılmasına yönelik eksiksiz bir bilgilendirme paketini tıbbi kurumlara göndermelidir. Bu bilgileri kendi kurumlarına dağıtmak ve advers ilaç reaksiyonları bilgilerinin yakalanması konusunda ilaç şirketiyle iş birliği yapmak tıbbi kurumların görevidir. Uyarı sürecinin sona ermesinden sonraki iki ay içinde advers olay deneyimlerine ilişkin raporun Kurumun dikkatine sunulması gerekmektedir.

ASYA-PASİFİK'TE YENİ İLAÇ RUHSATI GEREKLİLİKLERİ

Pek çok yorumcu, Japonya ve Asya-Pasifik arasında bağlantı kurmaktadır. Güneydoğu Asya ülkeleri arasındaki farklılıklar ve Japonya'nın düzenleyici gereklilikleri arasındaki farklılıklar nedeniyle böyle bir bağlantı kurulması uygun değildir. Asya ülkelerindeki (Japonya hariç) dosya gereklilikleri, ASEAN Uyum Grubu tarafından benimsenen ASEAN CTD'de belirtilmektedir. Bu dokümanla ICH dokümanı arasında küçük ancak önemli farklılıklar bulunmaktadır. Başvuru sahiplerinin bu farklılıklara dikkat etmesi gerekmektedir. Stabilitelerindeki katı kurallar (bölgedeki yüksek nem ve sıcaklık nedeniyle) buna örnek olarak gösterilebilir. Bu konuda ülkeler üç gruba ayrılabilir. İlk grupta Çin, Hindistan, Kore ve Tayvan bulunmaktadır. Bu ülkelerde onaylı bir CPP (Tıbbi Ürün Sertifikası) ve klinik araştırma ya da eşitleme çalışması gerekliliği bulunmaktadır. CPP belgesi şirketin talebi üzerine FDA, PMDA, EMA, MHRA ve SwissMedic gibi büyük (önde gelen) bir değerlendirme kurumundan elde edilmektedir. Belge, ilgili ülke tarafından verilen onayın ayrıntılarını içermektedir. Ekinde ise ürün bilgileri ya da Avrupa'da kısa ürün bilgileri (KÜB) bulunmaktadır.

İlk onayın ardından bu doküman talep edilebilir. Pek çok ülkede daha yüksek bir ücret ödenerek bu süreç hızlandırılabilir. CPP'ye ek olarak pek çok alıcı ülkede Serbest Satış Sertifikası ve uygun GMP sertifikası gerekli koşullardır. Hindistan'da ve Çin'de bu ülkelere 100'den fazla hastanın katıldığı bir klinik araştırma yapılması gerekmektedir. Hindistan'da bu rakam biraz daha esneklerdir. Çok merkezli çok uluslu bir çalışmanın parçası olarak Hindistan'da çalışmaya dahil edilmiş ya da Hindistanlı 100 hastayı kullanmak da mümkündür. Çok merkezli çok uluslu araştırmalardaki bu tür hastaların kullanılması konusunun ürünün geliştirme aşamasının erken döneminde Hindistan otoriteleriyle görüşülmesi gerekmektedir. Çin'deki gereklilik, 100'den fazla hastanın dahil edildiği ayrı bir çalışma şeklindedir. Çin'de klinik araştırma onayının alınması altı ay kadar sürebilen uzun bir süreçtir. Yeni bir biyolojik ya da biyoteknolojik ürün (BLA) söz konusu olduğunda Çin otoritelerinin CTA talebini değerlendirmesi daha uzun sürebilir. Bu otoriteler genellikle eksiksiz bir faz III çalışma yapılmasını talep etmektedir. Yani bu tür biyoteknoloji ürünlerinde Çin'de ayrı bir faz III çalışması gerçekleştirilmesi gerekebilir. Biyoteknoloji ve küçük kimyasallar olmak üzere tüm moleküllerde SFDA, faz III protokolünü onaylamadan önce Çin popülasyonu üzerinde gerçekleştirilmiş bir faz I farmakokinetik çalışması görmek isteyecektir. Tayvan ve Kore'de eşitleme çalışması yapılması gerekmektedir ancak hasta sayısı belirtilmemiştir. Kore, Çin'de ve Hindistan'da olduğu gibi 100'e yakın hastanın yer aldığı daha kapsamlı çalışmalar gerekli koşullara başlamıştır ancak global bir faz II geliştirme programında makul sayıda Koreli hastanın yer aldığı dosyaları da kabul etmektedirler.

İkinci grupta Endonezya, Tayland ve Filipinler bulunmaktadır. Bu ülkelerde CPP'lerin kabul edilmeden önce onaylanması gerekmektedir. Kalan diğer ülkelerde CPP'nin sunulması gerekmektedir ancak onaylatılmasına gerek yoktur. Gerekli olduğu durumlarda kontrolleri otoriteler gerçekleştirmektedir. Diğer sayfadaki tabloda genel gereklilikler gösterilmektedir. Bazı ülkelerde CPP'nin Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa Birliği, Avustralya, Kanada, Birleşik Krallık, Fransa, İsveç ve Almanya gibi referans ülkeler

tarafından sunulması zorunludur. Hong Kong'da CPP'nin kaynak ülke ve listedeki iki ülke tarafından sunulması gerekmektedir. Tayvan'da bir grup ülkeden üç CPP ya da iki referans gruptan birer CPP ve bir eşitleme çalışması gerekli görülmektedir.

Singapur'daki durum ilgi çekicidir. Sağlık Hizmetleri Kurumu (HSA) yüksek standartlara sahip önemli bir düzenleyici kurumdur. Asya (ASEA) CTD formatındaki başvurular kabul edilmektedir. Bunlarda CPP kullanılabilir, bu durumda başvurular kısaltılmış dosya olarak kabul edilir. Ancak Avrupa/FDA küresel dosya sistemini kullanarak tam bir dosya sunmak da mümkündür.

Tablo 1. Asya-Pasifik'te yeni ilaç tescili

(A) 1. GRUP	
Ülke	Gereklilikler
Çin:	Bir CPP ve 100'den fazla hastanın dahil edildiği Çin Çalışması
Hindistan:	Bir CPP ve 100 hastanın dahil edildiği Hindistan Çalışması ya da çok uluslu bir çalışmadan 100 hasta.
Kore:	Bir CPP ve bir Eşitleme Çalışması
Tayvan:	CPP'ler ve Eşitleme Çalışması
	Almanya, Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık, Fransa, Japonya, İsviçre, Kanada, Avustralya, Belçika'dan üç CPP ya da her gruptan bir CPP:
	1. Grup: Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, Kanada, Avustralya, Birleşik Krallık
	2. Grup: Almanya, Fransa, İsveç, İsviçre, Belçika ya da özel durumlara sahip 10 ülkeden bir CPP
(B) 2. GRUP	
Onaylı CPP gerekmektedir	
Endonezya:	Bir CPP
Tayland:	Bir CPP
Filipinler:	Bir CPP
Hong Kong:	Kaynak ülkeden bir CPP ve şu ülkelerden iki CPP (Avustralya, Avusturya, Belçika, Kanada, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Yunanistan, Hollanda, Japonya, Lüksemburg, Polonya, İspanya, İsveç, İsviçre, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri)
(C) 3. GRUP	
CPP onayı talep etmeyen ülkeler	
Singapur:	Referans ülkeden en az bir CPP: Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa Birliği, Avustralya, Kanada
Malezya:	Kaynak ülkeden en az bir CPP Japonya, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri, Avusturya, Fransa, İsveç, Kanada
Makao:	Bir CPP
Kamboçya:	Bir CPP
Myanmar:	Bir CPP
Sri Lanka:	Bir CPP

Dosyanın sunulmasından iki ay önce Singapur yetkilileriyle başvuru öncesi toplantı yapılması önemlidir.

Bu bölgede CPP kullanımından en iyi şekilde faydalanmak için net bir strateji belirlemek iyi bir politika olacaktır. Şirketler, hangi ülkelerin referans ülke olarak kullanılacağını belirlemeli ve mümkün olduğunca erkenden bir CPP talep etmelidir. Bu adım, şirketin Küresel Düzenleyici Strateji Planının ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Yukarıdaki tabloda ilaç başvurularına ilişkin durum gösterilmiştir. Tıbbi cihaz başvurularında da benzer gereklilikler bulunmaktadır. Klinik çalışmada yer alması gereken hasta sayısı belirtilmemiş olsa da bu rakam, ürünün klinik kullanımına ve güvenliliğine yönelik bir çalışma gerçekleştirmeye yetecek bir rakam olmalıdır.

Asya-Pasifik Ekonomik İş Birliği Forumunda (APEC) ve ikili ilişkiler çerçevesinde, Japonya ve diğer Güneydoğu Asya ülkeleri arasındaki bilgi alışverişini teşvik etmeye yönelik görüşmeler yapılmaktadır.

14 Nisan 2008 tarihinde Japonya, Çin ve Kore arasında Japon/Çin/Kore popülasyonlarında klinik araştırma verilerini etkileyebilecek "etnik unsurları" inceleme amacıyla ortak bir proje gerçekleştirilmesi için üst düzey bir siyasi anlaşma imzalanmıştır. Bu çalışmalar ve diğer unsurları incelemek üzere her yıl üst düzey bir toplantı gerçekleştirilecektir. Ayrıca çeşitli çalışma grupları kurulmuştur. Karşılıklı veri alışverişini sağlayacak bu çalışma çok önemli bir gelişme olabilir ve bu bölgede ortak bir veri setinin kabul edilebilir olmasına imkan tanıyabilir. Bu durum, Güneydoğu Asya genelindeki küresel düzenleyici stratejiyi önemli bir şekilde etkileyebilir.

Aynı zamanda Japonya'nın güvenilirlik ve etkililik gerekliliklerinin değerlendirilmesinde yardımcı olacak diğer Güneydoğu Asya popülasyonlarının olası kullanımına yönelik araştırmalar da devam etmektedir. Bunlar son derece umut verici gelişmelerdir ve Güneydoğu Asya'daki başvurulara yönelik küresel düzenleyici stratejiyi değiştirebileceklerinden yakından takip edilmeleri gerekmektedir.

SON SÖZ

ICH ve GHTF girişimleri sayesinde Japonya'daki düzenleyici sistem son birkaç yılda önemli bir değişiklik geçirmiştir. Aynı zamanda Japonya kontrol sistemini diğer büyük pazardakilerle çok benzer olacak şekilde yeniden düzenlemiştir. Bu uyum süreci büyük bir başarıyla gerçekleştirilmiştir. Küresel sağlık sanayii sektörünün gelişimini hızlandırmıştır. Daha önce değinildiği üzere, Japonya'da ek ilaç çalışmaları ve diğer Güneydoğu Asya ülkelerinde elde edilen verilerin tescil sürecine yardımcı olması için ne oranda kullanılabilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu konu üzerinde önümüzdeki birkaç yılda önemli görüşmeler yapılacaktır.

Uluslararası ortak bilimsel tavsiye de bir olasılık haline gelmiştir. İleri tıbbi cihazlar konusunda FDA ve PMDA arasında ortak değerlendirme girişimleri yapılmaktadır. Gelecekte PMDA ile EMEA ya da FDA arasında ortak tavsiye verilmesi mümkün olabilir. Bu durum, uyum ve global düzenleyici sistemlere geçiş sayesinde kaydedilen önemli ilerlemeyi daha da öteye taşıyabilir. Japonya hem FDA hem de EMA ile gizlilik sözleşmeleri imzalamıştır.

Japonya, kurumlar arasında belirli başvurulara yönelik olarak gizli bir şekilde yürütülen görüşmelere daha fazla katılım göstermektedir. Japonya, her ay EMA ve FDA ile gerçekleştirilen ve pediyatrik ilaçların değerlendirilmesine yönelik olan telefon konferanslarına da katılmaktadır. Bu durum, önemli düzenleyici kurumlar arasındaki iş birliğinin gittikçe artmakta olduğunun önemli bir göstergesidir.

Böyle bir makalede tüm ayrıntıların ele alınması mümkün olmadığından, belirli konuların Japon otoriteleriyle görüşülmesi gerekmektedir. Yeni sistemde bu tür görüşmeler mümkündür ve teşvik edilmektedir.

A	İ
Advers Etkiler, 6.3	İnceleme Süreci, 6.4
Advers Olaylar, 6.12	
	J
C	Jenerik İlaçlar, 6.8
CHMP, 6.7	
	K
E	Klinik Araştırma Başvuru, 6.6
Etik Kurul, 6.6	
	O
F	Ortak Teknik Doküman (CTD), 6.1
Faz I, 6.11	
Faz I, 6.6	P
Faz II, 6.4	Pazarlama Sonrası Güvenlilik, 6.11
Faz II, 6.6	Protokol, 6.12
Faz III, 6.4, 6.11	
Faz III, 6.6	T
	Tıbbi Cihazlar, 6.9
G	
GCP, 6.6	U
GMP, 6.7	Uluslararası Uyum Konferansı (ICH), 6.1
I	
ICH, 6.11, 6.12	

7

Klinik Araştırmaların Etik ve Yasal Görünümleri

Arundel McDougall,
Camilla Hoffman ve Jo-Anne Powell
Ashurst Solicitors, Londra, BK

GİRİŞ

Etik ve Hukuk

Gelişmiş ve çağdaş ülkelerde, hiçbir klinik araştırma kurumu, araştırmacı veya destekleyici klinik araştırmaların yürütülmesine ilişkin etik kuralları ve yasal gereklilikleri ihmal edemez. Klinik araştırmalar bir yandan giderek artırılan düzenlemelere bağlı iken bir yandan da ilaç sektörünün ilaç risklerini öngörülen faydalar ile orantılı olarak en aza indirecek çığır açıcı ilaçların bulunmasına yönelik yüksek bir kamuoyu beklentisiyle karşı karşıya olduğu görülmektedir. Sektördeki bilimsel bilgilerin sürekli artması, yeni ilaç geliştirme ve test etme yöntemlerinin giderek gelişmesi ve medyada belli ilaçlara bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasıyla ilgili haberlerin yaygın bir şekilde yer alması bu beklentileri daha da yükseltmektedir.

Bir tarafta etik kuralların diğer tarafta ise yasal gerekliliklerin kapsamının sürekli değişmesi bu durumu daha da karmaşık bir hale getirmekte ve etik kuralların zamanla gelişip giderek kanunların bir parçası haline geldiği görülmektedir. Pek çok alanda, daha önceden isteğe bağlı uygulanan kılavuzlar artık hem ulusal hem de uluslararası düzeyde yasal gerekliliklerin bir parçası haline gelmiştir.

Bu bölümün amacı, bu el kitabının önceki baskılarını geliştirerek ilerlemek ve klinik araştırma yürüten kişilerin dikkate alması gereken en önemli konuları vurgulamaktır.

Tıbbi Araştırmalardaki Zorunluluklar

Tüm tıbbi araştırmalarda asıl zorunlu olan, başta aşağıdakiler olmak üzere önemli ancak çelişkili olabilen ilkeleri dengelemektir:

- Bir bütün olarak toplumun sağlığı ve güvenliliği açısından fayda sağlayacak başta bilimsel bilgiler olmak üzere bilginin gelişimi ve
- Kişinin vücut bütünlüğü ve kendisi ile ilgili karar verme hakkının gözetilmesi ve korunması gerekliliği.

Bunlar ve diğer faktörler arasında kabul edilebilir bir denge sağlamaya yönelik yaygın etik yaklaşım, tedbirli davranmaktır: yapılması gereken, her koşulda araştırma gönüllülerinin kabul edilebilir seviyede mümkün olan en az riske ve rahatsızlığa maruz kalmalarını sağlamaktır. Sağlıklı gönüllüler söz konusu olduğunda bu risk minimum düzeyde olmalıdır. Gönüllülerin bireysel yarar görebileceği durumlarda ise risk minimum seviyeden daha yüksek olabilir; yani elde edilecek potansiyel yarar sınırlı olsa da, daha yüksek bir risk unsurunu dengeleyecektir. Araştırma doktoru her bir gönüllüden

sorumludur; tedavinin izlenmesi ve kişinin sağlık durumunun korunması yine bu doktorun sorumluluğudur.

Helsinki Bildirgesi

Halk, bilimsel projeler yürüten kişilerin kendilerini kolaylıkla entelektüel merak veya ilgi alanlarına kaptırabileceğini düşünür. Bazı Nazi doktorlarının tıbbi araştırma adına tamamıyla kontrolsüz sıradışı eylemlerde bulunması daha sadece 60 küsur yıl önceydi¹. Bu vahşet örnekleri, aynı olayların tekrar yaşanmaması için tüm tıp doktorlarının ve tıbbi araştırmalarda görev alanların belirli temel etik kuralları kabul etmesi ve bunlara uyması gerektiğine dair modern görüşü güçlendirmiştir. Nazi savaş suçları mahkemesinin tutanaklarının açıklanmasını takiben uluslararası düzeyde kabul edilen ilk kılavuz olan 1947 tarihli Nuremberg Kodu² hazırlanmıştır. Daha sonra bunun yerini uluslararası temel metin haline gelen, 1964 yılında Dünya Tıp Birliği (WMA) tarafından kabul edilen ve o zamandan bu yana üzerinde beş kez değişiklik yapılan İnsan Gönüllüler Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler Hakkında Helsinki Bildirgesi almıştır.³

Helsinki Bildirgesi aşağıdakiiler dahil olmak üzere birtakım temel ilkeleri belirler:

- Çalışma tasarımı bilimsel açıdan güvenilir olmalıdır; önceden gerçekleştirilen hayvan çalışmalarından alınan veriler, mevcut bilgi durumu ve öngörülen sonuçlar araştırmanın yürütülmesi için kabul edilebilir bir gerekçe oluşturmalıdır.
- Araştırmacıdan bağımsız olması gereken ve "özel olarak görevlendirilmiş" bir etik inceleme kurulu, potansiyel gönüllülerin korunması amacıyla önerilen araştırmayı tarafsız olarak değerlendirmek üzere protokolü incelemelidir.
- Gönüllü, araştırmanın amaçları, yöntemi, araştırmadan beklenen yararlar, olası tehlikeler ve araştırmanın vereceği rahatsızlıklar konusunda "yeterince bilgilendirilmelidir". Gönüllü, tedavi veya araştırmacı/hekim ile ilişkisi açısından olumsuz hiçbir sonuca maruz kalmadan araştırmaya katılmama ve herhangi bir zamanda katılım olurunun geri çekme hakkına sahip olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Bu bilgilendirmeden sonra, gönüllü serbest iradesiyle hekime tercihen yazılı olarak bilgilendirilmiş olur vermelidir.
- Kişinin vücut bütünlüğü, mahremiyeti ve kendisi ile ilgili karar verme hakkı korunmalıdır.

Helsinki Bildirgesi uluslararası bir anlaşma değildir ve tek başına uluslararası hukukta geçerliliği yoktur;⁴ ancak insan gönüllülerin yer aldığı araştırmaların etik yönlerini ele alan çok sayıda ulusal ve uluslararası kılavuza ve yasal hükme ilham kaynağı olmuştur.

Bildirgenin Ekim 2000'de yapılan en yeni ve önemli revizyonunun uluslararası çevrelerde fazla rağbet görmediğini de ayrıca belirtmek gerekir. 2000 yılında yapılan bu revizyondaki "Bu Bildirgede yer verilen, araştırma gönüllülerine ilişkin koruyucu hükümler ulusal hiçbir etik, yasal veya idari gereklilik ile azaltılamaz veya ortadan kaldırılamaz,"⁶ ifadesi sebebiyle bazı uluslararası topluluklar⁵ revizyonun son derece geniş kapsamlı ve üslup açısından otoriter bir yapıya sahip olduğunu düşünmektedir. Bu revizyon ayrıca klinik araştırmalarda placebo kullanımını kısıtlayan (destekleyici ve araştırmacıların belli araştırmaları yapmaktan vazgeçmelerine neden olduğu düşünölmektedir)⁷ ve araştırma gönüllülerinin devamlı bakım ihtiyacını vurgulayan (masraflı, uzun dönemli yükümlölük olarak değerlendirilir, yine caydırıcı niteliktedir) hükümler getirmiřtir⁸. Revizyon ayrıca insan gönüllülerin yer aldığı tedavi edici olmayan biyomedikal araştırmalar ile ilgili Bölüm III hükümlerini kaldırmıştır. Bu hükümlerin bildirgede yer alması gönüllü katılımcılara doğrudan fayda olasılığı olmayan araştırmaların (evrensel olarak tedavi edici olmayan araştırma olarak adlandırılan araştırmaların) belli durumlarda (örneğin, epidemiyoloji ve faz I araştırmalar gibi) etik açıdan uygun olduğuna dair yaygın olarak kabul edilen görüşü dolaylı olarak onaylamaktaydı. Bu hükümlerin Bildirgeden çıkarılması tedavi edici

olmayan araştırmaların WMA tarafından bundan sonra etik olarak kabul edilip edilmeyeceğine yönelik bir kafa karışıklığına sebep olmuştur.

Sonuç olarak, Bildirge ile birçok ülkede 1964 yılından bu yana oluşturulmuş ulusal hükümler arasında çelişki olacağına dair endişeler mevcuttur. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesinin değiştirilmiş Bildirgede yer alan hükümleri yabancı ülkelerdeki klinik çalışmaları kapsayan kendi yönetmeliklerine dahil etmeyi kabul etmemesi ve 2005 yılında yürürlüğe giren AB mevzuatının (aşağıda ele alınmıştır) Bildirgenin 2000 versiyonu yerine 1996 baskısını temel alması da bu endişeleri belli bir ölçüde yansıtmaktadır. Bu kabul etmeme durumu nedeniyle Bildirgeye yönelik başka bir değişiklik veya açıklama yapılıp yapılmayacağını zaman gösterecektir.

Cenevre'de bulunan Uluslararası Tıp Bilimleri Örgütleri Konseyi (CIOMS) gelişmekte olan ülkelerdeki araştırmaları özel olarak vurgulayarak Helsinki ilkelerinin nasıl uygulamaya geçirilmesi gerektiğine ilişkin ayrıntılı kılavuzlar⁹ düzenlemiştir. Bu kılavuzların 2002 yılında yapılan en yeni revizyonunda uluslararası düzeyde tartışılan, fakir ülkelerin suistimal edildiğine yönelik algı sorunu ele alınmıştır. Bu revizyon ile araştırmaların, zengin ülkelerdeki standartlara uygun etkili tıbbi müdahale amacından ziyade karşılaştırmalı çalışma amacıyla düşük kaynaklı ülkelerde yapılmasının etik kabul edilip edilemeyeceği konusuna netlik getirilmiştir.

Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Kurumu (UNESCO) 2002 yılı itibarıyla biyoetiği "beş önceliğinden"¹¹ biri haline getirmiş ve biyoetik alanının günümüzde büyük önem taşıdığını ve kapsamının gönüllülere ilişkin çeşitli mesleki etik kurallardan çok daha öteye gittiğini ifade etmiştir. Bu alana verilen önemin artması, büyük oranda ulusal sınırları açan bilimsel uygulama sayısının artmasından kaynaklanmıştır; Biyoetik Konusunda Evrensel Normlar Bildirgesinin oluşturulmasının ardında yatan neden de budur.

Benzer şekilde Avrupa'da, Tescilli Tıbbi Ürünler Komitesi (CPMP) 1990 yılında yayımlanan ilk makaleden bu yana iyi klinik uygulamalarını (GCP) ele alan çok sayıda kılavuz notu yayınlamıştır.¹² Belki de en önemlisi, CPMP ile işbirliği içinde oluşturulan Uluslararası Uyum Konferansının (ICH) İyi Klinik Uygulamalar (GCP) Kılavuzunun (Konu E6) Helsinki ilkelerini sürekli olarak geliştirmekte olması ve dünya genelindeki klinik araştırma faaliyetleri üzerinde etkili olmayı amaçlamasıdır.

Bu nedenle, WMA'nın Helsinki Bildirgesini temel alarak ilerleme görevi, altı kurucu üyesinden üçü Avrupa Birliği, Japonya ve ABD'deki araştırmacı ilaç sektörünü temsil eden ICH gibi sivil toplum kuruluşları tarafından ilk olarak uluslararası düzeyde başlatılan ve devam etmekte olan bir süreçtir.¹³ Buna ek olarak, CIOMS, CPMP ve UNESCO gibi diğer kuruluşlar Helsinki ilkelerini ve pratikteki uygulamalara yönelik kılavuzları iyileştirmeye devam etmektedir. Bu ilkeleri sonradan zorunlu idari hükümler olarak kabul edebilecek çeşitli yargı makamlarınca farklı yorumların yapılmasının önlenmesi için Bildirgeyi uyumlaştırma çabalarının sürekliliği önemlidir.

Bu örnekten yola çıkılarak, iki yeni AB Direktifi, ICH/CPMP İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzunda belirtildiği üzere hem Helsinki Bildirgesini hem de ICH GCP İlkelerinin çoğunu güçlendirmiştir. Üye Devletlerin beşeri tıbbi ürünlerle yapılan klinik araştırmalarda iyi klinik uygulamalarının uygulanmasına ilişkin yasa, yönetmelik ve idari hükümlerinin uyumlaştırılması hakkındaki 2001/20/EC sayılı Direktif¹⁴ (bundan sonra "Klinik Araştırmalar Direktifi" olarak anılacaktır) bunlardan ilkidir. İkinci ve daha yeni olan yasal hüküm ise beşeri kullanıma yönelik araştırılan tıbbi ürünlere ilişkin iyi klinik uygulamaları ilkeleri ve ayrıntılı kılavuzların ve ayrıca bu ürünlerin üretim veya ithalat izni için gerekliliklerin yer aldığı 2005/28/EC sayılı Direktif¹⁵ (bundan sonra "GCP Direktifi" olarak anılacaktır). Klinik Araştırmalar Direktifi ve bu Direktife nasıl uyulacağı konusunda ayrıntılı bilgi veren GCP Direktifi sırasıyla Helsinki Bildirgesi ve ICH'yi temel almıştır. Her iki direktif de aşağıda ele alınmıştır.

Bölümün Kapsamı

Bu bölümde, önemli etik ve yasal konuların kısaca da olsa incelenmesi amaçlanmıştır:

1. Araştırma önerilerinin bağımsız etik incelemesi;
2. Bilgilendirme ve olur;
3. Zarar görme olasılığına karşı sigorta ve tazminat;
4. Araştırmaların, veri ve ürünlerin düzenlenmesi.

Bu konular hakkındaki yasal ve etik görüşler ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Bu bölümün amacı, klinik araştırmalara uluslararası bir genel bakış sağlamak olduğundan belli bir ülkedeki ayrıntılı hükümlerden bahsetmek yarar sağlamayacağı gibi mevcut alan içine bu bilgileri sığdırmak da mümkün olmayacaktır. Bunun yerine, bu bölümde ülkeden ülkeye değişiklik gösteren evrensel ve yaygın önemli konuların belirlenmesi hedeflenmiştir. Asıl vurgu, Avrupa Birliğinin tutumu üzerinde olacaktır. Belli bir ülkenin tutumunu tam olarak yansıtan ayrıntılı yasal ve pratik tavsiyeler konusunda her zaman dikkatli olunmalıdır. Avrupa'daki (AB) yakın zamanlı gelişmeler ile ilgili örnekler verilmiştir, ancak bunların eksiksiz olmadığı dikkate alınmalıdır.

Bu bölümde "destekleyici", Klinik Araştırmalar Direktifinde tanımlandığı üzere bir klinik araştırmanın başlatılması, yönetilmesi ve/veya finanse edilmesinden sorumlu kişi, şirket, kurum veya kuruluş anlamında kullanılmıştır. GCP Direktifi araştırmacı ve destekleyicinin aynı kişi olabileceğini kabul eder.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİNİN BAĞIMSIZ ETİK İNCELEMESİ

Giriş

Klinik araştırma önerilerinin bağımsız Etik Kurullar tarafından incelenmesi gelişmiş ülkelerde yaygın bir uygulamadır. Etik Kurul tüm biyomedikal araştırmalarda önemli bir role sahiptir. Bu kurul, araştırmaya katılan tüm kişilerin, özellikle de potansiyel gönüllülerin yararına bir güvencedir. Helsinki Bildirgesinde şunlar açık bir şekilde belirtilmiştir:

"Gönüllüler üzerinde yapılacak bütün araştırmaların tasarım ve uygulanması, araştırma protokolünde açık bir şekilde, gerekçesiyle birlikte tanımlanmalıdır. Bu protokol; değerlendirme, yorum, rehberlik ve uygun olduğunda onay için araştırmacı, destekleyici ve diğer bileşenlerden bağımsız, özel olarak görevlendirilmiş ilgili araştırma etik kuruluna sunulmalıdır..." (13. paragraf).

DSÖ tarafından oluşturulan daha ayrıntılı kılavuzlar¹⁶ ve CIOMS İnsan Gönüllülerin Yer Aldığı Biyomedikal Araştırmalara yönelik Uluslararası Etik Kılavuzu bu ilkeyi vurgular ve bu ilkenin uygulamada ne anlama geldiğine dair daha ayrıntılı bilgi sağlar:

"Araştırmanın amaç ve tasarımının hekimler ve deneyimli tıbbi araştırma çalışanlarından ("meslektaş grupları") oluşan bir yerel araştırma kurulu tarafından incelenmesi hem hastayı hem de araştırmacıyı korumak bakımından yasalardan daha etkili olabilir." (DSÖ 1967)

"İnsan gönüllülerin yer aldığı bir araştırmanın yürütülmesine ilişkin tüm araştırma önerileri bilimsel liyakat ve etik uygunluk açısından değerlendirilmek üzere bir veya birden fazla bilimsel ve etik inceleme kuruluna sunulmalıdır. İnceleme kurulları araştırma ekibinden bağımsız olmalı ve araştırmadan doğrudan elde edebilecekleri her türlü mali veya diğer maddi çıkarlar bu incelemenin sonucunu etkilememelidir. Araştırmacı, araştırmayı üstlenmeden önce inceleme kurulunun onayını veya iznini almalıdır. Etik inceleme kurulu, araştırmanın ilerleme durumunun izlenmesi dahil olmak üzere araştırma süresince gerektiğinde daha fazla inceleme yapmalıdır." (Kılavuz 2, CIOMS 2002)

Avrupa Birliği (AB)

2001 tarihli Klinik Araştırmalar Direktifi ve 2005 tarihli GCP Direktifinden önce kanun olmasa da ICH/CPMP GCP Kılavuzu, Etik Kurulun rolünün belirlenmesinde önemli bir

konumda yer almıştır. ICH/CPMP GCP Kılavuzu, dünya genelinde Etik Kurulların sorumluluklarını, yapısını, görevlerini ve faaliyetlerini belirleyen uluslararası düzeyde erişilebilir bir çerçeve sağlamıştır.

Klinik Araştırmalar Direktifi, klinik ilaç araştırmalarını yürüten veya destekleyenlerin yanı sıra Etik Kurullar için de ek sorumluluklar getirmiştir. Hem bu Direktif hem de daha sonraki GCP Direktifi, Etik Kurulların yasal durumu, yapısı ve bunlara ilişkin idari gereklilikleri uyumlaştırmış ve ICH/CPMP kılavuzunda belirlenen hususların çoğunu kabul etmiştir. Klinik Araştırmalar Direktifi Birleşik Krallıkta 2004 Beşeri Kullanıma Yönelik İlaç (Klinik Araştırma) Yönetmelikleri ile uygulamaya konmuştur (1 Mayıs 2004 yılında yürürlüğe giren 1031 sayılı SI 2004, son geçerlilik tarihi Direktif ile belirlenmiştir). AB üyesi ülkelerin 29 Ocak 2006 tarihli GCP Direktifinin hükümlerini uygulaması zorunludur.

Klinik Araştırmalar Direktifi Madde 2(k) doğrultusunda Etik Kurul, "*Bir Üye Devlette, sorumlulukları arasında diğer konuların yanı sıra çalışma protokolününün, araştırmacıların ve tesislerin uygunluğu ve çalışma gönüllülerini bilgilendirmek ve gönüllülerden bilgilendirilmiş olur almak üzere kullanılacak yöntemler ve belgeler aracılığıyla, bir araştırmadaki insan gönüllülerin haklarını, güvenliğini ve iyiliğini korumanın ve bu koruma ile ilgili kamu güvencesini sağlamanın yer aldığı, sağlık çalışanlarından ve tıp mesleğine mensup olmayan kişilerden oluşan bağımsız bir birim*" olarak tanımlanmıştır.

Bu Direktifteki Madde 9(1) uyarınca "*Etik Kurul olumlu görüş sunmadığı ve ilgili Üye Devletteki yetkili makam destekleyiciye kabul etmemeye ilgili herhangi bir gerekçe bildirmediği sürece, destekleyici klinik araştırmayı başlatamaz.*"

Etik Kurul tarafından bir araştırma için onay verilmesi destekleyici, araştırmacı veya araştırmanın yürütülmesinde görev alan diğer kişilerin araştırmaya katılan gönüllülere karşı sorumluluklarını ve yükümlülüklerini hiçbir şekilde değiştirmez ve ortadan kaldırmaz. Etik Kurulun görevi kamuyu rahatlatmak üzere bağımsız değerlendirme ve doğrulama yapmak ve bir araştırmaya dahil edilebilecek kişilerin korunması için önlem almaktır.

Klinik Araştırmalar Direktifi gereğince, Üye Devletler Etik Kurullara geçerli bir başvuruyu aldıktan sonra 60 günlük başvuru sahibine gerekçeli görüş bildirme süresi dahil olmak üzere belli sorumluluklar vermek zorundadır (Madde 6(5)).

Madde 6(3) bir Etik Kurulun görüşünü hazırlarken dikkate alması gereken hususları belirtmiştir. Bu hususlar:

- (a) klinik araştırmanın ve araştırma tasarımının uygunluğu;
- (b) beklenen fayda ve risklerin değerlendirmesinin Madde 3(2)(a) uyarınca belirtildiği gibi tatmin edici olup olmadığı ve varılan sonuçların gerekçeli olup olmadığı;
- (c) protokol;
- (d) araştırmacının ve onu destekleyen ekibin uygunluğu;
- (e) araştırmacı broşürü;
- (f) tesislerin kalitesi
- (g) bilgilendirilmiş olur almak üzere verilecek yazılı bilginin uygunluğu ve izlenecek prosedürün eksiksiz olması ve yazılı olur veremeyen kişiler ile ilgili araştırmaların Madde 3'te belirtilen özel kısıtlamalar bakımından gerekçesi;
- (h) bir klinik araştırmayla ilişkilendirilebilecek bir yaralanma veya ölüm durumunda telafi ya da tazminat verilmesi;
- (i) araştırmacı ya da destekleyicinin sorumluluğunu karşılayacak sigorta ya da tazminatı;
- (j) araştırmacıları ve araştırma gönüllülerini ödüllendirmek veya ödeme yapmak için belirlenen miktarlar ve gerektiğinde düzenlemelerin ve destekleyici ile merkez arasındaki her türlü sözleşmenin ilgili hususları;
- (k) gönüllülerin araştırmaya alınmasına ilişkin düzenlemeleri.

Bu nedenle, Etik Kurul çalışmanın bilimsel geçerliliği (yani çalışmanın gerekçelendirilmesi, tasarımı ve sonuç verme potansiyeli, planlanan prosedürlerin kabul edilebilirliği ve oranlılığı ile ürünün doğası), çalışmayı yürütecek personelin nitelikleri ve yeteneklerinin yanı sıra tesislerin uygunluğu konusunda ikna olmalıdır. Bu görev, kurul yeleri arasında araştırma ile ilgili olası bilimsel, etik ve yasal konuları müşterek bir Şekilde değerlendirebilecek üyelerin bulunması amacıyla kurulların düzgün bir Şekilde oluşturulması bakımından açık sonuçlar getiren zorlu bir görevdir.

Etik Kurulun 60 gün içinde gerekçeli görüş bildirmesine ilişkin zaman sınırlaması gen tedavisi, somatik hücre tedavisine yönelik tıbbi ürünler ve genetiği değiştirilmiş organizmalar içeren tüm tıbbi ürünler üzerinde yapılacak klinik araştırmalar için uzatılabilir. Ksenojenik hücre tedavisi ile ilgili araştırmalar durumunda, Etik Kurul üzerinde süre açısından herhangi bir kısıtlama olmayacaktır (Madde 6(7)).

Etik Kurulların ayrıca güvenlikle ilgili sorumlulukları da vardır. Klinik Araştırmalar Direktifinin 17. Maddesi gereğince ölümcül veya hayatı tehdit edici Şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar ile ilgili tüm bilgiler yedi gün içinde, diğer ciddi advers reaksiyonlar ile ilgili tüm bilgiler ise on beş gün içinde yetkili otoriteler ile Etik Kurullara ulaşmalıdır.

Buna istinaden Etik Kurullar ilgili bildirimleri yetkili otoriteler ile aynı zamanda alacaktır. Bu husus aşağıda daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır (Araştırma, Veri ve rn Yönetmelikleri başlığı altında – EudraCT). Direktif gereğince Etik Kurulun görevi bağımsız değerlendirme ve doğrulamanın yanı sıra sürekli izlemdir. Araştırma sırasında meydana gelen advers olaylar ve bunu takiben yapılan tüm protokol değişiklikleri Etik Kurullara bildirmeli ve Etik Kurul onayı buna göre incelemelidir. GCP Direktifine göre ye Devletlerin Etik Kurulları ve yetkili otoriteleri arasında etkili bir iletişim kurulmalıdır.

Tek bir ye Devletin toprakları ile sınırlı çok merkezli klinik araştırmalar ile ilgili olarak, Klinik Araştırmalar Direktifinin 7. Maddesine göre Etik Kurul sayısına bakılmaksızın, o ye Devlet için tek bir görüşün kabul edilmesini sağlayan bir yöntem oluşturacaktır. Birden fazla ye Devlette yrtlen çok merkezli klinik araştırmada, her ye Devlet için tek bir Etik Kurul görüşü bildirilir. Yani belirli bir ye Devlette yrtlecek bir klinik araştırma için tanınmış bir Etik Kurul tarafından bir Etik Kurul görüşü bildirildikten sonra, bu görüş araştırmanın yürütüleceği söz konusu ye Devlette bulunan tüm merkezlerde geçerli olacaktır. Bu durum, söz konusu araştırmanın belli bir merkezde yapılması gerektiği anlamına gelmez. Yerel bir merkez belli bir araştırmanın kendi tesisinde yapılmasına izin verip vermeyeceğine olgu bazında karar verebilir.

Birleşik Krallıktaki Etik Kurullara Genel Bakış

Birleşik Krallıkta Yerel Araştırma Etik Kurulları (LREC) ilk olarak yerel düzeyde ve resmi bir konuma sahip olmaksızın 1967 yılında kurulmuştur. Bu kurulların amacı tüm gerçek ve potansiyel araştırma katılımcılarının ve araştırmacıların mümkün olduğunca korunmasını sağlamak amacıyla önerilen araştırmanın güvenliliği, uygunluğu ve kalitesini değerlendirmek olarak belirlenmiştir. 1991'de Sağlık Bakanlığı, hiçbir NHS bileşeninin LREC'in onayı olmadan hiçbir araştırmayı desteklememesi gerektiğini belirten bir kılavuz düzenlemiştir. Buna göre, İngiltere Sağlık Bakanlığı, İngiliz Tıp Derneği (BMA) ve İngiliz Farmasötik Endüstrisi Derneği (ABPI) tarafından tüm Yerel Araştırma Etik Kurullarının performans tutarlılığı sağlamasına yardım edecek bir standartlar erevesi oluşturulmuştur. Bu ereve, 1994 yılında yayımlanmıştır. 1997 yılında ise Sağlık Hizmeti Kılavuzu (HSG/97/23) altında çok Merkezli Araştırma Etik Komitesi (MREC) kurulmuştur.

Araştırmacıların yanı sıra yerel ve çok merkezli Araştırma Etik Kurullarına (REC) politika tavsiyesi ve destek vermek amacıyla 2000 yılında Araştırma Etik Kurulları Merkez Ofisi (COREC) kurulmuştur. COREC'in sorumluluk alanı ayrıca REC yeleri ve yöneticileri için işlemsel sistemler ve eğitim sağlanmasını içermiştir.

Birleşik Krallıkta Klinik Araştırmalar Direktifini uygulayan Yönetmelikler REC'leri yetkilendirmek ve denetlemek üzere Birleşik Krallık Etik Kurul Otoritesini (UKECA) oluşturmuştur. Uygulamada bu görev, İskoçya, Galler ve Kuzey İrlanda'da ilgili bakanlar ve COREC tarafından yürütülmektedir. Birleşik Krallık Yönetmelikleri uyarınca Etik Kurul en az üçte biri meslekten olmayan kişiler ve en azından yarısı daha önce sağlık mesleği mensubu olarak görev yapmamış kişilerden oluşan 21 üyeden meydana gelecektir. Yönetmelikte ayrıca iki başkan yardımcısının atanması ve bir üyenin olmaması durumunda toplantılara katılmak üzere vekillerin atanmasına ilişkin bir hüküm de bulunmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

Amerika Birleşik Devletlerinde Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) beşeri ve veteriner ilaçların güvenilirlik, etkililik ve güvencesinin düzenlenmesinden sorumludur. FDA, ilaç üzerinde yapılan klinik araştırmalar yoluyla yeni bir ilacın güvenliliği ve etkililiğine dair kanıt gösterilmesini zorunlu tutar. FDA bünyesindeki İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CDER) ilaçların araştırılması, geliştirilmesi, üretimi ve pazarlamasını denetler. Yeni bir ilacın klinik incelemesi başlatılmadan önce çalışma destekleyicisi yeni araştırma ilacı başvurusu yapmalı ve FDA'nın onayını almalıdır. FDA, kısa bir süre önce CDER bünyesinde ilaç güvenliliği bilgisinin yönetimini denetlemek üzere bağımsız bir İlaç Güvenliliği Denetim Kurulu kurulmasına ilişkin bir öneri yayımlamış; fakat bu öneri baskıya verildiği sırada, kurul FDA üyeleri ve diğer devlet yetkililerinden oluşacak olduğu için bağımsızlık ve yetki açısından yetersiz olacağı eleştirileri yükselmiştir.

FDA yönetmelikleri uyarınca,¹⁷ klinik araştırmaların yürütüldüğü hastane ve araştırma kurumlarında araştırma süreci öncesinde ve araştırma sırasında araştırma önerilerini incelemek ve izlemek üzere bir Kurumsal İnceleme Kurulu (IRB) kurulmalıdır. IRB, "insan gönüllülerin yer aldığı biyomedikal araştırmaları incelemek, onaylamak ve dönemsel incelemesini yapmak üzere bir kurum tarafından resmi olarak atanmış her türlü kurul, komite veya başka bir grubu" ifade etmek için kullanılır.¹⁸ Bu incelemenin asıl amacı insan gönüllülerin hak ve esenliğini korumaktır. IRB'nin araştırmayı onaylama veya onaylamama ya da onay vermek için değişiklikler yapılmasını talep etme yetkisi bulunur. IRB'ler bu amaçla araştırma protokollerini ve ilgili materyalleri incelemek için bir grup süreci kullanır.

IRB'ler 1981 yılından bu yana ABD'de yasal statüye sahiptir.¹⁹ Ruhsat başvurusunu desteklemek için veri elde etme amacıyla kullanılacak hiçbir çalışma, bir IRB tarafından incelenmeden ve idari gereklilikleri karşıladığına dair onay verilmeden önce başlatılmış olamaz.

Her bir IRB, araştırma faaliyetlerinin eksiksiz ve yeterli şekilde incelenmesini sağlamak üzere değişik uzmanlık alanlarından en az beş üye içermelidir. IRB, toplumların hassasiyetlerine uygun hareket edebilmek için üyelerinin deneyimi, uzmanlığı ve çeşitliliği (ırk, cinsiyet ve kültürel geçmiş dahil) açısından yeterli niteliklere sahip olmalıdır. IRB'lerden hiçbirinin tamamen erkek veya tamamen kadın ya da tamamen aynı mesleğe mensup üyelerden oluşmaması için gereken çaba gösterilmelidir. Üyelerden en az biri temel ilgi alanı bilimsel alanlar, yine en az biri bilim dışı alanlardan biri olan bir kişi olmalıdır.

IRB kriterleri arasında, gönüllülere yönelik riskin en aza indirilmesi ve öngörülen yararlarla kıyasla makul düzeyde olması gerekliliği ve araştırma sonucunda elde edilmesi beklenen bilimsel/tıbbi bilgideki potansiyel gelişmenin önemi yer alır.

Avustralya²⁰

Avustralya'da önerilen klinik araştırmaların bağımsız etik incelemesi Beşeri Araştırma Etik Kurulu (HREC) tarafından yürütülür. HREC tıp uzmanı, bilim insanı ve bilim insanı olmayan üyelerden oluşan bağımsız bir kuruldur; araştırma protokolleri ve değişiklikleri ile araştırma katılımcılarının bilgilendirilmiş olurunun alınması ve belgelendirilmesinde kullanılacak yöntem ve materyalleri inceleyerek, onaylayarak ve sürekli incelemesini

yaparak araştırma katılımcılarının hakları, güvenliği ve esenliğinin korunmasından sorumludur.

HREC, Ulusal Sağlık ve Tıp Araştırma Konseyinin *İnsan Gönüllülerin Yer Aldığı Araştırmalara yönelik Etik Davranış Bildirgesine* (1999) uygun olarak oluşturulur ve faaliyet gösterir. HREC, faaliyet durumunu, 1992 tarihli Ulusal Sağlık ve Tıp Araştırma Konseyi Kanunu uyarınca oluşturulan Avustralya Sağlık Etik Kuruluna bildirir. Avustralya Klinik Araştırma Bildirimi (CTN) ve Klinik Araştırma Muafiyeti (CTX) Tabloları ile ilişkili olarak HREC'lerin sorumlulukları 1989 tarihli Terapötik Ürünler Kanunu kapsamındaki Yönetmelikler ile belirlenmiştir.

HREC onayı, CTN ya da CTX Tablosu kapsamında bir klinik araştırmanın yürütülebilmesi için ön koşuldur. Örneğin, CTN Tablosu olgusunda, Düzenlemenin 5A Ekinin 3(c) maddesinde bir araştırmanın yürütülmesi için gerekli onayın "araştırmanın yürütülmesini izleme sorumluluğunu üstlenmiş veya üstlenecek olan Etik Kurulun önerisi göz önünde bulundurularak" destekleyici ya da araştırmayı destekleyici adına yürüten kurum veya kuruluş tarafından verilmesi gerektiği belirtilir. Düzenlemenin 3(f) maddesinde ise "destekleyici ya da araştırmayı destekleyici adına yürüten kurum veya kuruluşun, Etik Kuruldan, araştırmanın sürdürülmesi ile tutarlılık göstermeyen öneri almaması veya almamış olması gerektiği" belirtilir.

Yönetmelik hazırlandığı sırada Tedavi Edici Ürünler İdaresinin klinik araştırmalar için Avustralya'daki düzenlemelerin gözden geçirilmesine ilişkin halk görüşünü almaya ve ruhsatlandırılmamış tedavi edici ürünlere erişim sağlamaya çalıştığı kaydedilmiştir.²¹ Bu incelemede HREC'lerin iş yükünü ve görevini etkileyen konular vurgulanmıştır. Buna istinaden yakın bir gelecekte HREC süreçlerinde değişiklikler yapılması olasıdır.

Japonya

Japon Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı (MHW) tarafından 1997 yılında düzenlenen ve uluslararası düzeyde uyumlaştırılan 1996 tarihli ICH/CPMP GCP Kılavuzu'nu (13 Mart 1997 tarihli 40 sayılı Merkezi İlaç Konseyi Bildirimi) takip eden İyi Klinik Uygulamalar (GCP) Kılavuzunda bağımsız inceleme kurulunun (IRB) görevleri ve sorumlulukları belirtilmiştir. Bu kılavuzlarda bir IRB'ye sahip olamayacak kadar küçük sağlık kurumları dışında her sağlık kurumunda klinik araştırmaları incelemekle görevli özel bir kurul olan bir IRB bulunması gerektiği belirtilir. IRB'nin makul bir zaman içinde bir klinik araştırmanın yürütülmesinin veya araştırmaya devam edilmesinin uygun olup olmadığına karar verebilmesi için klinik araştırmanın bilimsel, tıbbi ve etik yönlerini incelemesi, görüşlerini belgelendirmesi ve sağlık kurumunun başkanına sunması gerekir (klinik araştırmaların yürütüldüğü her türlü kamu veya özel kurum, kuruluş, tıp veya diş merkezi). IRB, gönüllü hakları, güvenliği ve esenliğinin uygun şekilde korunmasını sağlar. IRB'nin sağlık kurumu başkanından alması gereken belgeler arasında protokol, bilgilendirilmiş olur formları, araştırmacı broşürü, gönüllü alım yöntemleri ve mevcut güvenlik bilgileri yer alır.

IRB, klinik araştırmanın bilimsel, tıbbi ve etik yönlerini incelemek ve değerlendirmek için toplu olarak gerekli nitelikler ve deneyime sahip makul sayıda üyeden oluşmalıdır. IRB, temel ilgi alanı bilimsel olmayan en az bir üye ve sağlık kurumu ve diğer araştırma ile ilgili merkezlerden bağımsız en az bir üye olmak üzere en az beş üyeden oluşmalıdır. Sağlık kurumunun başkanı IRB'de yer alamaz veya görüşme ve karar alma sürecine katılamaz. IRB, insan gönüllülerin risk derecesine uygun aralıklarla ancak yılda en az bir kere olmak üzere devam etmekte olan her araştırmayı gözden geçirmeye devam etmelidir.

Rusya²²

2004 yılında Rusya Sağlık Bakanlığı kaldırılmış ve yerine Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı (MHSD) kurulmuştur. Yeniden yapılandırma klinik araştırma onay ve denetim süreçlerini de etkilemiştir.

Farmasötik Faaliyetler, İnsan Sağlığının Korunması, Bilim ve Eğitim Departmanı ismiyle yeni bir departman oluşturulmuştur. Bu departmanın sorumluluklarından biri de farmasötik ürünlerle yapılan klinik araştırmalar için politikalar ve yönetmelikler oluşturmaktır. 11 Ağustos 2004'te klinik araştırmalar için yeni onay sürecini tanımlayan ve yeni kurulan Ulusal Etik Kurul'un (NEC) sorumluluklarını özetleyen bir bilgilendirme yazısı yayımlanmıştır. Klinik araştırma onay süreci 2000 yılında yayınlanan bir Sağlık Bakanlığı Emri ile düzenlenmeye devam etse de bilgilendirme yazısı yeni bir başvuru süreci getirdi. NEC, beşeri klinik araştırmalar için hem etik hem de yasal uzmanlık gerektirdiğini ön görmektedir.

Sağlık Hizmeti ve Sosyal Gelişim Denetiminden sorumlu Rus Federal Servisi ayrıca klinik araştırma onayı vermekle sorumludur. Federal Servisin bir klinik araştırmayı incelemesinin ön koşulu NEC'in araştırmanın yürütülmesine ilişkin olumlu görüş belirtmiş olmasıdır. Diğer gereklilikler ise klinik öncesi çalışmalar için olumlu uzman görüşünün bulunması ve farmasötik ürünün uygulanmasına yönelik talimatın (çalışma protokolü ve araştırma ilacı broşürü) sağlanmasıdır.

Hindistan

Hindistan kendi GCP kılavuzlarını hazırlamış ve bu kılavuzlar 1940 tarihli İlaç ve Kozmetik Ürünler Kanunu kapsamında Hindistan'daki en yüksek teknik kurul olan İlaç Teknik Danışma Kurulu (DTAB) tarafından onaylanmıştır. Bu kılavuzlar ülke çapındaki klinik araştırmaların kalite birlikteliğini sağlamaya çalışır. Araştırmacı nitelikleri ve Bağımsız Etik Kurulun (IEC) klinik araştırmaları sonlandırma yetkisi dışında bu kılavuzlar ICH kılavuzları ile tutarlıdır. Mevcut kılavuzların kanuna dönüştürülmesine ilişkin planlar bulunmaktadır.

Hindistan'da insan katılımcıların yer aldığı tıbbi araştırmaları yönlendiren kurum olan Hindistan Tıp Araştırma Konseyi (ICMR), IEC'lerin yapısı ve sorumluluklarına ilişkin "İnsan Gönüllüleri Üzerinde Tıbbi Araştırmalara Yönelik Etik Kılavuzlar" başlıklı ayrıntılı kılavuzlar yayınlamıştır (2000). Bir çalışma başlamadan önce destekleyicinin IEC'nin olumlu görüşüyle birlikte araştırmacılardan yazılı onay alması gerekir.

IEC'nin, çalışmaya katılan insan gönüllülerin hakları, güvenliği ve sağlığının korunduğunu kontrol etmekten sorumlu en az beş ve en fazla 12 ila 15 üyeden oluşması önerilir. Kurulun yapısı çok disiplinli ve çok sektörlü olmalıdır. Halktan üyeler dahil olmak üzere üyeler tıp uzmanı/tıp uzmanı olmayan, bilim insanı/bilim insanı olmayan kişilerden oluşmalıdır. Toplumun tüm bölümlerinin çıkarları ve iyiliğinin korunması için yaş cinsiyet, topluluk ve bunun gibi özellikler açısından yeterli temsiliyet sağlanmalıdır. Gerekli görüldüğünde, görüşlerini belirtmek üzere konunun uzmanı kişiler kurula davet edilebilir.

BİLGİLENDİRME VE OLUR

Giriş

Kişinin fiziksel bütünlük ve kendisi hakkında karar verme hakkına saygı gösterilmesi temel bir etik ilkedir. Buna istinaden, kişi tıbbi bir tedaviye veya tıbbi bir araştırmaya katılım için olur vermek veya vermemekte özgür olmalıdır. Bu ilke aynı zamanda kişinin olur verdikten sonra istediği zaman olurunu geri çekebileceği anlamına gelir. Genel olarak "bilgilendirilmiş olur" alınması gerekliliği olarak ifade edilen ilke klinik araştırma ile ilgili önemli uluslararası kılavuzların tamamında yer alır. Kişinin karar ve seçimini özgür bir şekilde uygulayabilmesi için kişiye önceden yeterli bilgi verilmesi halinde olur gerçek anlamda bir olur teşkil edebileceğinden esasen bu terim kendini tekrarlayan bir terimdir. Bu nedenle geçerlilik kazanmıştır ve ulusal ve uluslararası metinlerde yer almaktadır.

Helsinki Bildirgesinin 2000 yılındaki versiyonu ile başlamak gerekirse (22. Paragraf):

"İnsanlar üzerinde yapılacak bir araştırmada her gönüllü aday; benimsenen amaçlar, yöntemler, finansman kaynakları, bütün olası çıkar çatışmaları, araştırmacının kurumsal

bağları, araştırmadan beklenen yararlar, olası tehlikeler ve araştırmanın vereceği rahatsızlıklar hakkında yeterince bilgilendirilmiş olmalıdır. Gönüllü aday; araştırmaya katılmama ya da hiçbir yaptırıma maruz kalmadan, herhangi bir zamanda, katılım olurunun geri çekme hakkına sahip olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Gönüllü adayının bu bilgileri anlamasını sağladıktan sonra hekim tercihen yazılı olarak, gönüllünün serbest iradesiyle verilmiş bilgilendirilmiş gönüllü olurunun alınmalıdır. Eğer onay, yazılı olarak alınmıyor ise; gönüllü olur, tanık huzurunda resmi olarak belgelenmelidir."

Aynı ilke, 2002 tarihli CIOMS kılavuz belgesinde (Kılavuz 4) daha ayrıntılı olarak belirtilmiştir:

"İnsanların yer aldığı tüm biyomedikal araştırmalar için araştırmacı gönüllü adayından bilgilendirilmiş olur veya bilgilendirilmiş olur veremeyecek durumda olan bir gönüllü söz konusu olması durumunda geçerli yasaya uygun olarak yasal olarak yetkilendirilmiş temsilcisinin iznini almalıdır. Bilgilendirilmiş olurdan feragat edilmesi nadir görülen ve istisnai bir durum olarak kabul edilir ve her durumda bir etik inceleme kurulu tarafından onaylanmalıdır."

Potansiyel araştırma gönüllülerine verilecek gerekli bilgiler ile araştırmacıların bilgilendirilmiş olura ilişkin yükümlülükleri 5. ve 6. Kılavuzda daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Normal şartlar altında, görüş birliği sağlanması için üç ön koşul bulunur. İlk olarak, potansiyel gönüllülere uygun ve yeterli bilgi sağlanmalıdır. Örneğin, Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığının Tedavi Oluru hakkındaki 1990 Kılavuzunda şu bilgi yer alır:

"Makul bir karar verebilmeleri için hastalar önerilen tedaviler, olası seçenekler ve her türlü önemli riski anlayabilecekleri şekilde yeterli bilgi alma hakkına sahiptir."

Tıbbi araştırma bağlamında, gönüllünün araştırmaya katılımı konusunda makul ve bağımsız bir karar alabilmesi için gönüllüye bir araştırmaya katılması istendiği söylenmeli (hastalar açısından tedavinin deneysel olduğu) ve gerekli bilgiler, çalışmanın doğası ve amacı, bu çalışmaya katılımın içerdiği veya içereceği riskler, tedavi veya prosedürlerin muhtemel rahatsızlık, potansiyel tehlike ve yan etkileri ile mevcut alternatif tedaviler (varsa) hakkında bilgilerin yer aldığı form uygun şekilde gönüllüye verilmelidir.

Araştırmaya katılımdan kaynaklanacak risklerin ne kadar kapsamlı şekilde açıklanması gerektiği veya açıklamanın ne ölçüde yalnızca maddi riskler ile sınırlandırılacağı ülkeden ülkeye değişir ve özellikle zor bir konudur. Hastaların hastalıklarının ciddi veya ölümcül olduğu ve risklerin tam olarak açıklanmasının advers psikolojik etki olarak değerlendirilebileceği durumlarda açıklanacak risk hususları karmaşık bir hâl alabilir.

Genel olarak Kuzey Amerika'da açıklamanın kapsamlı bir şekilde olması zorunludur. Avrupa genelindeki yaklaşım hastalara uygun bilgi açıklanmasının ölçüsünün bir dereceye kadar doktorlar tarafından belirlenmesi ile daha babacan bir eğilime sahip olmaya devam etmektedir. Ancak özellikle Klinik Araştırmalar Direktifi ışığında bakıldığında bu eğilim de değişmektedir. Bu yorumlar özel olarak hasta araştırmaları için geçerlidir. Sağlıklı gönüllüler durumunda ise kapsamlı bilgi dışında başka hiçbir şeyin gerekçe olarak gösterilemeyeceği genel olarak kabul edilir.

Görüş birliği için ikinci bir ön koşul ise sağlanan bilgiyi anlama ve değerlendirme yetisidir. Burada ortaya çıkan konu bireyin "ehliyetli" olup olmadığıdır. Çocuklar ve zihinsel kapasitesi bulunmayan kişiler açısından zorluklar yaşanabilir. Avrupa Birliğinde Klinik Araştırmalar Direktifi bu konuya doğrudan yer vermiştir (aşağıda tartışılacaktır.)

Üçüncü ön koşul ise herhangi bir kısıtlılık, baskı, nüfuzu kötüye kullanma, zorlama veya kandırma olmadan kişinin baskı altında kalmadan tamamen kendi isteği ile karar almasıdır. Bu bağlamda, potansiyel araştırma gönüllerine para teklif edilmesi sıkıntılı bir durum yaratabilir. Birleşik Krallıkta, temel "kural" sağlıklı gönüllülere alınacak risk için değil masraflar, zaman, verilen sıkıntı veya rahatsızlık için ödeme yapılmasıdır.

Gönüllünün çalışmaya katılımından kaynaklanan kişisel masrafların karşılanması dışında hastalara yapılan ödemeler genellikle istenmeyen bir durumdur.

İkinci ve üçüncü ön koşulun yerine getirilmesini araştırmacıların sorumluluğudur. Ancak ilk ön koşul araştırma destekleyicileri ve araştırmacıların ortak sorumluluğudur ve genellikle uygulamada en çok zorluğa neden olan konudur. Bu doğrultuda, beşeri araştırmalarda doğru bilgiler içeren, geçerli standartları karşılayacak şekilde yeterince kapsamlı ve gönüllü ile araştırmacı arasında iyi bir iletişim kurulmasına yardımcı olacak bir gönüllü bilgilendirme formu hazırlanmasına önem verilmelidir. Bilgilendirme formları sözlü açıklamanın yerini alamaz.

Bu bölümde AB dışında yürütülen araştırmalar için araştırma gönüllülerinin bilgilendirilmiş olununun alınması konusu ele alınmamıştır. Bu konu bu çalışmanın kapsamı dışında olduğundan, en azından ABD için diğer bölümlerde ele alınmıştır. Avrupa Birliği dışında araştırma yürüten destekleyiciler ve araştırmacıların yerel düzeyde tavsiye alması önerilir.

Avrupa Birliği (AB)

Klinik Araştırmalar Direktifinin 2(j) Maddesinde bilgilendirilmiş olur aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

"Klinik araştırmaya iştirak edecek kişi veya olur veremeyecek durumda olan kişinin yasal temsilcisi tarafından araştırmanın doğası, önemi, uygulamaları ve riskleri hakkında bilgi alındıktan sonra, tamamen serbest irade ile klinik araştırmaya iştirak edilmesine karar verildiğini gösteren yazılı, tarihli, imzalı karardır. İlgili kişi yazılı belge veremeyecek durumda ise, istisnai durumlarda, ulusal mevzuatta hüküm verildiği gibi, en azından bir tanığın huzurunda sözlü olur verilebilir."

Temel gereklilikler

3(2)(b) ve (d) maddesinde bilgilendirilmiş olura ilişkin temel gereklilikler belirlenmiştir. 3(2)(b) maddesi gereğince bir klinik araştırma yalnızca "Araştırmaya iştirak edecek gönüllünün veya bu kişi olur verebilecek durumda değil ise onun yasal temsilcisinin, araştırmacı veya araştırma ekibinin bir üyesi ile araştırma öncesi yapılacak bir mülakatta, araştırmanın hedeflerini, risklerini ve zorluklarını ve devam ettirileceği koşulları anlaması, istediği her an araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğu konusunda bilgilendirilmesi" koşuluyla gerçekleştirilebilir.

3(2)(d) Maddesi gereğince bir klinik araştırmanın yapılabilmesi için "araştırma gönüllüsü veya bu kişi olur verecek durumda değilse onun yasal temsilcisi klinik araştırmanın niteliği, önemi, neden olacağı durumlar ve riskler konusunda bilgilendirildikten sonra yazılı olur belgesini verecektir; ilgili kişi yazılı belge veremeyecek durumda ise, istisnai durumlarda, ulusal mevzuatta hüküm verildiği gibi, en azından bir tanığın huzurunda sözlü olur verilebilir."

Yukarıda belirtildiği üzere olur yazılı olmalı, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır. İmza, gönüllünün verilen bilgileri anladığını ve advers olay meydana gelmesi durumu dışında herhangi bir neden göstermeksizin araştırmadan çekilebileceğini, yasal ve etik haklarının ihlali söz konusu olmaksızın gönüllünün çalışmaya katılmayı serbest iradesi ile seçtiğini doğrular.

ICH/CPMP GCP Kılavuzu, bilgilendirilmiş olur almaya yönelik prosedür ve yapılması gereken açıklama türü hakkında ayrıntılı bilgi veren önemli hükümler (bölüm 4.8) içerir. Kılavuzda ayrıca (paragraf 4.8.2'de) araştırma sırasında ortaya çıkacak ve gönüllü olur ile ilgili olabilecek tüm yeni bilgilerin araştırmacı tarafından gönüllüye bildirilmesi gerektiği belirtilir. Bu bilginin iletildiği belgelenmelidir.

Ehliyet ve zarar görebilir olma

Klinik Araştırmalar Direktifi gereğince klinik araştırma için yasal olur veremeyecek durumda olan kişilere özel koruma sağlanmalıdır. Olur veremeyecek durumda olan kişiler

kullanılarak aynı sonuçlar elde edilebiliyorsa bu kişilerin klinik araştırmalara dahil edilmesine izin verilmez. Ayrıca, "Üye Devletler, bilgilendirilmiş olur veremeyecek durumda olan kişileri istismardan korumak üzere, bu tarihe kadar zaten yapılmamış ise, ayrıntılı kuralları benimseyecektir" (Madde 3(1)).

Klinik Araştırmalar Direktifinin 4. ve 5. Maddelerinde çocuklar ve bilgilendirilmiş olur verme ehliyeti bulunmayan yetişkinler için bilgilendirilmiş olur ele alınmıştır. Her iki durumda da, araştırma gönüllüsü adına hareket eden yasal temsilcinin bilgilendirilmiş oluru alınmalı ve olur veremeyecek durumda olan araştırma gönüllüsü anlama kapasitesine göre bilgilendirilmelidir. "Yasal temsilci" terimi Üye Devletler tarafından daha önceden mevcut olan ulusal düzenlemelere göre tanımlanabilir.

Klinik Araştırmalar Direktifi çocukları gelişimsel, fizyolojik ve psikolojik anlamda yetişkinlere göre farklılıkları olan duyarlı bir topluluk olarak kabul eder. Bu farklılıklar, yaşa ve gelişime bağlı araştırmaları çocukların yararı açısından önemli kılar.

Çocuklara yönelik aşılar dahil tüm tıbbi ürünlerin yaygın kullanıma geçirilmeden önce bilimsel olarak test edilmesi gerekir. Bu gereklilik, ancak çocuklar için önemli klinik değer oluşturabilecek tıbbi ürünlerin bütünlüklü olarak araştırılmasıyla sağlanabilir.

Olur veremeyecek durumda olan diğer kişilerin (demanslı hastalar, psikiyatrik hastalar vb.) klinik araştırmalara dahil edilmesi daha kısıtlayıcı olmalıdır. Klinik Araştırmalar Direktifi gereğince "test edilecek tıbbi ürünün verilmesinin hasta açısından risklerden daha baskın oranda fayda sağlayacağı veya hiçbir risk teşkil etmeyeceğini beklemek için yeterli gerekçeler" bulunması durumunda bilgilendirilmiş yasal olur verme ehliyeti bulunmayan yetişkinlerin çalışmaya dahil edilmesine izin verilir (Madde 5(i)).

ICH Kılavuzu gereğince (paragraf 4.8.15) bir gönüllü olur veremeyecek durumda ise ve gönüllünün yasal temsilcisi bulunmuyorsa acil bir durumda, Etik Kurul'un söz konusu koşullar hakkında tam olarak bilgilendirilmesi ve prensipte anlaşması kaydıyla gönüllünün araştırmaya katılmasına izin "verilebilir".

Tedavi edici özelliği olmayan olmayan (gönüllüye öngörülen doğrudan bir yararı olmayan) bir çalışma durumunda ICH Kılavuzuna göre (paragraf 4.8.14) olur her zaman gönüllünün imzası ile bireysel olarak verilmelidir. Bu ilke, en azından Birleşik Krallıktaki uygulama ile uygunluk gösterir. Birleşik Krallıkta rutin uygulama, sağlıklı gönüllü ile destekleyici arasındaki anlaşmayı kanıtlayan sözleşme şeklinde bir olur formu için imza alınmasıdır. Bu hüküm, teorik olarak küçük çocuklar ve anlama ve mantıklı düşünme yetilerini kısıtlayan zihinsel engeli bulunan kişiler üzerinde araştırma yapılmasına izin vermez. Bu alan, birbiriyle rekabet içinde olan bilgi gelişimi ilkeleri ile bireyin kendisi hakkında karar verme hakkının korunması arasında bir denge sağlamanın özelliikle zor olduğu bir alandır. Akıl sağlığı yerinde olmayan veya kısıtlı zihinsel kapasiteye sahip kişilerin tedavi edici olmayan araştırmaya katılmaları muhtemelen kendi yararlarına olmayacaktır. Bazı eleştirmenler çocuklar üzerinde tedavi edici olmayan araştırma yapılmasına, böyle bir araştırmanın bu topluluk hakkında bilgiyi artıracak olması ve araştırmanın esasen bireyin çıkarına ters düşmemesi durumunda etik kabul edilemeyecek bir durumun söz konusu olmadığını iddia eder.

Verilerin korunması

Klinik Araştırmalar Direktifinin 3(2)(c) Maddesi, klinik araştırmalar bağlamında kişisel bilgilerin kullanılmasına ilişkin geçerli Avrupa mevzuatına da uyulmasını gerektirir.

Mevzuat, insan gönüllüler üzerinde yapılan klinik araştırmalar için bilgilendirilmiş olurun bir ön koşul olmasına dair geleneksel fikre odaklanmamakla birlikte gönüllülerin kişisel bilgilerinin kullanılması ile yakından ilgilidir. Bu hususun, Avrupa'daki her klinik araştırmanın başında değerlendirilmesi gerektiğinden burada ele alınması önemlidir.

3(2)(c) Maddesine göre bir klinik araştırmanın başlatılabilmesi için "Gönüllünün fiziksel ve zihinsel bütünlüğünü kapsayan haklar korunacak ve 95/46/EC Direktifi ile

kendisi ile ilgili bilgilerin korunması sağlanacaktır." 95/46/EC sayılı Direktif kısaca Avrupa'nın Veri Koruma Direktifidir.

Birleşik Krallıkta Devlet, bilgilendirilmiş olurun NHS'nin herhangi bir birimi veya araştırma topluluğu tarafından hastanın kimliğini açıklayacak bir bilginin kullanılmasını düzenleyen temel ilke olduğunu açıkça belirtmiştir. Politikadaki bu yönelim aslen etik temelli olsa da dikkate alınması gereken önemli yasal husustur. Hastalar kendileri hakkında gizli olarak bilgi sağlar ve genel hukuk, bilginin gizli tutulduğu durumda hastanın kimliğini açıklayan formda yer alan bilgilerin kullanımını için bilgilendirilmiş olurdan başka güvenilir bir gerekçe göstermez. 1998 tarihli Veri Koruma Kanunu, (Birleşik Krallık Veri Koruma Direktifinin uygulaması) bu hüküm ve 1998 tarihli İnsan Hakları Kanununa ek olarak bireyin özel hayatına müdahalenin gerekli olup olmadığının belirlenmesini zorunlu tutan ek bir düzenleme taslağı getirir.

Yaptırımlar

Avrupa Birliği Direktifleri gereğince bir araştırma gönüllüsünün etik haklarının ihlali karşısında uygulanacak yaptırımlar her Üye Devletin kendi mevzuatına göre belirlenir.²³ Buna ek olarak, Klinik Araştırmalar Direktifi destekleyici veya araştırmacının cezai ve hukuki sorumluluğuna engel tanımaz. Genellikle, pek çok ülkede kişilere karşı suçlara ilişkin klinik araştırma bağlamında da eşit derecede uygulanabilir olan cezai ve hukuki yaptırımlar bulunur. Temel ilke, bir kişiye rızası dışında dokunmanın özellikle de fiziksel zarara yol açıyorsa ciddi bir saldırı olarak kabul edilmesi ve sonuç olarak da cezai bir suç teşkil etmesidir. Medeni hukuka göre, araştırma gönüllüsünün zararlandığı durumlarda darp fiili de söz konusu olabilir. Kişinin yani çalışma gönüllüsünün önceden prosedür için olurunun alınması bu bağlamda genellikle eksiksiz bir savunma teşkil edecektir. İmzalanmış olur formu gerçek olurun nihai bir kanıtı olmamakla birlikte kesinlikle bir kanıt değeri taşır. Ancak, klinik araştırmanın içerdiği riskler konusunda gönüllünün uyarılmaması halinde imzalanmış olur formu bile bu suç yükümlülüğünü ortadan kaldırmaz.

Yine medeni hukuka göre hem destekleyici hem de araştırmacı yeterli bilgilendirme yapılması durumunda araştırmaya katılımı sonucu zararlanan gönüllüde meydana gelebilecek deneysel tedavi sonuçlarının riskleri hakkında gönüllünün yeterince bilgilendirilmemesinden kaynaklanan ihmal nedeniyle araştırma gönüllüsünün yaşadığı zararlanmadan kendileri sorumlu tutulabilir. Bu iletişim eksikliği araştırma gönüllüsünün bakımına dair bir görev ihlali olarak değerlendirilebilir. Bu bağlamda anahtar sözcük "yeterli" sözcüğüdür ve mahkemelerin bu terime ilişkin yorumu yargı mercileri arasında büyük ölçüde farklılık gösterir. Avrupa ve ABD arasında birbiriyle çelişen yaklaşımlar söz konusudur. ABD'deki genel eğilim eksiksiz, bu nedenle de oldukça uzun bir şekilde bilgi verilmesini zorunlu tutar. Birleşik Krallıkta ise muhtemelen çok fazla bilginin çok az bilgi kadar zararlı olabileceğine dair genel bir yargı olması nedeniyle genel hukuk, tüm şartlar altında makul olası riskler, tehlikeler ve bilgilerin açıklanmasını gerektirir:²⁴ Hekim veya araştırmacı, görüş bildirmekle sorumlu ilgili alanda yetkin bir kurul tarafından uygun olarak kabul edilen uygulamaya göre hareket etmeleri durumunda genellikle görevini yerine getirmiş kabul edilecektir.²⁵ Hukukun olası müdahalesinin bu şekilde biliniyor olması, ilgiyi kaçınılmaz bir şekilde hem destekleyici hem de araştırmacının klinik araştırmada benimsediği bilgilendirme ve olur süreçlerine çeker.

85/374/EEC sayılı Ürün Sorumluluğu Hakkında AB Direktifinin AB'ye araştırma ürünleri ithal eden veya üreten (yasal amaçlar çerçevesinde "üretici" olan) destekleyiciler için en azından Avrupa Birliğinde ilave düzeyde bir "ilgi" sağladığı da burada ayrıca belirtilmelidir. Bu Direktif kapsamında, bir ürün (başka bir şekilde eleştiriye tabi olmayan) araştırma gönüllüsüne düzgün bir şekilde "sunulmazsa" "kusurlu" olarak kabul edilecektir. Bu koşullar altında sağlanan bilginin ürünü "kişilerin genel olarak beklediklerinden" daha güvenli göstereceği ölçüde eksik olması (risklerin gönüllü bilgilendirilmesinden çıkarılması

gibi) üreticinin kişisel zararlanmalardan tamamen sorumlu tutulacağı (yasal bir savunma yapmadığı sürece) anlamına gelir. Ancak pazarlanan ürünlerin aksine araştırma ürünlerine uygulanan kuralların AB üye devletlerinin hepsinde aynı olmadığı belirtilmelidir.

ZARARLANMA DURUMUNDA SİGORTA VE TAZMİNAT

Giriş

Araştırma sırasında meydana gelen zararlanmalar için araştırma destekleyicisinin tazminat ödemesine ilişkin temel bir etik yükümlülük bulunur. Farmasötik ürünlerin araştırılmasından kaynaklanan zararlanmalar neyse ki nadir yaşanır. Ancak, ortaya çıkan tüm sorunların adil ve hızlı bir şekilde ele alınması açık bir şekilde gönüllüler, ilaç sektörü ve halkın yararınadır. Manevi yükümlülük yorumunun destekleyici veya araştırmanın herhangi bir kusuru bulunmadığı durumlarda ne ölçüde tazminat ödeme veya özel sigorta masraflarını karşılama gerekliliği getirdiği ülkeden ülkeye değişiklik gösterir.

Tüm ülkelerde olmasa da pek çok ülkede uygulanan sıkı yasal ilkeler gereğince zarar gören gönüllünün tazminat talep edebilmesi için araştırma destekleyicisinin zararlanmaya sebebiyet veren kusurunu göstermesini gerekir. Pek çok durumda, gönüllünün tazminat alamaması olasıdır. Esasen, AB'de tazminat talep eden kişinin ihmal davası veya Ürün Sorumluluğu Direktifi kapsamında hak talep etmesi fark etmeksizin genellikle tazminat alması olası değildir. Her iki durumda da tazminat talep eden kişi için söz konusu olayın meydana gelmesindeki neden sonuç ilişkisine dair kanıt sunmak önemli bir zorluktur. Burada tazminat talep eden kişi, kanıt sunma konusunda en az yeterliliğe sahip kişidir.

Buna karşın, bazı ülkelerde bu konuda geçerli kılavuzlar bulunmaktadır. Kuzey ülkeleri gibi bazı ülkelerde klinik araştırmalar bağlamında sigorta veya tazminat ödemelerinin düzenlenmesine ilişkin özel bir mevzuat uygulanmaktadır. Bu ülkelerde araştırmacı için kusura dayanmayan durumlar için tam sorumluluk getirilirken kişisel zararlanma tazminatlarından kaçınmak amacıyla devletin karşıladığı tazminat ödeme planları oluşturulmuştur. Halihazırda bu planların tüm AB ülkelerinde uygulanıp uygulanmaması gerektiğine dair uluslararası bir tartışma söz konusudur. Doğal olarak, burada ele alamayacağımız yasal önlemler veya gönüllü uygulamalar aracılığıyla bunun bir sonucu olarak dünya genelinde çeşitli yaklaşımlar benimsenmiştir. Aşağıda yalnızca Klinik Araştırmalar Direktifi kapsamındaki ve seçilen Avrupa dışındaki ülkelerdeki durum ele alınmıştır.

Avrupa Birliği (AB)

Klinik Araştırmalar Direktifi tazminat ve sigortaya ilişkin aşağıdaki referansları içerir:

- Bir klinik araştırma yalnızca araştırmacı ve destekleyicinin sorumluluğunu kapsayacak bir sigorta veya tazminat ödemesine ilişkin bir hüküm oluşturmak kaydıyla başlatılabilir (Madde 3(2)(f)).
- Etik Kurul ancak klinik araştırmaya atfedilebilen bir zararlanma veya ölüm durumunda tazminat veya ödemeye ilişkin hükmü ve araştırmacı ve destekleyicinin kendi görüşünü oluşturmasına dair sorumluluğunu kapsayacak bir sigorta veya tazminatı inceleyecektir (Madde 6(3)(h) ve (i)).

Ayrıca, 1996 ICH/CPMP İyi Klinik Uygulama Kılavuzunda araştırma gönüllülerine ve araştırmacılara verilen tazminata ilişkin hükümler yer almaktadır (paragraf 5.8):

"Destekleyici, ilgili mevzuatın gerektirdiği durumda, yanlış uygulama veya ihmalden kaynaklanacak olaylar hariç, araştırmadan doğacak taleplere veya ihtiyaçlara göre araştırmacı için (yasal ve mali sigorta kapsamlı) sigorta yapmalı veya meydana gelecek zararı tazmin etmelidir."

"Destekleyicinin politikaları ve prosedürleri araştırma ile ilgili zararlanmalar olması durumunda geçerli idari gerekliliklere uygun olarak araştırma gönüllülerininin tedavi masraflarının karşılanması hususunu içermelidir."

"Araştırma gönüllülerine tazminat verildiğinde, tazminat yöntemi ve şekli ilgili mevzuata uygun olmalıdır."

Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı ve İlaç ve Sağlık Bakım Ürünleri Düzenleme Kurumu (MHRA)²⁶ tarafından düzenlenen "Klinik Araştırmalarda İyi Klinik Uygulamalar hakkında AB Direktifi" başlıklı Bilgilendirme Formunda belirttiği üzere, Klinik Araştırmalar Direktifi bir klinik araştırmada yer alan katılımcının maruz kaldığı ihmale dayanmayan bir zarar için özel bir tazminat ödenmesine ilişkin bir hüküm getirmez. Birleşik Krallıkta böyle bir durumun ortaya çıkması halinde lütuf ödemesinin dikkate alınacağı devlet tarafından finanse edilen (örneğin Tıbbi Araştırma Konseyi ve Devlet Sağlık Hizmetleri tarafından finanse edilen) araştırmalara yönelik düzenlemeler bulunmaktadır. Sektör tarafından finanse edilen araştırmalar için ABPI'nin bir tazminat anlaşması modeli bulunmaktadır. Gönüllülere ilişkin uygulamada, Klinik Araştırmalar Direktifini uygulayan Yönetmeliklerin yanı sıra klinik araştırma tazminatı hakkında ABPI'nin isteğe bağlı sektör kılavuzlarına uyulacaktır. Birleşik Krallık Yönetmelikleri, araştırma destekleyicilerine klinik araştırmaları uluslararası düzeyde tanınmış GCP ilkelerine uygun olarak yürütme, kaydı tutma ve raporlama sorumluluğu getirerek araştırma gönüllülerinin hakları, güvenliliği ve esenliğinin korunmasına yardımcı olur. Buna ek olarak, Yönetmelikler, klinik araştırma sonuçlarının halk sağlığı üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla denetlenebilmesi ve doğrulanabilmesi için bu ilkelere uygun olarak toplanması, kaydedilmesi ve analiz edilmesine yardımcı olarak halk sağlığının korunmasını sağlar.

Küresel klinik araştırma sigortası sağlayıcıları tarafından sunulan sigorta türü kusura dayanmayan durumlar için tazminat, hukuki sorumluluk ve zorunlu yerel polişe teminatını içerir.

Yukarıda belirtildiği üzere, Klinik Araştırmalar Direktifi kusura dayanmayan durumlar için tazminat düzenlemeleri gerektirmez. Etik Kurulun zarar durumunda her türlü tazminat hükmünü değerlendirme sorumluluğu devam eder.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

FDA, ICH'nin altı destekleyicisinden biri olduğu için FDA İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CDER) yukarıda bahsi geçen GCP için 1996 tarihli ICH/CPMP Kılavuzu'nu kabul eder. Kılavuz gereğince Bağımsız Etik Kurullar (IEC) ve Kurumsal İnceleme Kurulları (IRB), klinik araştırma yapma izni almak için bir başvuru yapıldığında çalışma gönüllülerine sağlanan ödemeler ve tazminat hakkında bilgileri değerlendirmekle sorumludur. Bu nedenle bu bilgiler çalışma başlatılmadan önce sağlanmalıdır. Buna ek olarak, gönüllülerin bilgilendirilmiş olur vermelerini sağlayacak bilgilerde, gönüllülerin araştırma sonucunda bir zararlanmaya maruz kalmaları durumunda kendilerine sağlanacak tazminat da vurgulanmalıdır.

1 Nisan 2004'te yapılan düzenleme ile 1996 tarihli Kılavuz, Federal Düzenlemeler Kanunu (CFR) Başlık 21 (Gıda ve İlaçlar) altında Federal Kanuna dahil edilmiştir. CFR'nin 50. Bölümü insan gönüllülerin korunmasına yer verir. CFR Bölüm 50.25'in 6. paragrafında belirtildiği üzere gönüllü için asgari riskten daha fazla risk arz eden tüm araştırmalarda ödeme yapılıp yapılmayacağına dair bilgi sunulması zorunludur. Destekleyiciler ve araştırmacılar zararlanmalar için gönüllülere tazminat ödemeye teşvik edilmesine karşın bunu yapma yükümlülükleri yoktur. Araştırmaya bağlı olarak, araştırma için ayırdıkları zaman ve araştırma sırasında yaşadıkları veya çalışma ile doğrudan ilgili tıbbi veya cerrahi prosedürler ile ilişkilendirilebilecek rahatsızlık için gönüllülere ödeme teklif edilebilir.

FDA tarafından oluşturulan "Bilgilendirilmiş Olur Kılavuzu"²⁷ başlıklı 1998 tarihli Bilgilendirme Formu olur belgesi ile ilgili olarak şu bilgileri içerir:

"olur belgesi gönüllünün haklarını ortadan kaldırmaz veya bu haklarından vazgeçtiği anlamına gelmez veya çalışmayı yürütülenlerin ihmali sorumluluğunu ortadan kaldırmaz. Mali kaynak sağlamak üzere oluşturulmuş bir sistem bulunmadığında tercih edilen ifade

şöyle olmalıdır: "...için herhangi bir mali kaynak ayrılmamıştır" "[malîyet] tarafınıza veya sigortanıza fatura edilecektir," veya hükümleri veya süreci açıklayan benzer bir ifade kullanılmalıdır. Örneğin: "sizin veya üçüncü taraf ödeme kurumunun sorumluluğunda olacaktır" ifadesi, bazı gönüllüler tarafından sigorta şirketinin ödeme yapması gerektiği şeklinde yanlış yorumlanmıştır."

Avustralya

Beşeri Araştırma Etik Kurulları (HREC) klinik araştırma önerisini değerlendirirken araştırma katılımcılarının araştırmaya katılımlarından kaynaklanan zararlanma masraflarının yeterli şekilde karşılanacağı kanaatini taşımalıdır.

HREC katılımcıların çıkarlarının ve ilgili kurum veya kuruluşun uygun şekilde korunmasını sağlamak amacıyla tazminat ödemeleri düzenlememelerini değerlendirir. Buna ek olarak tazminat koşullarının araştırma gönüllüsü adaylarına açıklanması gerekir.

Avustralya Tedavi Edici Ürünler İdaresi'nin "Onaylanmamış Tedavi Edici Ürünlere Erişim – Avustralya'da Klinik Araştırmalar" (Ekim 2004) düzenlemesine göre "destekleyici, araştırmacı ve kurum arasındaki ilişkilerin yasal ve mali sözleşmeler ile açık bir şekilde tanımlanması zorunludur." Bu sözleşmelerin "zararlanma veya ölüm durumunda katılımcılara tazminat ödenmesi veya tedavi edilmesine dair sorumlulukları veya sözleşmede yer alan tarafların sorumluluğunu kapsayacak her türlü tazminat sorumluluklarını kapsaması gerekir."

Ayrıca, reçeteli ilaç sektörünü temsil eden ulusal bir birlik olan Medicines Australia, "Şirket Desteği ile Gerçekleştirilen Klinik Araştırmalara Katılımdan Kaynaklanan Zararlanma İçin Tazminat Ödenmesine İlişkin Kılavuz"unu (16 Ocak 2004)²⁸ yayımlamıştır. Bu kılavuz, "İngiliz Farmasötik Endüstrisi Derneği tarafından kullanılan kılavuzların Avustralya'da kullanım için düzenlenmiş hâlidir." Kılavuz'da yer alan ifadelerden bazıları bunları açıklar:

"Destekleyici, kişisel zararlanma maruz kalan klinik araştırma katılımcılarına ("Gönüllüler") bu Kılavuzlara uygun olarak tazminat ödemelidir" (paragraf 1.1);

"olasılıklar dahilinde, araştırma kapsamında bir ürünün kullanılması veya uygulanmasından veya protokolde yer alan bir klinik müdahale veya uygulamadan kaynaklanan ve Gönüllünün araştırmaya dahil edilmemiş olması durumunda muhtemelen meydana gelmeyecek bir zararlanma durumunda tazminat ödenmelidir /paragraf 1.2)"; ve

"tazminat, geçici ağrı, rahatsızlık ya da daha az ciddi veya kolayca iyileştirilebilir yakınmalar için değil yalnızca kalıcı ve engelleyici nitelikteki daha ciddi yaralanmalar için ödenmelidir" (paragraf 1.4).

Tazminatın kusura bakılmaksızın ödenmesi beklenir.

Japonya

1997 tarihli CPAC/MHW GCP kılavuzları kapsamında destekleyici, gönüllülerin araştırma ile ilgili zararlanma hallerinde tedavi masrafları ve diğere zararlarının karşılanmasına yönelik sistemler oluşturmali ve sigorta sağlamak gibi gerekli önemleri almalıdır.

Japon İlaç Endüstrisi Hukuki İşler Derneği tarafından düzenlenen Klinik Araştırmalara Katılımdan Kaynaklanan Zararlanma için Tazminat Ödenmesi hakkında Kılavuz gereğince destekleyici, yasal sorumluluğu bulunup bulunmamasına bakılmaksızın gönüllüye gerektiği şekilde tazminat vermelidir. Yani zararlanmanın doğrulanması veya destekleyici tarafından inkar edilememesi halinde gönüllünün destekleyiciye karşı tazminat talep etmek için yasal bir dayanağı bulunmasa bile gönüllünün tazminat alması gerekir.

Destekleyicinin GCP kılavuzlarına uymayı kabul etmiş olması, gönüllünün kendine sağlanan ödemededen memnun olmaması halinde tazminat talep etme hakkından feragat ettiği anlamına gelmez. Ancak, Japon kültüründe sağlık çalışanlarına eskiden beri büyük saygı duyulur. Hastalar, tıp mesleğine sonsuz bir güven duyar. Fakat hastaların kendi

sağlıklarından, doktorların ise davranışlarından sorumlu tutulduğu bir sistemin uygulanması ile radikal bir şekilde bu geleneğin dışına çıkmıştır. Tazminat ödenmesini tavsiye eden protokoller yavaş yavaş uygulanmaya başlansa da bu protokollerin etkili olup olmayacağını zaman gösterecektir.

Hindistan

Hindistan'daki GCP kılavuzları gereğince klinik araştırmaya katılmaları sonucunda fiziksel bir zararlanmaya maruz kalan araştırma gönüllüleri etik kurul tarafından doğrulanması kaydıyla yaşadıkları her türlü geçici veya kalıcı sakatlık ve engelliliği tazmin edecek mali veya başka türlü bir yardım alma hakkına sahiptir. Ölüm durumunda bakmakla yükümlü olduğu kişiler maddi tazminat alma hakkına sahiptir. Destekleyici, (İlaç şirketi, devlet kurumu veya kuruluşu olması fark etmeksizin) araştırma başlamadan önce her türlü ciddi fiziksel veya zihinsel zararlanma için tazminat ödemeyi veya beklenmedik bir zararlanma için mümkün olduğunda sigorta teminatı sağlamayı kabul etmelidir. ICMR Kılavuzları her çalışmanın "insan gönüllüleri için öngörülebilir veya öngörülemez tüm riskleri karşılayacak ve çalışmanın ayrılmaz bir parçası niteliğinde olacak mekanizmalar içermesini" özellikle gerektirir.

Çalışma protokolünde çalışma gönüllülerinin çalışma sonucunda meydana gelen her türlü zararlanmaya karşı yeterli şekilde sigortalanması gerektiği belirtilmelidir. Çalışma başlatılmadan önce ilgili tarafların (örneğin, araştırmacı, destekleyici/üretici, kurum) sorumluluğu açık bir şekilde kabul ve beyan edilmelidir.

ARAŞTIRMA, VERİ VE ÜRÜNLERİN DÜZENLENMESİ

Giriş

Avrupa Birliği'nde ve Avrupa Birliği dışında, varolan özel mevzuat ile bir ürün ruhsatını destekleyecek ve beklenmedik yan etkiler veya araştırma protokolünden sapmalar durumunda araştırma katılımcılarını koruyacak uygun verilerin oluşturulması amaçlanmıştır.

Avrupa Birliği'nde mevzuatın diğer bir amacı ise malların serbest dolaşımını sağlamaktır. Aşağıda araştırma, veri ve ürünlere ilişkin düzenlemeler açısından Avrupa'da geçerli olan daha önemli kurallara yer verilmiştir. Bunun ardından ise Avrupa ülkeleri dışındaki seçilmiş ülkelerin kuralları daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Avrupa Birliği (AB)

Klinik Araştırmalar Direktifi ve GCP Direktifi, AB Üye Devletleri arasında klinik araştırma onaylarının karşılıklı olarak tanınmasına ilişkin bir gereklilik getirmemiştir. Bu nedenle birden fazla AB ülkesini içeren çok merkezli araştırmalarda birden fazla ülkede başvuru yapılması gerekir. Ancak, artık protokol onayları Avrupa'da merkezleştirilmesine ve protokol bilgileri EudraCT adı verilen tek bir veritabanında yer almasına karar verilmiştir (aşağıda ele alınmıştır).

Klinik Araştırmalar Direktifi gereğince beşeri tıbbi ürünlere yönelik hiçbir klinik araştırma aşağıdakiler olmadığı sürece başlatılamaz:

- bir etik kurulun olumlu görüş bildirmesi,
- Üye Devletteki yetkili otoriteye başvuru yapılması ve
- Yetkili otoritenin geçerli süre içinde başvurunun kabul edilmeme için destekleyiciye hiçbir gerekçe bildirmemiş olması.

Belli durumlarda (9. Maddenin 5. ve 6. paragraflarında belirtildiği üzere), bir araştırma başlatılmadan önce belli bir süre başvurunun kabul edilmeme gerekçesini beklemeden hareket etmek yerine yetkili otoriteden yazılı izin alınmalıdır (örneğin, genetiği değiştirilmiş organizmalar içeren ürünler için).

Yetkili otoritenin klinik araştırma başvurusunu değerlendirmesi için zaman sınırlaması 60 günü geçemez (ye Devletler daha kısa bir süre belirleyebilir). 60 günlük sürenin uzatılmasına yalnızca Madde 9(6)'da listelenmiş tıbbi ürünleri (gen tedavisi ve ksenogenik hücre tedavisi dahil somatik hücre tedavisi için tıbbi ürünler ile genetiği değiştirilmiş organizmalar içeren tüm tıbbi ürünler) içeren araştırmalar durumunda izin verilir. Bu tıbbi ürünleri içeren araştırmalar için izin verilen uzatma süresi en fazla 30 gündür (ilgili ye Devlet'in yönetmelikleri ve prosedrlarına uygun olarak bir grup veya kurula danışılması durumunda 90 gün daha uzatılabilir). Ksenogenik hücre tedavisi durumunda, ruhsat süresi için herhangi bir zaman sınırı bulunmaz.

Birleşik Krallık'ta yetkili otorite 1968 tarihli İlaç Kanunu kapsamında Ruhsatlandırma Otoritesi adına hareket eden İlaç ve Sağlık Bakım rnleri Düzenleme Kurumu'dur (MHRA).

MHRA, Faz 1 sağlıklı gönüllü çalışmaları için izin taleplerini ortalama 14 gün ve en fazla 21 gün içinde yanıtlamayı kabul etmiştir.

Madde 13, klinik araştırma başvurusu yapılması gerekliliğine ek olarak, ye Devletlerin "araştırılan tıbbi ürünün üretimi veya ithalatının izne tabi olmasını sağlamak üzere tüm gerekli önlemleri almasını" gerektirir. GCP Direktifinin 10. maddesinde bir başvuru sahibinin araştırılan tıbbi ürün için üretim veya ithalat izni almak için yerine getirmesi gereken gereklilik belirtilmiş ve Klinik Araştırmalar Direktifinin 13. Maddesinde bu gerekliliğe atıfta bulunulmuştur. ye Devletler, GCP Direktifinin 11. Maddesi gereğince izin verme prosedürünün yetkili otoritenin geçerli başvuruyu aldıktan sonraki 90 gün içinde tamamlanmasını sağlar.

Klinik araştırma başlatıldıktan sonra çalışma protokolünde herhangi bir değişiklik olması halinde, destekleyicinin yalnızca önemli değişiklikleri ve araştırma gönüllülerinin güvenliğini veya araştırmanın yürütülmesine yardımcı bilimsel belgelerin yorumlanmasını etkilemesi olası olan değişiklikleri, ilgili ye Devletlerdeki yetkili otoriteye bildirmesi gerekir. Buna benzer durumlarda destekleyici, önerilen değişiklikle ilgili bilgi aldıktan sonra en geç 35 gün içinde görüş bildirecek olan Etik Kurulu bilgilendirir (Madde 10(a)). Araştırma sonunda, destekleyicinin klinik araştırma sonlandıktan sonra 90 gün içinde araştırmanın sonlandığını yetkili otorite ve Etik Kurula bildirmesi gerekir. Araştırmanın erken sonlandırılması gerekiyorsa bu süre 15 güne indirilir ve gerekçeleri açık bir Şekilde açıklanır (Madde 10(c)).

12. Maddeye göre bir ye Devlet, izin başvurusu koşullarının artık karşılanmadığı veya araştırmanın güvenliliği veya bilimsel geçerliliği hakkında Şüphe uyandıran bilgilerin bulunduğuna dair tarafsız gerekler göstermesi halinde bir klinik araştırmayı durdurma ve yasaklama yetkisine sahiptir. Destekleyici/araştırmacı/araştırmanın yrtlmesinde görev alan diğer herhangi bir kişinin belirlenen yükümlülükleri artık yerine getirmediğine dair tarafsız gerekçeleri olması halinde yetkili otorite destekleyiciye bu duruma ilişkin kararını bildirebilir. Etik Kurul da bu kararlar konusunda bilgilendirilmelidir.

EudraCT

Klinik Araştırmalar Direktifinin 11. Maddesi halihazırda EudraCT olarak bilinen Avrupa genelinde bir veritabanının oluşturulmasını sağlamıştır. Veritabanı, Avrupa Topluluğu'ndaki tüm klinik araştırmaların kaydını tutar ve klinik araştırmalar ve incelemelerin içeriği, başlatılması ve sonlandırılması hakkında bilgiler içerir. Bir Etik Kurul ve yetkili otoriteye yapılan başvurunun EudraCT veritabanından alınacak referans numarasını içermesi gerekir.

Özellikle, 11. Madde kendi bölgesinde klinik araştırma gerçekleştirilen bir ye Devlet'in aşağıdaki bilgileri EudraCT'ye girmesini gerektirir:

- İzin başvurusundan alınan bilgiler,
- Talepte yapılan her türlü değişiklik,

- Protokolde yapılan her türlü değişiklik,
- Etik Kurul görüşü,
- Klinik araştırmanın sonlandırılma beyanı ve
- İyi klinik uygulamalarına uygun olarak yürütölen denetimlere ait referans.

EudraCT klinik araştırma düzenlemesinin önemli bileşenlerinden biridir. EudraCT'nin bilinmesi klinik araştırmanın ayrılmaz bir parçasıdır. 1 Mayıs 2004 tarihinde hizmete giren veritabanı otoriteler arasında klinik araştırmalar hakkında iletişim kurulmasını, otoritelerin klinik araştırmaları ve araştırılan tıbbi ürünün gelişimini daha iyi denetlemesini ve araştırılan tıbbi ürünü alan araştırma gönüllülerine sağlanan korumanın iyileştirilmesini sağlar. EudraCT veritabanı, otomatik olarak oluşturulan, halka açık, web tabanlı bir EudraCT numarası ve destekleyicinin bilgisayar sistemine yerel olarak kaydedilebilen web tabanlı bir CT başvuru formu sağlar. Yukarıda bahsedilen araştırmanın sonlandırılması beyan formu da halka açık EudraCT web sitesinde mevcuttur.

Komisyon, veritabanı hakkında ayrıntılı bir kılavuz yayımlamıştır ("Avrupa Klinik Araştırma Veritabanı (EudraCT veritabanı) Hakkında Ayrıntılı Kılavuz revize edilmiş ve 26 Nisan 2004 yılında yeniden yayınlanmıştır). EudraCT, 2007 yılına kadar tekrar genişletilecek ve yükseltilecektir.

EudraCT, Klinik Araştırmalar Direktifi kapsamında AB içinde klinik geliştirme dahilindeki her türlü ürün ile ilgili olarak meydana gelen tüm şüphelenilen Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyonların (SUSAR)²⁹ kaydedildiği SUSAR veritabanı adında başka bir veritabanına bağlıdır. EudraCT numarası, destekleyici bilgileri ve ürün adı gibi paylaşılan öğeler bir ürün ile ilgili güvenilirlik sorunlarının AB genelinde bu ürün ile yürütölen her türlü klinik araştırma ve doğrudan destekleyici ile ilişkilendirilmesini sağlar. Direktifin 17. Maddesine göre, destekleyicinin ölümcül veya hayatı tehdit edici tüm SUSAR'ları mümkün olan en kısa sürede ve her koşulda bunların bilgisini aldıktan sonraki yedi gün içinde bildirmesi gerekir. Tüm diğer SUSAR'lar bunların bilgisi alındıktan sonraki 15 gün içinde bildirilmelidir. Buna ek olarak, destekleyici klinik araştırma süresince yılda bir kez yetkili otoritelere ve Etik Kurullara yıl boyunca meydana gelen tüm SUSAR'ların bir listesini ile güvenlik raporu sunmalıdır.

İyi Klinik Uygulamaları

Avrupa Birliği düzeyinde, GCP'nin etik standartları için resmi idari destek 91/507/EEC sayılı Direktif ile uygulamaya konulmuştur (tıbbi ürünlerin test edilmesine ilişkin analitik, farmatoksikolojik, klinik standartlar ve protokoller ile ilgili Üye Devletlerin yasalarının uyumlaştırılması hakkında 75/318/EEC sayılı Direktifin Ekinde değişiklik yapılarak), bu Direktif beşeri tıbbi ürünler ile ilgili Topluluk kanunu hakkında 6 Kasım 2001 tarihli ve 2001/83/EC sayılı Direktif, Ek 1, Bölüm 4'te bulunabilir (25 Haziran 2003 tarihli ve 2003/63/EC sayılı Direktif ile tadil edilmiş şekli ile). Ek 1'de ruhsat başvurusuna eşlik etmesi gereken ayrıntılı bilgiler ve belgeler belirtilmiştir. 2001/83/EC sayılı Direktif (değiştirilmiş şekli ile), Klinik Araştırmalar Direktifi ve GCP Direktifi, ürün ruhsat başvurusunun bir parçası olarak sunulan verilerin bu verileri değerlendirmekle görevli otoriteler tarafından kabul edilmesi amacıyla GCP'ye uyulmasını zorunlu tutar.

2001/83/EC sayılı Direktif (değiştirilmiş şekli ile) Ek 1'de belirtildiği üzere aşağıdaki hususların yerine getirilmesi zorunludur:

"Biyoyararlanım ve biyoeğdeğerlik dahil olmak üzere, bütün klinik araştırmalar, iyi klinik uygulamalar ilkelerine uygun olarak tasarlanacak, yürütölecek ve rapor edilecektir.

Tüm klinik araştırmalar Helsinki Bildirgesi'nin mevcut revizyonunda belirtilen etik ilkelere uygun olarak yürütölecektir. İlke olarak, her araştırma gönüllüsünden serbest iradesiyle vereceği bilgilendirilmiş olur alınmalı ve belgelenmelidir.

Araştırma protokolü (istatistiksel tasarım dahil), teknik başvuru ve dokümanlar ilgili Etik Kurulun görüşünü almak üzere destekleyici ve/veya araştırmacı tarafından sunulacaktır. Bu kurulun yazılı olarak görüşü alınmadan bu araştırmalar başlatılmaz

Klinik araştırmaların düzenlenmesi, yürütülmesi, verilerinin toplanması, belgelendirilmesi ve doğrulanmasına yönelik önceden oluşturulmuş, sistematik yazılı yöntemler gereklidir."

GCP'nin referans alınması, GCP'nin geçerli, genel standartlarına uyulmasını gerektirir. 2005/28/EC sayılı Direktifte, ICH GCP'nin çok daha geniş kapsamlı ve ayrıntılı kılavuzları dışında on üç ilkesinden çoğunu açıkça kabul eden Avrupa'da geçerli özel bir standart yer alır. ICH/CPMP Kılavuzu'nun tamamı bir bütün olarak kanuna dahil edilmemekle birlikte, kılavuzun hükümlerine uygunluk Klinik Araştırmalar Direktifi ve GCP Direktifine tamamen uymanın tek yoludur.

Dünya genelinde pazarlama onayı başvurularını desteklemek üzere verilerinin kullanılmasını isteyen şirketlerin pek çok ülkenin gerekliliklerini karşılamak amacıyla belli bir standart tasarımda araştırmalar yürütmesi gerekebilir. Bu gereklilik de ilgili tüm ülkelerin gerekliliklerinin dikkate alınmasından doğan en üst düzeydeki standartların belirlenmesi ve bunlara uyulması anlamına gelir. ICH metninin kabul edilmesi bu uygulamaların kapsamını gelecekte en aza indireceği umut edilmektedir.

Avrupa'da yukarıdaki gereklilikler uygulandığından bu yana ruhsat başvurusunu desteklemek üzere bir rapor sunması gereken klinik uzmanı, tüm çalışmaların (uygulama tarihinden sonra başlayan) GCP'ye uygun olarak yapılmasını sağlamalı ve bunu klinik uzmanı raporunun giriş bölümünde açık bir şekilde belirtmelidir. Uzman, GCP standartlarına uymayan tüm çalışmalar hakkında yorumda bulunmalı ve bu standartların neden uygulanmadığına dair net bir açıklama yapmalıdır.

Başvuru sahibi şirket, düzenleyici kurumları bu konuda ikna edemezse veriler kabul edilmeyebilir. Böylece, destekleyici ilaç şirketine klinik araştırmanın belirlenen standartlara uygunluğunu sağlama yükümlülüğü getirilmiştir. Ancak aynı zamanda uzun vadede klinik araştırmaların yürütülmesinin düzenlenmesine ilişkin üzerinde daha çok çalışılmış ve resmileştirilmiş bir yaklaşım uygulamaları ve henüz bu konuyu dikkate almamış ancak böyle bir yaklaşımı uygulaması gereken ülkelerde bu konuyu incelemeleri gerekir. Bu durumda, destekleyiciler araştırmalarını idari gerekliliklere uygun hareket etmenin kolay olduğu ve böylece araştırma verilerinin kabul edilmesinin olası olduğu yerlerde yapmak isteyeceklerdir.

İyi Üretim Uygulamaları ve Araştırma Tıbbi Ürünü (GMP ve IMP)

Klinik Araştırmalar Direktifi gereğince klinik araştırmalarda kullanılan tüm Araştırma Tıbbi Ürünleri (IMP) üreticilerinin üretici ruhsatına sahip olması gerekir (Madde 13). IMP'ler genellikle "klinik bir araştırmada test edilen veya referans olarak kullanılan bir etkin madde farmasötik formu veya plasebo olarak tanımlanır; onaylanan formdan farklı olarak kullanılan veya birleştirilen (formüle edilen veya ambalajlanan) ya da onaylanmayan bir endikasyon için kullanılan ya da onaylanan kullanımla ilgili daha fazla bilgi elde etmek için kullanılan ruhsatlı ürünler" olarak tanımlanır.

Birleşik Krallık'ta gerekli olan ruhsat, Araştırma Tıbbi Ürünleri için Üretici Ruhsatı'dır (MA(IMP)). Bu onay birleştirme, körleştirme ve ithalat işlemleri dahil olmak üzere klinik araştırma materyalleri ile ilgili her türlü üretim için gereklidir.

Birleşik Krallık'ta yürütülecek klinik araştırmalar için MHRA'ya yapılan başvurulara IMP'nin üretildiği yere ait bilgilerin dahil edilmesi gerekir.

IMP'nin Birleşik Krallık'ta veya başka bir Üye Devlet'te üretilmesi halinde, beşeri tıbbi ürün hakkında 2003/94/EC sayılı Direktifte belirtildiği üzere IMP'nin AB İyi Üretim Uygulamaları'na (GMP) uygun olarak üretildiğini göstermek üzere üretim izninin bir kopyasının klinik araştırma başvuru dosyasına dahil edilmesi gerekir. "Kalite Güvencenin

bu bölümü ürünlerin kullanım amaçlarına uygun kalite standartları ile tutarlı olarak üretilmesi ve kontrol edilmesini sağlar." İyi Üretim Uygulamaları Kılavuzu'na uygun daha fazla sayıda kılavuz EudraLex'in 4. cildinde mevcuttur.

Üretim merkezi AB veya AEA dışında ise, ithalata izin veren Birleşik Krallık pazarlama ruhsatında adı geçen Yetkili Kişi (QP) deniz aşırı üretim yerinin AB GMP'ye eşdeğer standartlara uygun olarak faaliyet gösterdiğini belgelemek zorundadır. QP'nin klinik araştırma başvurusunun bir parçası olarak bir açıklama sunması gerekir. QP, 2001/83/EC sayılı Direktifin (tadil edilmiş haliyle) 49. Maddesinde tanımlanmıştır. QP, ürünlerin araştırma için onaylanan özelliklerini karşıladığının ve mevcut AB GMP kılavuzuna uygun olarak üretilmesinin sağlanması konusunda çok önemli bir görev ve sorumluluğa sahiptir.

GCP ve GMP Denetimleri

Yetkili makamlar tarafından denetim düzenlemeleri ve denetçi atanmasına ilişkin hükümler Klinik Araştırmalar Direktifi'nin 15. Maddesi ile düzenlenmektedir. Buna ek olarak, Komisyon ve Üye Devletler, GCP ve GMP şartlarına uygunluğunun doğrulanması için araştırma merkezi, IMP üretim merkezi, klinik araştırmada analiz için kullanılan tüm laboratuvarlar ve/veya destekleyicinin şirket binalarında denetim yapılmasını teklif etme yetkisine sahiptir. GCP Denetim Hizmetleri Grubu ve GMP Denetim Hizmetleri Grubu, AB düzeyinde GCP ve GMP ilkeleri ve faaliyetlerinin uyumlaştırılması konusunda çalışmak üzere Avrupa İlaç Kurumu (EMA) bünyesinde kurulmuş iki kurumdur. Denetimin ardından, denetim raporu hazırlanır. Gizli hususlar korunmakla birlikte bu rapor destekleyiciye sunulur. Bu rapor ayrıca gerekçeli talepleri üzerine diğer Üye Devletler, Etik Kurul ve Tıbbi Ürünleri Değerlendirmekle Sorumlu Avrupa Kurumu'na sunulabilir.

Birleşik Krallık'ta, MHRA'nın ücretlendirdiği yasal GCP denetimleri iki türde gerçekleştirilir:

1. Destekleyicilerin (kar amaçlı veya kar amaçlı olmayan) ve Birleşik Krallık'taki klinik araştırmalarda yer alan sözleşmeli araştırma kuruluşlarının dönemlik sistem tabanlı denetimleri ve
2. Gerektiğinde yapılan denetimler.

Hassas Kişisel Bilgiler ve Kimliğin Gizlenmesi

Yukarıda belirttiğimiz üzere Klinik Araştırmalar Direktifinin 3(2)(c) Maddesi kişisel bilgilerin kullanımına ilişkin Avrupa'daki mevzuata klinik araştırmalar bağlamında da uyulması gerektiğini belirtir. Özellikle, "95/46/EC sayılı Direktife uygun olarak gönüllünün fiziksel ve zihinsel bütünlük, gizlilik ve kişisel bilgilerinin korunması hakları korunacaktır."

Birleşik Krallık'ta Direktif gereklilikleri 1998 tarihli Veri Koruma Kanunu (DPA) ile uygulamaya konmuştur. Kanun, hayattaki kişilerin kişisel bilgilerini kapsar ve bilgilerin nasıl ve ne amaçla işleneceğini belirleyen veri kontrolörleri için bazı yükümlülükler getirir. Kanun, kişisel bilgilerin güvenliği ve kişilerin bilgilerinin kullanımı konusunda bilgilendirilme ve bazı durumlarda bilgilerinin kullanılmasına itiraz haklarına odaklanır. Kanun ayrıca yeterli güvenlik tedbiri olmadan kişisel bilgilerin Avrupa Ekonomik Alanı (AEA) dışına taşınması da yasaklar.

Kanun hükümleri genel olarak dört kategoriye ayrılır:

- veri kontrolörlerinin Bilgi Yetkilisini kişisel bilgilerin işlendiğine dair bilgilendirmesine ilişkin gereklilik
- sekiz "veri koruma ilkesinin uygulanması"
- genel uyum hükümleri (gönüllü erişim hakları ve istisnalar gibi) ve
- Bilgi Yetkilisi tarafından bağımsız bir denetim organının kurulması.

Veri kontrolörleri, veri koruma ilkelerine uymalıdır Buna ek olarak, Kanun'un 2. ve 3. Eklerinde çeşitli koşullar belirtilmiştir. Veri kontrolörleri, kişisel bilgilerin adil, yasal ve ilk veri koruma ilkesine uygun olarak işlenmesi için özellikle Ek 2 koşullarından en az birine

ve "hassas kişisel bilgilerin" (sağlık bilgilerini içeren) işlenmesi halinde ise bunların yanında Ek 3 koşullarından en az birine uymalıdır. Gönüllünün kişisel verilerinin işlenmesi için olur verdiği, verilerin ait olduğu gönüllünün taraf olduğu bir sözleşmenin uygulanabilmesi veya verilerin ait olduğu ilgili gönüllünün hakları, özgürlüğü ve yasal çıkarlarına halel getirmeksizin veri kontrolörü tarafından takip edilen meşru menfaatler amacıyla verilerin işlenmesinin gerekli olduğu durumlar, bu koşulların en ilgili olduğu durumlardır.

Veri kontrolörlerinin, Kanun'da yer alan Ek 2 (ve geçerli olduğunda Ek 3) koşullarını dikkate almanın yanı sıra ilk veri koruma ilkesine uymak için Ek 1, Bölüm II, paragraf 1-4'te belirtilen adil veri işleme kuralına da uymaları gerekir.

Genel olarak, bu kural kişisel verilerin, özellikle verilerinin hangi amaçlar için işleneceği hakkında verinin ait olduğu gönüllüye sağlanan bilgiler, bu verileri işleyen veri kontrolörünün kimliği ve veri işlemenin adil olmasını sağlamak üzere gerekli olan tüm diğer bilgilerin adil bir şekilde edinilmesine ilişkin gereklilikler getirir.

Bu Kanun, "sıradan" kişisel bilgiler ve hassas kişisel bilgiler arasında ayrım yapar ve hassas kişisel bilgilerin işlenmesi için daha sıkı koşullar getirir. Hassas kişisel bilgiler, birçok farklı bilgi ile birlikte fiziksel veya zihinsel sağlık ile ilgili bilgileri de içerir.

Hassas kişisel bilgilerin işlenmesi durumunda, veri kontrolörü Kanun'da yer alan Ek 2 şartlarından en az birinin yanında Ek 3'te belirtilen çeşitli şartlardan da en az birini yerine getirmelidir. Bu şartlardan ilki gönüllünün ilgili verilerin işlenmesi için açık bir şekilde olur vermiş olmasıdır.

Veri Koruma Direktifi ve ulusal düzeyde uygulanmasının beraberinde getirdiği uygulama sorunlarından biri klinik araştırma verilerinin isimsizleştirilmesi sürecinin bir kurala tabi olup olmamasıdır. Tamamen isimsizleştirilmiş veriler kurala (Direktifin 26. Maddesine bakınız) tabi değildir; ancak isimsizleştirme sürecinin bu kadar nesnel olup olmadığına dair bir tartışma söz konusudur. Birleşik Krallık'ta Sağlık Bakanlığı - Source Informatics Ltd³⁰ davasında Temyiz Mahkemesi "Direktifin gizli verilerin kullanımı veya ifşası dışında verilerin isimsizleştirilmesi işlemini kapsamadığı (tanım gereği "kişisel bilgi" olmayan ve bu nedenle Direktifin kapsamadığı veriler)" görüşünü kabul etmiştir.

Ancak, Veri Koruma Kanunu hakkındaki yasal kılavuzda Birleşik Krallık'ın Bilgi Yetkilisi "veri kontrolörünün işleyeceği kişisel bilgileri isimsizleştirilmesi ve bu verileri işlemesi ile ilgili olarak bu Kanun hükümlerine uyması gerektiğini" belirtir. Buna göre, en azından Birleşik Krallık'ta bu konudaki şüpheler tam olarak giderilmiş değildir. Her türlü şüphenin ortadan kaldırılması için, katılımcı olur formlarına tartışmasız nitelikte olması gereken bir olur mekanizması eklenmesi tercih edilebilir.

Avustralya

Avustralya'da sorumlu Beşeri Araştırma Etik Kurulu (HREC), onay otoritesi (belli bir merkezde klinik araştırmanın yürütülmesini onaylayan kurul, kurum veya kuruluş) ve araştırma destekleyicisinin ilk ve devam onayı olmadan yasal olarak klinik araştırma gerçekleştirilemez. HREC, katılımcının güvenliğine ciddi bir risk teşkil eden bir durumdan haberdar olması halinde onayını geri çekebilir. Böyle bir durumda, HREC, araştırma destekleyicisini ve/veya araştırmanın yürütüldüğü kurum veya kuruluş içindeki üst düzey karar alma organını, onayını geri çektiği konusunda bilgilendirecektir.

HREC, onayını geri çektiğini ayrıca Tedavi Edici Ürünler İdaresi'ne (TGA) de bildirmelidir.

Aşağıdaki durumlarda araştırma desteği büyük ihtimalle geri çekilir:

- araştırma katılımcılarının yeterince korunmaması ile sonuçlanan araştırma protokolünün büyük ölçüde dışına çıkıldığına dair kanıt;
- araştırmaya devam edilmesinin araştırma katılımcıları için kabul edilemez bir ölüm veya yaralanma riski teşkil ettiğine dair kanıt;

- bir tedavinin çok daha iyi veya kötü olduğunu ve buna istinaden araştırmaya devam edilmesinin bir grup katılımcının aleyhine olacağına dair karşılaştırmalı çalışma kanıtı veya
 - araştırmının federal veya devlet yasalarını ihlal ettiğine dair kanıt.
- Ayrıca, TGA kamu yararına olacaksa bir araştırmayı durdurabilir.

Klinik araştırmaların sonucu hakkında bilgilere ilişkin olarak TGA, Klinik Araştırma Bildirimi ve Klinik Araştırma Muafiyeti programları kapsamında araştırmaların ve araştırma yürüten her bir merkezin kaydını tutar. Aşağıdaki hususların TGA'ya bildirilmesi gerekir:

- araştırmının tamamlandığı tarih (tüm merkezler için araştırmının tamamlandığı son tarih);
- araştırmının sona erme nedeni (normal şekilde sonlanma, yetersiz katılımcı vb.) ve
- TGA'ya daha önce sunulan bilgilerin aksine araştırmada yapılan tüm değişiklikler.

Klinik araştırmalarda meydana gelen advers olaylar ve reaksiyonların bildirilmesi ile ilgili olarak Avustralya, "İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (CPMP/ICH/135/95)" ve "Klinik Güvenlilik Verileri Yönetimi Kılavuzu: Hızlandırılmış Rapor için Tanımlar ve Standartlar (CPMP/ICH/377/95)" olmak üzere iki CPMP/ICH belgesini kabul etmiştir. Ayrıca destekleyicilerin uyması gereken önemli TGA raporlama gereklilikleri bulunmaktadır. Bunlar TGA'nın "Onaylanmamış Tedavi Edici Ürünler Erişim – Avustralya'da Klinik Araştırmalar" kılavuzunda özetlenmiştir.³¹

Burada dikkate alınması gereken son önemli nokta TGA'ya sağlanan klinik araştırma verilerinin gizliliği ile ilgilidir. Bir önceki paragrafta adı geçen kılavuzda TGA'nın açıkladığı üzere klinik araştırmalara ilişkin olarak sağlanan bilgiler bu bilgilerin açıklanabileceği bazı koşulları (ağırlıklı olarak idari nedenler ve sağlık ve güvenlik nedenleri için) belirleyen 1989 tarihli Tedavi Edici Ürünler Kanunu'nun 61. bölümündeki kısıtlamalar dahilinde gizli bilgi olarak kabul edilecektir.

Bu kılavuzda ayrıca bu bilgilere erişimin 1982 tarihli Bilgi Edinme Özgürlüğü Kanunu'na tabi olduğu belirtilmiştir. Bu Kanun ticari sırlar ve ticari açıdan hassas belgeler dahil olmak üzere bu bilgilerin ifşası için çeşitli istisnalar içerir. Buna ek olarak, bu Kanun TGA'nın bu bilgileri açıklamadan önce ilgili bilgilerin sahibine danışmasını gerektirir. Son olarak, Avustralya'daki 1988 tarihli Gizlilik Kanunu kayıtlara veya kayıtların kontrolüne sahip olan kişilerin kişisel bilgileri ifşa etmesine ilişkin kısıtlamalar getirir. Bu taraflar kişisel bilgileri ilgili kişiden başkasına yalnızca ilgili kişinin rızasının olması, ilgili kişinin hayatı veya sağlığına karşı bir tehdidin önlenmesi veya hafifletilmesi için bilgilerin ifşasının gerekli olması veya bilgilerin ifşasının kanun gereği veya ceza hukuku uyarınca gerekli olması gibi belli koşullar altında ifşa edebilir.³²

Japonya

Japonya'da klinik araştırmalar sıkı bir şekilde denetlenir. Sağlık ve Refah Bakanlığı (MHW) yeni tıbbi ürünleri onaylama konusunda bir hayli sıkı davranır. Japonya'daki GCP ve Farmasötik İşler Kanunu'nun (PAL) 80-2 Maddesine göre, destekleyici ve tıbbi kurum arasında bir sözleşme imzalanmadan önce araştırmacı MHW'ye bir klinik araştırma planı sunmalıdır. MHW, klinik araştırmada insan güvenliğine karşı herhangi bir tehdit bulunmadığını kontrol ederek planı inceler ve gerektiğinde değişiklik yapılmasını talep eder.

Destekleyici, klinik araştırmının uygun şekilde izlenmesini sağlamalı ve klinik araştırmının hedefi, amacı, tasarımı, karmaşıklık düzeyi, körleştirilmesi, çalışma gönüllüleri için risk düzeyi ve klinik araştırmının büyüklüğü ve sonlanım noktaları gibi hususları dikkate alarak bu izlemenin makul kapsamını ve yapısını belirlemelidir.

Araştırmacı, klinik araştırmanın yürütülmesini büyük lde etkileyen ve/veya gönüllüler için riski büyük lde artıran tüm değişiklikleri derhal destekleyiciye, tıbbi kurum başkanına ve tıbbi kurum başkanı aracılığıyla IRB'ye bildirmelidir.

Araştırmacı, ciddi veya beklenmedik olayları ayrıca belirterek tüm advers olaylar raporlarını tıbbi kurumun başkanına sunmalıdır.

Klinik araştırmanın tamamlanmasının ardından, araştırmacı araştırmanın tamamladığını tıbbi kurumun başkanına yazılı olarak bildirmeli ve klinik araştırma sonucunun bir özetini sunmalıdır.

PAL'nin 14. Maddesinin 3. paragrafına göre ruhsat onayı almak isteyen kişiler, klinik araştırma sonuçlarını (ve diğer ilgili verileri) içeren belgeleri başvurularına eklemek zorundadır. Bazı durumlarda, başvurunun İlaç Klinik Araştırma Standartları Hakkında MHW Yönetmeliği'nde (28 sayılı, 1977 tarihli) (bundan sonra "MHW Yönetmeliği" olarak anılacaktır) belirtilen standartlara uygun olması gerekecektir. MHW Yönetmeliği, PAL'nin 80-2 Maddesinin 1, 4, ve 5. paragrafları uyarınca GCP Kılavuzu temel alınarak yayınlanmış resmi ve hukuki bir kılavuzdur. Japonya'da yasa gereği tıbbi kurumlar, araştırmacılar ve destekleyicilerin klinik araştırmaları MHW Yönetmeliği'nde belirlenen standartlara uygun olarak yürütmeleri ve yönetmeleri gerekir.

Araştırmacı, kurum veya klinik araştırma ile ilgili diğer tesisler veya destekleyici personelinin protokol, standart işletme prosedürleri, GCP kılavuzları ve PAL'nin 14 Maddesinin 3. paragrafı ve 80-2 Maddesinde belirtilen standartlara uymaması durumunda destekleyici uyumun sağlanması için derhal önlem almalıdır.

Hindistan

Klinik araştırmaların Hindistan'da yapılmasına yönelik giderek artan bir eğilim söz konusudur. Hindistan, gelişmekte olan bir ülke olduğu için klinik araştırmalara yönelik etkili bir idari çerçevenin oluşturulması kaygısı daha fazla baskı yaratmaktadır. Hindistan Genel İlaç Kontrolörü (DCGI) veya Kontrolör tarafından atanan bir kurum, klinik araştırma protokolünü onaylayan, sunulan verileri inceleyen ve denetimleri yapan düzenleyici otorite konumundadır. Tüm klinik araştırmalar için DCGI'nın izni ve ilgili hastanenin etik kurulunun onayı gereklidir.

Hindistan'daki ilaçların ithalatı, üretimi, dağıtımı ve satışı 1940 tarihli İlaç ve Kozmetik rnler Kanunu ve tadil edilmiş haliyle 1945 tarihli ilgili Kurallar ile düzenlenir. ABD Şirketleri Hindistan'daki Sözleşmeli Araştırma Kuruluşlarını (CROS) satın alıp bunları kendi klinik araştırma faaliyetleri için bir merkez haline getirmeye başlamıştır. Ancak, ABD FDA gönüllülerin yüzde 20'den fazlasının gelişmekte olan ülke kökenli olduğu araştırmalardan alınan verileri onaylamamaktadır. Hindistan'daki mevcut yasalar uyarınca, yalnızca menēe ülkesinde Faz 1 güvenlilik araştırmalarından geçmiş ilaçlar Hindistan vatandaşları üzerinde test edilebilmektedir.

Merkezi İlaç Standardı Denetim Kurumu tarafından düzenlenen İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu araştırmaya katılımdan kaynaklanan ayrımcılık ve damgalamanın en aza indirilmesi amacıyla araştırma gönüllülerinin kimliği ve kayıtlarının mümkün olduğunca gizli tutulması Őartını getirir. Buna ek olarak, araştırma sonrası izlemeye yardımcı olmak üzere veriler ve notlar dahil araştırma kayıtlarının eksiksiz olarak tutulması gerekir. Ayrıca kılavuzda açıkça belirtildiği üzere çıkar çatışmaları yalnızca çalışmaya katılan tüm kişilerin çıkarlarını açıklaması ile nlenebilir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

FDA tarafından düzenlenen ilaç geliştirme süreci bu Kılavuzun başka bir bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu nedenle pek çok konuya bu blmde yer verilmemiştir.

Ancak burada bahsedilmeye değer konulardan biri 2004 yılında New York Başsavcısı Eliot Spitzer tarafından ortaya atılan ve medyada geniş yer bulan bir iddiadır. Bu iddia belli klinik araştırma verilerinin internette yayınlanmasına yönelik mevcut eğilimi hızlandırmış ve ne çıkarılmıştır. Spitzer, dünyanın en büyük ilaç Şirketlerinden birinin olumsuz

pediyatrik araştırma sonuçlarını sakladığını ve bunun sonucunda sağlık çalışanlarının yanlış bilgilendirildiğini iddia etmişti. Sonuç olarak, kısmi bir tepki olsa da ticari olarak desteklenen klinik araştırmalar yürüten bazı şirketler daha fazla klinik araştırma verisi ya da en azından üst düzey özetler yayınlamaya yönelik adımlar atmak zorunda kalmaktadır.

SONUÇ

Bu bölüm hiçbir klinik araştırma kurumu, araştırmacı veya destekleyicinin klinik araştırmaların yürütülmesine ilişkin etik ilke ve yasal gerekliliklerin yanı sıra bu etik ilke ve yasal gereklilikler arasındaki etkileşimin sürekli değiştiğini göz ardı edemeyeceğini ifade ederek başlamıştı. Bu ifadelerin kaynağı, klinik araştırmaların etik ve yasal yönlerine ilişkin devam eden tartışmalardır. İkinci Dünya Savaşı'nın yarattığı dehşetin ardından düzenlenen Helsinki Bildirgesi'nin asıl taslağının oluşturulmasından bu yana, daha önceden etik kılavuzu olan ilkelerin pek çok alanda yasal gereklilikler haline gelmesi ile klinik araştırmaların yürütülmesi hem etik hem de yasal açıdan giderek artan düzenlemelere tabi olmaya başladı. Örneğin, Klinik Araştırmalar Direktifi ve GCP Direktifinin çok katmanlı düzenleyici idareyi tamamladığı ve önemli klinik araştırma bilgilerinin düzenleyici kurumlar, şirketler ve hastalar yararına toplanması için teknolojinin gücünü kullanan Avrupa'da bu eğilimler belirgin şekilde görülmektedir. Klinik araştırmalar yürüten kişilerin araştırma gönüllülerini ve hastaları korumak, aynı zamanda yeni ve yenilikçi ürünler için ruhsat alabilmek için uymak zorunda oldukları çok sayıda düzenleme hakkında bilgi edinmeleri gerektiği çok açıktır.

Teşekkür

Yazarlar, bu çalışmanın hazırlanmasında sağladıkları katkılar için Richard Best ve Jennifer Sharman'a teşekkürlerini sunar.

REFERANSLAR

- See extracts of Nazi research reprinted in Kennedy and Grubb, *Medical Law*, London, Butterworths 1989. Those who perpetrated atrocities were in breach of the Circular of the Ministry of the Interior of the German Reich on Directives Concerning New Medical Treatments and Scientific Treatments on Man 1931 – translated in *International Digest of Health Legislation (Geneva)* 1980; **31**: 408–411.
- Agreed on August 19, 1947, by the United States Counsel for War Crimes which outlined six points defining legitimate research. Published in *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Nuremberg, October 1946–April 1949*. Washington, DC:US GPO, 1949–1953.
- Japan, October 1975; Italy, October 1983; Hong Kong, September 1989; Republic of South Africa, October 1996; and Scotland, October 2000. Clarification notes were also added to para. 29 in 2002 and para. 30 in 2004.
- See www.wma.net/e/about/index.htm. The World Medical Association (“WMA”) is an apolitical international organisation representing physicians and as such seeks to develop international standards in the medical arena without government funding (differing fundamentally in this regard from UNESCO and the World Health Organisation (WHO)).
- See Forster, Emanuel and Grady “The 2000 revision of the Declaration of Helsinki: a step forward or more confusion?” *The Lancet*, 2001 (October 27); **358**.
- Paragraph 9, Declaration of Helsinki, as amended by the 52nd WMA General Assembly in Edinburgh, October 2000.
- Editorial entitled “Ethical principles for the guidance of physicians in medical research – the Declaration of Helsinki” by Idänpään-Heikkilä, Secretary General of CIOMS, *Bulletin of the WHO*, 2001; **79**(4).
- Paragraphs 29 and 30 of the Declaration of Helsinki.
- CIOMS (1982) Proposed International Guidelines for Biomedical Research involving Human Subjects.

- CIOMS (2002) Guidelines for Biomedical Research involving Human Subjects, which supersedes the 1993 edition.
- See UNESCO Explanatory Memorandum on the Elaboration of the Preliminary Draft Declaration on Universal Norms on Bioethics dated 21 February 2005 at <http://portal.unesco.org>; giving guidance on the Draft Declaration published on 9 February 2005.
- CPMP Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community 111/3976/88 – EN 1990; further guidance notes such as ICH Guideline (1996) Topic E6: Good Clinical Practice (issued as CPMP guideline CPMP/ICH/135/95) and ICH Guideline (1995) Topic E3: Structure and content of Clinical Study Reports (issued as CPMP guideline CPMP/ICH/137/95).
- These six members are the European Union, the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (“EFPIA”), the Japanese Organization of the Ministry of Health, Labour and Welfare (“MHLW”), the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (“JPMA”), the US Food and Drug Administration (“FDA”) and the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (“PhRMA”).
- Official Journal L 121/34 of 1.5.2001.
- Official Journal L 91/13 of 9.4.2005.
- Report of a WHO scientific group. Principles for the Clinical Evaluation of Drugs No. 403 1968 (1967).
- Sections 505(i), 507(d), and 520(g) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as amended (ss. 201-902, 52 Stat. 1040 *et seq.*, as amended (21 USC 321-392)).
- Defined in FDA Information Sheets – Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators: Appendix C 21 CFR Part 56 – Institutional Review Boards – 1998 update. See <http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/appendixc.html> for details.
- Federal Register Vol 46 No.17 Jan 27 1981.
- See the Australian Therapeutic Goods Administration’s “Access to Unapproved Therapeutic Goods – Clinical Trials in Australia” (October 2004), available online at <http://www.tga.gov.au/docs/html/clintrials.htm>
- See <http://www.tga.gov.au/docs/html/cltrialrev.htm>
- See D Reihart and P Platonov “Clinical Trial Approval in Russia” (2004) 15(12) Regulatory Affairs Journal 871.
- In the case of a failure on the part of a Member State to implement a Directive, aggrieved persons can in certain circumstances rely on the principle of the direct effect of directives established by the European Court of Justice in joined cases C-6/90 and C-9/90 *Francovich and Bonifaci v Italy* [1991] ECR I-5357, [1992] IRLR 84, ECJ, in 1991. Here, the Court held that Member States are liable to pay damages where loss is sustained by reason of failure to transpose a directive in whole or in part.
- In *Sidaway v Board of Governors of the Bethlem Royal Hospital & Maudsley Hospital & Ors* [1985] AC 871 in the House of Lords held that there was no doctrine in English law that the patient was entitled to decide everything. The doctor had to decide in telling the patient about an operation what ought to be said and how it should be said. If he blundered, damages would be payable.
- In *Bolam v Friern Hospital Management Committee* [1957] 1 WLR 582 it was held that a doctor acting in accordance with a standard of practice recognised as proper by a responsible body of opinion was not negligent simply because another like body took a contrary view, and a failure to warn of the risks of treatment was not negligent where the plaintiff would have consented to treatment in any event.
- See <http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/types/clintrialdir.htm> for details.
- <http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/informedconsent.html>.
- Available online at <http://www.medicinesaustralia.com.au/> under the “Clinical Trials” link.
- The SUSAR database is itself entered into the clinical trial module of the EudraVigilance database at www.eudravigilance.org/higher.htm. [2001] QB 424.
- Available online at <http://www.tga.gov.au/docs/html/clintrials.htm>, at pages 69–79.
- See further “Access to Unapproved Therapeutic Goods – Clinical Trials in Australia”, above n 20, at page 45.

2	I
2005/28/EC Sayılı Direktif, 7.3	ICH, 7.20 IRB, 7.8
A	
Araştırma İlacı Broşürü, 7.9	İ
B	İyi Klinik Uygulamalar, 7.3, 7.8 İyi Klinik Uygulamaları, 7.19, 7.24 İyi Üretim Uygulamaları, 7.20
Bağımsız Etik İncelemesi, 7.4	
D	K
Destekleyici, 7.16	Kimliğin Gizlenmesi, 7.21 Kurumsal İnceleme Kurulu (IRB), 7.7
E	P
Etik, 7.1 Etik Haklarının İhlali, 7.13 Etik Kurul, 7.5, 7.19 Eudract, 7.18	Protokol, 7.5, 7.9, 7.17 Protokol, 7.19
G	S
GCP, 7.19, 7.20	Sigorta ve Tazminat, 7.14
H	Z
Helsinki Bildirgesi, 7.2	Zararlanma, 7.14

8

İlaç Güvenliliğinin İzlenmesi

Ronald D Mann

Fahri Profesör, Southampton Üniversitesi, BK

GİRİŞ

İlaçların satış ve tedarikine yönelik konularda düzenleme gereksiniminin farkına çok geç varılmıştır. Birleşik Krallık'ta ilk yapılan kontroller, farmakopede tanımlanan ağırlıklı olarak bitkisel içerikli maddelerin bozulmasının önlenmesi amacı taşımakta idi. İçeriğe yönelik endişeler 20. yüzyılın başında ortaya çıkmış, o dönemde "patentli ilaçlar" olarak bilinen ürünlere yönelik çeşitli iddialar ortaya atılmıştır. İngiliz Tıp Derneği, mülkiyeti haiz bu ilaçlardan bazılarına yönelik bir inceleme düzenlemiş ve sonuçlarını 1909 ve 1912 tarihli raporlarında yayınlamıştır. Bu bulgular resmi olarak da incelenmiş, bunun sonucunda 1914 tarihli *Seçilmiş Komitenin Patentli İlaçlara İlişkin Raporu* ortaya çıkmıştır. Bu komite, "Kamu Sağlığı Bakanlığının bir parçası olarak" işlev göstermesi planlanan resmi bir düzenleme mekanizmasının kurulmasına yönelik ayrıntılı bir öneri düzenlemiştir. Tarihin şanssızlıklarından biri olarak Avam Kamarası, bu raporun 4 Ağustos 1914 tarihinde yayımlanmasını emretmiştir. Tam bu tarihte, Birinci Dünya Savaşı'nın başında Britanya, Almanya'ya savaş açmıştır.

Bu tesadüf ve başka bir bölümde incelenen olaylar¹ sonucunda ilaçlara yönelik düzenleyici denetiminin kurulması İkinci Dünya Savaşı'nın sonuna kadar ertelenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise medikal preparatların satışına yönelik düzenlemeler 1906 ve 1912 tarihli Gıda ve İlaç Kanunu ile düzenlenmiştir.



Bu nedenle, talidomid 1958 yılında Birleşik Krallık'taki doktorlara sunulduğunda ilaçlara yönelik herhangi bir düzenleyici mekanizma bulunmamaktaydı. Non-barbitürat hipnotik olan bu ilaç, doz aşımında toksik olmadığı için hızlı bir şekilde kitlelerce benimsenmişti. Ayrıca hamileliğin erken dönemlerinde mide bulantısı ve kusma şikayetlerine de önemli oranda yardımcı oluyordu.

Nörolojik advers etkilere yönelik zorluklar bildirilmeye başlansa da ilacın bir insan teratojeni olabileceği, Kasım 1961 yılında Düsseldorf'ta gerçekleşen pedyatristler toplantısında Hamburg'lu Dr. W. Lenz tarafından okunan bir makaleye kadar anlaşılammıştı. 2 Aralık 1961'de talidomid, Britanya pazarından çekilmişti. Sağlık Bakanlığı tarafından gerçekleştirilen bir inceleme, 200 ila 250 canlı çocukta talidomid kullanımına bağlı ekstremitte deformasyonu oluştuğunu ve 50 çocuğun da ekstremitte dışında deformasyonlar gösterdiğini öngörmekteydi. Bu rapor² ayrıca "kürtaj ve ölü doğuma bağlı fetus kaybı hesaplanamamaktadır" ibaresini içermekteydi.

Talidomid faciası, Sör Derrick Dunlop başkanlığında İlaç Güvenliliği Komitesinin kurulmasına vesile olmuştu. Komitenin farmakoepidemiolojiyle doğrudan bağlantılı çalışması ise sarı kart sisteminin geliştirilmesiydi. Bu sistem, Avrupa'da spontan advers ilaç reaksiyonlarının raporlamasına yönelik organize bir sistemin başlangıcını temsil etmekteydi.

4 Mayıs 1964 tarihinde Derrick Dunlop, Birleşik Krallık'ta tüm tıp çalışanlarına bir mektup yazarak "bir hastada ilaç tedavisinden kaynaklanmış olabilecek istenmeyen tüm durumlarla ilişkin ayrıntıların hemen bildirilmesini" istemiştir. Burada "kaynaklanmış olabilecek" sözüne odaklanılmaktaydı ve o dönemden sonra bu ifade, spontan bildirimlerin niteliğini belirledi. Günümüzdeki sarı kart formu (**Şekil 1**), bunun ŞÜPHELİ advers reaksiyon olduğunu göstermektedir. Kartın elektronik versiyonu

http://mhra.gov.uk/script/yellowcard.asp adresinde bulunmaktadır. Mayıs 1964 tarihli mektup, tüm raporların eksiksiz bir profesyonel gizlilik içinde ele alınmasını taahhüt etmiştir: "Sağlık Bakanlığı, temin edilen bilgilerin disiplin amacıyla ya da reçeteleme maliyetlerine yönelik sorgular için kullanılmayacağını taahhüt etmektedir." Bu vaatler, Britanyalı doktorların ilaç güvenliliği izlenimine katılımında büyük rol oynamıştır.

		Gizli				
ŞÜPHELİ ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI						
<p>Şüpheli bir advers reaksiyonun bir ilaçla ya da ilaç kombinasyonu ile bağlantılı olduğunu düşünüyorsanız bu Sarı Kartı doldurun. Siyah üçgen (▼) işareti bulunan ilaçlar için tüm advers reaksiyonları, bilinen ilaçlar içinse yalnızca ciddi advers reaksiyonları bildirin. Şüpheli AIR'ler aynı zamanda www.yellowcard.gov.uk adresinden de bildirilebilir. Raporlamaya ilişkin ek bilgiler için BNF'nin 10. sayfasına ya da http://medicines.mhra.gov.uk adresine bulunan MHRA websitesine bakabilirsiniz. Bazı ayrıntıların bilinmemesi gereğiyle bildirim geciktirmemelisiniz.</p>						
HASTA		Hasta Adının _____ Cinsiyeti: E / K		Bilmiyorsa ağırlığı (kg): _____		
AYRINTILARI		Başharfleri: _____		Yaşı (reaksiyon gerçekleştiği zamandaki): _____ Kimlik numarası (Kliniğinizin/Hastanenin Referans Numarası)*: _____		
ŞÜPHELİ İLAÇLAR						
İlacın marka adını ya da biliniyorsa seri numarasını yazın		Uygulama yolu	Dozajı	Başlama tarihi	Sona erme tarihi	Reçeteleme gerekçesi
_____		_____	_____	_____	_____	_____
ŞÜPHELİ REAKSİYONLAR						
Reaksiyonları ve uygulanan tedavileri tanımlayın:						
					Sonuç:	
					İyileşti <input type="checkbox"/>	
					İyileşiyor <input type="checkbox"/>	
					Devam ediyor <input type="checkbox"/>	
					Diğer <input type="checkbox"/>	
Reaksiyonların başlangıç tarihi: _____		Reaksiyonların sona erme tarihi: _____				
Reaksiyonun ciddi olduğunu düşünüyor musunuz? Evet / Hayır						
Evet ise, neden reaksiyonun ciddi olduğunu belirtin (geçerli tüm kutucukları işaretleyin)						
Hastanın reaksiyon nedeniyle hayatını kaybetmesi <input type="checkbox"/>		Hastaneye yatışa sebep olma veya yatış süresini uzatma <input type="checkbox"/>				
Hayatı tehdit edici olması <input type="checkbox"/>		Kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe neden olma <input type="checkbox"/>				
Konjenital anomali <input type="checkbox"/>		Tıbbi olarak önemli (ayrıntılar belirtin): _____				
* Bunun amacı, bu rapora ilişkin ilerleyen iletişimlerde hastayı belirleyebilmenizi sağlamaktır						
Gerekli olduğu durumlarda ek sayfalar ekleyin						
Reaksiyon ortaya çıkmasından önceki 3 ayda alınan diğer ilaçları listeleyn (hastanın kendi kendine kullandığı ilaçlar ve bitkisel tedaviler dahil)						
Hasta başka ilaç kullanıyor muydu? Evet / Hayır						
Evet ise aşağıdaki bilgileri temin edin (biliniyorsa):						
İlaç (biliniyorsa markası)		Uygulama yolu	Dozajı	Başlama tarihi	Sona erme tarihi	Reçeteleme gerekçesi
_____		_____	_____	_____	_____	_____
_____		_____	_____	_____	_____	_____
_____		_____	_____	_____	_____	_____
İlgili ek bilgiler (örneğin tıbbi öykü, test geçmişi, bilinen alerjiler, yeniden zorlama (yapıldıysa), şüpheli ilaç etkileşimleri). Konjenital anomaliler için gebelikte alınan tüm ilaçlar ve son menüstrasyon tarihini de belirtin.						
RAPORLAMA YAPAN KİŞİYE AİT BİLGİLER			KLİNİSYEN (raporlama yapan kişi değilse)			
Adı ve İş Adresi: _____			Adı ve İş Adresi _____			
_____			_____			
Posta kodu: _____		Telefon numarası: _____		Posta kodu: _____		
Uzmanlığı: _____		_____		Telefon numarası: _____		
_____		_____		Uzmanlığı: _____		
İmza: _____		Tarih: _____		Bu şüpheli ilaçla ilgili diğer advers reaksiyonlar hakkında bilgi almak istiyorsanız bu kutucuğu işaretleyin <input type="checkbox"/>		
İlaç ve Sağlık Bakım Ürünleri Düzenleme Kurumu, CSM FREEPOST, LONDRA SW8 5BR adresine gönderin ya da aşağıdaki NHS bölgelerinden birinde yer alıyorsanız:						
CSM Mersey, FREEPOST, Liverpool L3 3AB			ya da CSM Scotland, CARDS, FREEPOST NAT3271, Edinburgh EH16 4BR			
ya da CSM Northern, Freepost 1085, Newcastle upon Tyne NE1 1BR			ya da CSM Wales, FREEPOST, Cardiff CF4 1ZZ adresine gönderin.			
ya da CSM West Midlands, FREEPOST SW291, Birmingham B18 7BR						

Şekil 1: Sarı kart bildirim formunun kağıt kopyası.

Dunlop Komitesi, 1968 tarihli İlaç Kanunu hazırlanana ve 1971 yılında yürürlüğe girene kadar gönüllülük ilkesine bağlı bir şekilde, ağırlıklı olarak ilaç güvenliliğine yönelik bir sorumluluk üstlenerek faaliyetlerine devam etmiştir. Uygulamadaysa, ciddi hastalıklarda etkili olmayan ilaçların klinik kullanımında güvenli olmadığının ortaya çıkmasıyla komitenin sorumluluğu da kademeli olarak genişlemiştir. Yeterli farmasötik kaliteye sahip olmayan ilaçlarda da aynı durum gözlenmiştir. Bu bulgular, ilaç şirketlerinin yeni ilaçların güvenliliğini, etkililiğini ve kalitesini kanıtlanmasını gerektiren İlaç Kanunu'nun oluşturulmasına önyak olmuştur. Bu entegre ve üç unsurlu gereklilik, 1957 yılındaki Roma Antlaşması'nın ardından Avrupa genelinde ilaçlara yönelik düzenleyici sistemin ve 1965 tarihli 65/65 sayılı Avrupa Direktifi'nin temelini oluşturmuştur.

Benzer şekilde, 1951 yılında 1943 tarihli Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu Değişikliği ve 1962 yılında Kefauver-Harris Değişikliğini takiben ilgili ABD kanunun da temelini oluşturmuştur. İlaç kullanımı antik döneme kadar uzansa da ilaçlara yönelik entegre düzenlemelerin yalnızca 1960'larda, yaklaşık 45 yıl önce gerçekleşmesi gerçekten ilgi çekici bir durumdur. Entegre ilaç düzenleme uygulamalarına ilişkin deneyimizin ne kadar kısa olduğunun fark edilmesi önemlidir³.

Ne yazık ki bu 45 yıllık süreçte pek çok ilaç, ilaçlara yönelik modern düzenleyici gereklilikler çerçevesinde ruhsatlandırıldıktan sonra ilaç toksisitesi ya da advers deneyimler nedeniyle pazardan çekilmiştir. Bu nedenle, 1983 yılında advers ilaç reaksiyonlarına yönelik bir çalışma ekibi olan İlaç Güvenliliği Komitesi kurulmuştur. Bu kurumun başkanlığına Oxford Üniversitesinden Profesör David Grahame-Smith getirilmiştir. Çalışma ekibi, İlaç Güvenliliği Komitesinin son raporları olan 1969 ve 1970 raporlarını incelemiştir ve şu yorumu yapmıştır: "Farmakolojik olarak etkili hiçbir ilaç tehlikesiz değildir. Ayrıca bir ilaç pazara sunulmadan önce tüm tehlikelerinin bilinmesi de olası değildir."

Bu yorum, ilaç ve halk sağlığı üstüne çalışmalar yapan resmi bir Komite tarafından gerçekleştirilmiş en önemli beyanlardan biridir. "Bir ilaç pazara sunulmadan önce tüm tehlikelerinin bilinmesi de mümkün değildir." Buna göre, ilaçlara yönelik düzenleyici denetimlere rağmen, yeni bir ilaç pazara sunulduğunda doktorların ve hastaların bilinmeyen zararlara maruz kalabilecekleri beklenmelidir. Geçmiş deneyimler, eski ilaçlarda dahi beklenmedik tehlikelerin ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu durumun farkına varılmasıyla "pazarlama sonrası izlem" ya da PMS olarak bilinen uygulamanın amacı belli olmuştur. PMS, hasta popülasyonunda mümkün olan en düşük maruziyeti temel alarak bilinmeyen ilaç güvenlilik tehlikelerini belirlemeye yönelik sürekli kontrolü temsil etmelidir.

Grahame-Smith çalışma ekibi, pek çok önemli önerilerine ek olarak, geniş kapsamlı ve uzun dönem kullanıma yönelik yeni ilaçların izleminde sarı kart sisteminin tek başına yeterli olmadığı sonucuna varmıştır. Ekip, geniş kapsamlı kullanıma yönelik bu tür ilaçlarda en az 10.000 hastanın katıldığı ve reçeteleme temelli gözetimin gerçekleştirildiği çalışmaların uygun olacağını belirtmiştir⁴.

İlaç Güvenliliği Komitesinin neden tüm tehlikelerin pazarlama öncesinde bilinmeyeceği ifadesini vurguladığı, Grahame-Smith Çalışma Ekibinin neden pazarlama sonrası gözetimi teşvik ettiği, ruhsatlı ilaçların dahi neden beklenmedik toksisite nedeniyle pazardan çekildiği, zaman geçtikçe netlik kazanmıştır. Ruhsatlama sırasında ilaç güvenlilik veritabanı küçük olduğu için yalnızca belirli sıklıktaki yan etkileri ortaya koymaktadır. Profesör Sör Michael Rawlins (İlaç Güvenliliği Komitesi eski başkanı) ve eşyazarı Dr. David Jefferys, yeni etkin maddeleri içeren yeni ruhsatlandırılmış ilaçların güvenlilik veritabanındaki hastaların ortalama sayısının yalnızca 1528 (%95 güven aralığı, 1194-1748) olduğunu göstermiştir⁵.

Resmi klinik araştırmalarda net sonuçların elde edilebilmesi için bu hastaların tamamının tek bir hastalığı taşıması ve yalnızca test edilen ilacı almış olması gerekmektedir. Sayısal olarak sınırlı olan veriler, pazara sunulduktan sonra ilacı kullanacak

çok sayıda hastaya göre genelleştirilememeleri nedeniyle daha da sınırlı hale gelmektedir. Veriler, günlük klinik uygulamada birden fazla hastalık taşıyan ve birden fazla ilaç alan yaşlı hastalara ilişkin çok az bilgi vermektedir.

PAZARLAMA SONRASI GÖZETİM YÖNTEMLERİ

Yeni bir ilaç pazara sunulduğunda bazen sorun yaşanabileceğine yönelik şüpheler doğmaktadır. Bu şüpheler, ruhsat başvurusunun önemli bir parçası olarak sunulan klinik öncesi ve klinik çalışmalara dayanmaktadır. Ancak beklenmeyen advers etkilere yönelik özgül bir şüphe olamaz. Bu nedenle PMS'in ilk aşaması hipotez geliştirme olmalıdır.

Şüphe oluştuğunda ve klinik olay ya da şüpheli advers ilaç reaksiyonu ile gözetime tabi ilaca maruziyet arasında bir bağlantı olabileceği görüldüğünde, bu şüpheyi doğrulamak ya da çürütmek için hipotez test etme çalışmaları gerçekleştirilmektedir ve gerçekleştirilmelidir.

Kullanılan yöntemlerin çoğu, ilgili ülkedeki sağlık hizmeti sisteminin özelliklerine bağlıdır. Aksi takdirde, çalışmaya çok sayıda hasta katılması gerekeceğinden, kullanılacak yöntemler çok pahalıya mal olacaktır. Birleşik Krallık'taki ulusal sağlık hizmetlerinin niteliklerine bağlı olarak PMS'e yönelik çok sayıda tesis vardır ve kullanılan teknikler arasında aşağıdakiler bulunmaktadır:

- Hipotez geliştirme yöntemleri
Spontan advers ilaç reaksiyonu bildirim (sarı kart sistemi gibi)
Reçeteleme-olay izleme (PEM)
- Hipotez test etme yöntemleri
Gözlemsel teknikler
Kayıt bağlantısı (İlaç Değerlendirme ve İzleme Kuruluşu (MEMO))

Bilgisayar ortamında genel klinik uygulamaları (Genel Klinik Uygulamaları Araştırma Veritabanı (GPRD))

- Deneysel teknikler
- Kohort çalışmaları
- Olgu - kontrol çalışmaları
- Randomize klinik araştırmalar (RCT)

KENDİLİĞİNDEN ADVERS İLAÇ REAKSİYONU (AİR) BİLDİRİMİ

Birleşik Krallık'ta Sarı Kart Sistemi

Mevcut raporlara ilişkin öneriler, **Şekil 1**'de yer almaktadır. Bunun bir önyargı oluşturduğu konusuna dikkat edilmelidir. İlk aşamadaki yoğun gözetim sona erdiğinde ve İngiliz Ulusal Kodeksinde "siyah üçgen" kaldırıldığında raporlama yapan kişilerden yalnızca ciddi reaksiyonların bildirilmesi istenmektedir. Bu nedenle, raporlanan ciddi olay sayısı ciddi bir şekilde artış gösterirken toplam bildirim sayısı azalmaktadır.

CİDDİ şüpheli advers reaksiyonlar şu özellikleri taşır:

- Ölümcül olması
- Hayatı tehdit edici olması
- Hastaneye yatışa neden olması veya yatış süresini uzatması
- Kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe neden olması
- Konjenital anomali olması
- Tıbbi olarak anlamlı sayılması.

Sarı kartta raporun nereye gönderileceği ve İlaç ve Sağlık Bakım Ürünleri Düzenleme Kuruluşunun (<http://www.mhra.gov.uk>) adresi belirtilmektedir.

Sarı kartta, raporlama yapan doktorların şüpheli ilaçla ilgili diğer raporlara yönelik bilgi almak isteyip istemeyeceğini belirttiği bir kutucuk bulunmaktadır. Tüm doktorlar, sarı kartın arkasında bulunan adresten ilgili ilaç üzerine CSM'ye iletilen raporların listesinin bir özetini (İlaç Analiz Çıktısı (DAP)) alabilir. Böylece, Birleşik Krallık'taki doktorlar bir ilaçla ilgili toplam sarı kart verilerini bilmeden ilacı reçeteleme durumunda kalmamaktadır.

CSM ve CSM sekreterliği tarafından sarı kart verilerinin işlenmesinde kullanılan yöntemler başka bir bölümde anlatılmaktadır.⁶⁻⁸ Bu yöntemler kısa süre önce ileri düzey veri yakalama, toplama ve işleme olanağı tanıyan ADROIT (Advers İlaç Reaksiyonu Online Bilgi İzlemesi) adlı bir sistemin ve özel sözlüklerin kullanılmaya başlamasıyla geliştirilmiştir.

Bu gelişmeler Brown tarafından kapsamlı bir şekilde ele alınmaktadır (2004)⁹. CSM tarafından 1964'ten bu yana alınan raporların yıllara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir. Sistemin ilk 13 yılında yıllık olarak alınan rapor sayısı yavaşça artmış ve 1964 yılında 1414 iken 1976 yılında 6490'a ulaşmıştır. 1977 yılında CSM'ye 11.255 sarı kart ulaşmıştır. Bu artış, pratik sorunlarının ardından ilaç toksisitesine yönelik farkındalığın artması ve bu dönemde raporlama işlemlerinin hızlandırılmasına yönelik yeni girişimlerle aynı döneme denk gelmektedir. Bu girişimler arasında "Current Problems" (Mevcut Sorunlar) adlı bir haber bülteninin ilk kez 1975 yılında yayınlanması da bulunmaktadır.¹⁰ 2002 yılında alınan rapor sayısında büyük bir artış yaşanmıştır. Bunun en büyük nedeni, 18 yaşın altındaki tüm popülasyona yapılan meningokokal C grubu konjuge aşı nedeniyle gerçekleştirilen şüpheli reaksiyon raporlamalarıdır. Kasım 2002 tarihinde sarı kart sistemi ülke genelindeki tüm hemşireleri, ebeleri ve sağlık ziyaretçilerini kapsayacak şekilde genişletilmiştir.¹¹ İlaç Güvenliği Komitesinin 2003 tarihli yıllık raporu, raporların %30,4'ünün aile hekimlerinden, %24,4'ünün hastane doktorlarından, %14,7'sinin hastane eczacılarından, %11,9'unun hemşirelerden ve kalan %18,6'sının diğer kaynaklardan alındığını göstermektedir.¹²

Speirs ve arkadaşları¹³, 1972–1980 yılları arasında 19.749 doktorun ya da diş hekiminin toplamda 53.685 sarı kart raporu sunduğunu göstermektedir. Bu dönemde Britanya Ulusal Sağlık Hizmetleri kapsamında 122.000 kayıtlı doktorun bulunduğu tahmin edilmektedir. Buna göre, raporlama yapabilecek kişilerin %84'ü sarı kart sistemini kullanmamıştır. Bu dönemde CSM'ye iletilen 53.685 raporun yaklaşık 43.000'i yani %80'i, bu dönemde birden fazla raporlama yapan doktorlar tarafından gönderilmiştir. Doktorların yalnızca küçük bir kısmının raporlama yapması ve raporlama yapan kişilerin de sistemi birden fazla kez kullanması endişe yaratmıştır. Birleşik Krallık'taki sistemin özelliği, CSM'ye doğrudan iletilen raporların büyük bir çoğunluğunun doktorlar ve diğer sağlık mesleği mensupları tarafından gönderilmesi, yalnızca %12'sinin ilaç sektörü tarafından iletilmesidir¹⁴. Amerika'da Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yürütülen spontan raporlama sistemindeyse durum tam tersidir.

MHRA/CSM sarı kart veritabanına rapor girilebilmesi için gerekli minimum kriterler aşağıdaki gibidir:

1. Hastanın kimliği
2. Bildirimi yapan kişinin kimliği
3. Şüpheli ilacın kimliği
4. Şüpheli ilaç reaksiyonu.

Kendiliğinden AİR Raporlarının Kullanımı

Bildirim sayısı az olmasına rağmen sarı kart sistemi çok değerlidir. CSM ve CSM sekreterliği, ölümcül olaylara yönelik bir araştırma gerçekleştirmiş ve bu sayede yüksek dozda oral kontraseptiflerle tromboembolik hastalıklar arasındaki nedensellik ilişkisinin ilk pozitif kanıtları elde edilmiştir. Bu çalışma sayesinde düşük dozlu oral kontraseptifler geliştirilmiş ve geniş bir kadın popülasyonunun sağlığına katkıda bulunulmuştur. Ayrıca

doktorlara kloramfenikolün risklerini hatırlatmak için de etkili bir çaba gösterilmiştir. Sarı kart sistemi aynı zamanda metildopa ve hepatit, halotan ve sarılık, metoklopramid ve ekstrapiramidal advers etkiler ile prazosin ve ilk doz hipotansiyonu arasındaki bağlantıyı da ortaya koymuştur. Bu bağlantıların büyük bir kısmı, reçeteleme bilgilerinde yapılan değişikliklerle çözülmeye çalışılmış, daha ciddi durumlardaysa ilgili ilaç pazardan çekilmiştir.

Sarı kartlarda ya da benzer raporlarda yer alabilecek ek bilgiler **Şekil 1**'de görülebilir.

Tablo 1: CSM'ye iletilen sarı kart raporu sayısının yıllara göre dağılımı.

Yıl	Raporlar
1964	1.414
1965	3.987
1966	2.600
1967	3.500
1968	3.466
1969	4.463
1970	3.601
1971	2.837
1972	3.638
1973	3.619
1974	4.818
1975	5.052
1976	6.490
1977	11.255
1978	11.873
1979	10.840
1980	10.179
1981	13.032
1982	10.922
1983	12.689
1984	12.163
1985	12.652
1986	15.527
1987	16.431
1988	19.022
1989	19.246
1990	18.084
1991	20.272
1992	21.498
1993	19.686
1994	17.556
1995	17.748
1996	17.131
1997	16.690
1998	18.196
1999	18.482
2000	33.148
2001	21.465
2002	16.978
2003	17.780

Bazı durumlarda, aynı terapötik sınıftaki ilaçlar arasında karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir. Ancak önyargılı raporlamalar, bu sınıflardaki ilaçlardan birini etkileyebileceğinden bu tür karşılaştırmalardan kaçınılmalıdır. Bu karşılaştırmalarda her bir ilaca ilişkin raporların yanı sıra ilaçların kullanım kapsamı ile pazara sunum tarihleri de dikkate alınmalıdır.

Sarı kart sisteminin ve genel olarak kendiliğinden AİR bildirimlerinin, sinyal oluşturma ve ilaç güvenliliğine ilişkin hipotezler geliştirme konusundaki yararları açıktır. Bu sinyaller doğrulandığında ve reçeteleme yapan tıp çalışanlarına iletildiğinde uyarı niteliği taşır. Bu sistemlerin bu kadar önemli olmasının temel nedeni, sarı kartları inceleyerek ilaç güvenliliğini izleyen deneyimli doktorların daha önce fark edilmemiş, olası şiddetli advers etkileri belirleyebilmeleri ve raporlama yapan doktorla iletişime geçerek bu verileri doğrulayabilmeleridir. Bu sayede, epidemiyolojik yöntemlerle incelenmesi gereken bir hipotez oluşturulur.

Buna göre, kendiliğinden AİR raporlarının yararları arasında şunlar bulunur:

1. Tanımlanmamış ilaç tehlikelerine yönelik erken uyarı
2. AİR sendromlarının karakterize edilmesi
3. Yüksek risk gruplarının belirlenmesi
4. Sürekli güvenlilik izlemesinin sağlanması
5. Terapötik sınıflarda karşılaştırmalı toksisiteye yönelik yaklaşık tahminlerde bulunulması.

Kendiliğinden AİR Raporlarının Kısıtlamaları

Sarı kart ve benzeri sistemlerin başarısına rağmen hâlen yetersiz raporlamaya yönelik bir endişe bulunmaktadır.

Lumley ve meslektaşları¹⁵ dört hafta boyunca 100 doktorun konsültasyonlarının kayıt altına alındığı bir çalışma gerçekleştirmiştir. Kayıt altına alınan ciddi ya da raporlanabilir 37 AİR arasından yalnızca 5'i (%13,5) CSM'ye gönderilmiştir. Toplamda çeşitli şiddette 638 AİR kayıt altına alınmış, bunlardan yalnızca 35'i (%5,5) komiteye bildirilmiştir.

Aynı çalışanların¹⁶ yaptığı başka bir araştırmada, genel uygulamada AİR'lerin yalnızca %5'inin raporlandığı ortaya konmuştur. Bu iki çalışma, yoğun izleme altında şüpheli AİR oranının arttığını göstermektedir.

Reçete Olay İzleme için kullanılan yeşil kartlardaki advers olayların incelenmesi sonucunda, bu reaksiyonlardan yalnızca %9'unun CSM'ye bildirildiği ve raporlanan verilerin doktorlar tarafından elenerek yalnızca ciddi, prospektüs dışı reaksiyonların, kısacası doktorları endişelendiren AİR'lerin bildirildiği görülmüştür.¹⁷

Advers ilaç reaksiyonu izlemeyi iyileştirmeye yönelik yöntemler, çeşitli uzmanlar tarafından ele alınmıştır. Bu yöntemler arasında en ilgi çekici olanlardan biri, Winstanley ve meslektaşlarının¹⁸ Royal Liverpool Hastanesi ve Liverpool Üniversitesinde eczane temelli raporlama sistemidir. Bu çalışma, hastanelerden yapılan bildirimler çok önemli olduğundan, raporlama sayısının sekiz kart arttığını ortaya koymuştur.

Kendiliğinden raporlama sisteminin kısıtlamaları, Rawlins¹⁹ tarafından yazılan bir makalede ele alınmıştır. Bu makale, ilgili yöntemlerin başarılarına ilişkin en ayrıntılı bilgileri sunmaktadır. Bu sistemler doktorların şüphelerine dayalı olduğundan iatrojenik olan ya da ilaç kullanımıyla bağlantısı zamanında belirlenen lezyonların, geç ortaya çıkan ya da şüphe uyandırmayacak diğer klinik sendromları taklit eden hastalıkları belirleme olasılıkları daha yüksektir. Praktolol kullanımıyla bağlantılı okulomukokutanöz sendromunun geç belirlenmesi buna örnek gösterilebilir.

Kendiliğinden raporlama sistemlerinin dezavantajlarından biri de verilerin kontrol altında olmaması, bu nedenle ilaçlar arasındaki karşılaştırmaların yalnızca çok sıra dışı durumlarda yapılabilmesidir. CSM'nin non-streoid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) karşılaştırmasından görüldüğü üzere, bir terapötik sınıftaki ilaçlar arasında çok büyük farklılıklar olabilir. CSM'ye yapılan tüm AİR raporlarının yaklaşık %25'i bu ilaçlara yöneliktir⁷, bu nedenle karşılaştırmayı destekleyecek muazzam sayıda sarı kart bulunmaktadır. Birleşik Krallık pazarındaki NSAİİ'ler arasında küçük bir grubun diğerlerinden daha toksik olduğu görülmüş ve bu ürünler pazardan çekilmiştir.

Belirli bir ilaca yönelik advers reaksiyon raporlarının sayısı, toksisitesinin yanı sıra kullanımıyla da ilgilidir. Sarı kartların dezavantajlarından biri de ilaca maruz kalan hasta sayısına yönelik herhangi bir bilgi içermemeleridir.

Genel uygulamada rapor sayısı pay olarak, ilaç nedeniyle risk altında olan hasta sayısı da payda olarak kullanılmaktadır. Bu tür karşılaştırmalarda paydaya yönelik en iyi tahmin, ilaç için yapılan reçeteleme sayısıdır. Ancak reçeteleme, hasta anlamına gelmemektedir. Örneğin NSAI'ler, gençlerde spor yaralanmalarını iyileştirmek amacıyla düşük oranlarda ya da daha yaşlı artrit hastalarında kronik kullanım için reçetelenebilir. Reçeteleme verilerine dayanarak tedavi edilen hasta sayısının belirlenmesi çok zordur, bu nedenle ilaçlar arasındaki karşılaştırmaların büyük dikkatle yapılması gerekmektedir.

Buna göre, kendiliğinden AİR raporlama sistemlerinin sınırlamaları şu şekildedir:

1. Raporlama sayısının düşük olması (payı etkiler)
2. İlaç kullanımının net bir ölçütünün olmaması (kesin olmayan bir payda ortaya çıkmasına neden olur)
3. Verilerin karşılaştırılabilir olmaması
4. Verilerin büyük oranda önyargıya tabi olması
5. Hastanede kullanılan önemli ilaçlara yönelik bilgilerin özellikle düşük olması
6. Kimsenin şüphelenmediği AİR'lerin sistemde göz ardı edilmesi ve geç ortaya çıkan etkilerin gözden kaçırılması

Kendiliğinden Advers İlaç Reaksiyonu Raporlama Sistemlerinin Avantajları

Sarı kart gibi sistemlerin avantajı, tüm ilaçların ilgili pazarda buldukları süre boyunca etkin olmaları ve düşük maliyetli olmalarıdır. Bu sistemler, ilaçların verildiği her türlü hastadaki kullanımlarını izler.

Nadir ve bilinmeyen advers ilaç reaksiyonlarının belirlenmesinde makul maliyetli tek yöntem olmaları açısından bu sistemlerin yerine başka bir sistem konması olası değildir. İlaçların çeşitli tehlikelerini ve bu tehlikelerin niteliklerini belirlemenin yanı sıra risk unsurlarını ve özellikle zarar görebilecek hasta popülasyonlarını ortaya koyar. Bu sayede, verilerden elde edilen bilgiler kullanılarak ilacın reçeteleme bilgileri değiştirilebilir.

Buna göre, bu sistemlerin avantajları şu şekildedir:

1. Tüm ilaçları sürekli olarak, her bir ilacın yaşam süresi boyunca izler.
2. İlacı hastanede ya da evde alan tüm hastaları izler.
3. Uygun maliyetlidir
4. Nadir AİR'leri belirleyebilir
5. Özgül kullanımları zaten listelenmiş haldedir

Kendiliğinden Advers İlaç Reaksiyonu Raporlarının Analizi

Kendiliğinden raporlama sistemlerinden elde edilen veriler, son derece bilgilendirici olan az sayıda raporun dikkatli bir şekilde incelenmesiyle ya da CSM gibi kurumlar tarafından toplanan çok sayıda raporun işlenmesiyle kullanılır.

Az sayıda raporun kullanılmasına örnek olarak ozmosin²⁰ gösterilebilir. İndometazinin gecikmeli salım formülasyonunun klinik kullanımında kalan ilaçla uyuşmayan, nadir ve yaşamı tehdit edici iatrojenik bir olayla bağlantısının kurulabilmesi için bağırsağın alt bölümlerinde, onikiparmak bağırsağına uzak bir kısımda perforasyon oluştuğuna yönelik beş rapor yeterli olmuştur.

Sarı kart sistemindeki gibi büyük oranda veri kullanımına ise Birleşik Krallık'ta yaş ve kendiliğinden raporlama ile ilgili bir çalışma örnek olarak gösterilebilir.^{21,22} Bu çalışma, her 100.000 kişi için yapılan reçetelemelerin yetişkinlik hayatı boyunca ve yaşlılığın ilerleyen safhalarında arttığını ve tüm yaş gruplarında kadınlar için yapılan reçetelemelerin, özellikle de kadınların doğurganlık dönemlerinde, erkeklerdekinden daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. AİR verileri incelenirken de aynı durumla karşılaşılmıştır. Toplulukta her

100.000 kişide AİR ve ciddi AİR oranı yetişkinlik hayatı boyunca, hatta yaşlılığın ilerleyen safhalarında artış göstermiştir. 15-60 yaş arasındaki kadınlardaki raporlama oranı da erkeklerinkinden fazla olmuştur.

Buna göre, yüksek sayıdaki AİR raporları incelenirken yalnızca pay ve paydanın değil, aynı zamanda topluluğun alt kümelerinin boyut ve cinsiyet dağılımının da dikkate alınması gerektiği sonucuna ulaşılabilir.

Bireysel AİR incelemesinde kendiliğinden raporların epidemiyolojik şekilde çok sayıda veya az sayıda kullanılması sırasında aşağıdaki etkenler dikkate alınmalıdır:

1. İlacın kimyasal yapısı, kimyasal bağlantıları ve bunların bilinen ya da şüpheli toksisiteleri
2. İlacın klinik öncesi hayvan güvenliliği değerlendirmelerinin sonucu
3. Reaksiyonun türü (A ya da B tipi) ve ilacın farmakolojik özellikleri
4. Aşağıdaki unsurlarla bağlantılı olarak raporlama sayısı:
 - İlacın kullanımı
 - Reaksiyonun geçmişteki oranı, yani AİR'in taklit ettiği hastalığın doğal geçmişi
5. Aşağıdaki unsurlara göre kıyaslamalar:
 - Aynı terapötik sınıftaki dozlar ve ilaçlar
 - İlacın uygulanmasıyla reaksiyonun başlangıcı arasında geçen zaman
 - İlacın geri çekilmesinin ve yeniden verilmesinin etkileri, tedavi edilebilirlik
 - Diğer spontan AİR raporlama sistemlerinden alınan veriler
 - Diğer veritabanlarından alınan veriler
 - Diğer epidemiyolojik çalışmalardan alınan veriler

Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA Programı

30 Haziran 1938 tarihli Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu, ABD'de ilaçlara yönelik sistematik düzenleme sürecinin başlangıcı olmuştur. Bu kanun, dietilen glkol içeren sülfanilamid preparatı için 100'den fazla kişinin ölümünün ardından yürürlüğe girmiştir. 1938 tarihli Kanun ile pazara sunulmadan önce ilaçların güvenli olduğunun kanıtlanması, üzerlerinde yeterli kullanma talimatlarının ve uyarılarının bulunması zorunlu kılınmıştır. Yeni ilaçların pazara sunulmadan önce güvenlilik onayı alması şartı getirilmiş, ayrıca ilaçlara ya da tıbbi cihazlara yönelik yanlış ya da yanıltıcı iddialar yasaklanmıştır. Kanunda kozmetik ürünlerine yönelik ayrı hükümler bulunmaktadır.

1951 yılında Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu'nda yapılan Durham-Humphrey düzenlemesiyle reçeteli ilaçlar tanımlanmış ve prospektüslerde eksiksiz uyarıların bulunması şartı getirilmiştir. Ayrıca reçeteleme yapan kişilere gönderilen tüm literatürlerde ve ilaç ambalajlarında yeterli bilgilerin bulunması gerekli kılınmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde bu Kanun gelişmeye devam etmiş ve 1962 yılında, talidomit faciasının ardından gerçekleştirilen Kefauver-Harris düzenlemesiyle ilaç üreticilerinin sorumlulukları konusunda önemli eklemeler yapılmıştır. Bu düzenleme, üreticilerin "yeterli ve kontrollü çalışmalarla" yeni ilacın etkililiğini kanıtlaması zorunluluğunu getirmiştir. Aynı zamanda üreticilerin, ilacın pazara sunulmasından sonra tespit edilen tüm AİR'leri Gıda ve İlaç Dairesi'ne (FDA) bildirmeleri gerekli kılınmıştır.

Kefauver-Harris düzenlemeleriyle ilaç ruhsatlama gerekliliklerinde de bazı değişiklikler yapılmıştır. Üreticilerin bir ilacın risklerini ve yararlarını ürün bilgilerinde ve hekimlere dağıtılan literatürlerde tam ve eksiksiz bir şekilde belirtmeleri istenmiştir. Bu düzenlemeyle, tüm ilaçlarda prospektüsün yeterli olup olmadığı konusunda karar yetkisi FDA'ye verilmiştir.

1985 yılında üreticilerin AİR raporlamalarına yönelik gereklilikler netleştirilmiş, özel mevzuatlar ve kılavuzlar yayımlanmıştır. 1981 ve 1985 yılında yapılan değişikliklerin AİR raporlama uygulamaları üzerinde çok büyük bir etkisi olmuştur. Amerika Birleşik

Devletleri'ndeki ilaç güvenliliği izleme sistemi, olasılıkla günümüzde dünyanın en iyi düzenlenmiş sistemidir.

Britanya'da olduğu gibi Amerika Birleşik Devletleri'nde de bir tıbbi ürünü pazara sürme ruhsatını elinde bulunduran ve pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonlarını ruhsatlandırma kurumuna raporlaması gereken üreticidir. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde hekimlerden belirlenen güvenlilik sorunlarını ruhsatlandırma ilaç kurumlarına bildirmeleri istenmektedir. Britanya'da bu durum, sarı kart sistemiyle gerçekleştirilmektedir.

FDA tarafından advers reaksiyonların raporlamasında kullanılan terimlerin tanımları Şubat 1985 tarihli mevzuatta, 13 Ekim 1987 tarihli 21 CFR 314.80 değişikliğinde yapılmıştır. Raporlama için kullanılacak taslak kılavuzlar 23 Ağustos 1985 tarihinde yayımlanmıştır. Ağırlıklı olarak kullanılan format, FDA-1639 formudur. Bu formda "bu raporun sunulması, ilacın advers reaksiyona neden olduğunun kabul edildiği anlamına gelmez" ibaresi bulunmaktadır. Yakın zamanda yenilenmiş bir rapor formatı kullanılmaya başlansa da, Birleşik Krallık'taki sarı kart sisteminde olduğu gibi, toplanan veriler yalnızca raporlama yapan kişilerin şüphelerini yansıtmaktadır.

Üreticiler, prospektüs dışı ciddi şüpheli reaksiyonları, bu bilginin ellerine ulaşmasından sonraki 15 gün içinde FDA'e raporlamak zorundadır. Prospektüs kapsamındaki bir reaksiyonun sıklığı, ilaç kullanımında beklenen sıklığın üzerinde olduğunda da "15 gün içinde raporlama" yapılması gerekmektedir. "Prospektüs dışı" reaksiyonlar, ilacın onaylı prospektüs ya da ürün bilgilerinde yer almayan reaksiyonlardır. Diğer reaksiyonların, ilacın pazara sunulduğu tarihten itibaren üç yıl boyunca üç ayda bir, sonraki yıllardaysa yılda bir raporlanması gerekmektedir. Raporlamaya ilişkin gerekliliklerin ayrıntıları, AİR raporunun kaynağının Amerika Birleşik Devletleri ya da diğer ülkeler olmasına göre değişmektedir. Ayrıca şüpheli reaksiyonun ciddiyetine ve ilacın Amerika Birleşik Devletleri pazarına sunulma tarihine göre de değişiklikler gözlenmektedir.

Birleşik Krallık'taki durumun aksine, FDA tarafından kayıt altına alınan AİR'lerin yüzde 90'ı kendiliğinden raporlardır. Bunlar üreticiler tarafından toplanmakta, ardından FDA'e iletilmektedir.²³ 1980'lerin sonundaki verilere göre, FDA'e ulaşan raporların yüzde 24'ü ciddi reaksiyonları, yüzde 20'si de yeni ilaçları içermektedir.²⁴ FDA-1639 formu, Faich tarafından bilgilendirme amaçlı bir çalışmada ele alınmıştır.²⁵ Bu kitapçıkta FDA'in raporlama gereklilikleri özetlenmiş, ayrıca kendiliğinden AİR raporlama sisteminde tespit edilen sinyallerin ve uyarıların incelenmesi amacıyla gerektiğinde resmi epidemiyolojik çalışmalar gerçekleştirilmesi konusunda FDA'in istekli olduğunun altı çizilmiştir. FDA'in advers ilaç reaksiyonu veritabanının yönetimi, Anello²⁶ ve arkadaşları^{27,28} tarafından incelenmiştir. FDA kısa süre önce MEDWATCH adı verilen bir girişimle AİR izlem programlarını yoğunlaştırmış ve kapsamını genişletmiştir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin farmakovijilans faaliyetlerinin uluslararası alanda uyumlaştırılmasına yönelik desteğine ilişkin bilgiler, Nisan 2005 tarihli "Farmakovijilans Planlaması Hakkında Sanayi için Kılavuz E2E" dokümanında bulunmaktadır.²⁸ ABD'de farmakovijilansın yasal dayanaklarına ilişkin güncel bilgiler Brady ve Learn²⁹ tarafından ele alınmıştır. Avrupa Birliği'nde farmakovijilansın yasal dayanağına ilişkin paralel bir çalışma da Macfarlane ve arkadaşları³⁰ tarafından gerçekleştirilmiştir.

Şüpheli Advers İlaç Reaksiyonlarının Uluslararası Alanda Raporlanması

Tıp Bilimleri Uluslararası Organizasyonlar Konseyi (CIOMS), farmakovijilansa ilişkin bazı sorunların çözümüne yardımcı olmak amacıyla çeşitli girişimlerde bulunmuştur. CIOMS uluslararası, kâr amacı gütmeyen bir sivil toplum kuruluşudur. 1949 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Kurumu (UNESCO) desteğiyle kurulmuştur. Merkez ofisi, Cenevre'deki DSÖ binasında bulunmaktadır.

CIOMS, 1986 yılında advers ilaç reaksiyonlarının uluslararası alanda raporlanmasına yönelik bir çalışma grubu kurmuştur. Bu grup, AİR'lerin ilaç üreticileri tarafından düzenleyici kurumlara raporlanmasının daha verimli bir hale getirilmesi için çeşitli

yöntemler önermiş ve bunları 1990 tarihli raporunda yayımlamıştır.³¹ Raporlamaların aynı tanımlar kullanılarak, tek bir dilde ve tek bir raporlama formuyla gerçekleştirilmesi önerilmiştir. Bu sistem şüpheli AİR'in meydana geldiği ülkelerdeki gerekliliklere müdahale etmemekte, raporun hazırlandığı ülke dışındaki tüm ilgili kurumlara bildirim yapılabilmesi için uluslararası bir raporlama formu sunmaktadır. Bu sistem CSM ve FDA tarafından kabul edilmiş, başka pek çok düzenleyici kurum ve ilaç şirketi tarafından da kullanılmaya başlanmıştır.

CIOMS I anlaşması (1990 raporu³²) olarak anılan belgedeki tanımlar, reaksiyonlarla olayları ayırmaya ve formlarda kullanılan "hastaneye yatış", "yaşamı tehdit edici" gibi terimleri anlamaya yöneliktir. Ancak advers ilaç reaksiyonu izlemeleri sırasında, raporlarda ve raporların doğrulanmasında kullanılan klinik açıklamalara ya da tanıya ilişkin terimlerin dikkatli bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Pek çok tanı terimi, farklı ülkelerde farklı anlamlara geldiğinden bu tür tanımlamaların yapılmasına gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle, önemli terimlerin tanımlanması amacıyla CIOMS tarafından uluslararası kurumların katıldığı çeşitli toplantılar düzenlenmiştir.³²⁻³⁴ Ayrıca, daha önce bahsedilen uluslararası uyumlaştırma kapsamında da benzer çalışmalar gerçekleştirilmektedir.²⁸

Advers İlaç Reaksiyonu Raporlaması ve CPMP

CSM, 1986 yılında advers ilaç reaksiyonları inceleyen ikinci çalışma grubunun (Grahame-Smith çalışma grubu) bulgularını duyurmuştur. Bu rapor³⁵ CSM'nin yakın gelecekte sarı kart sistemini kullanmaya devam etmesini önermektedir. Ayrıca yaygın ve uzun dönemli kullanıma yönelik yeni ilaçların büyük bir kısmında pazarlama sonrası gözetim uygulanması önerilmiştir. Çalışma grubunun raporu, bugüne kadar geliştirilen gözetim tekniklerinin hiçbirinde çok nadir ya da geç ortaya çıkan advers ilaç reaksiyonlarında izlemenin iyileştirilmesine yönelik bir adım atılmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle kayıt bağlantısı sistemlerindeki araştırmaların, hastaların hastaneden taburcu olurken konulan tanılarla reçeteleme geçmişleri arasındaki bağlantıyı gösterecek şekilde devam ettirilmesi önerilmiştir.

Avrupa Komisyonunun ve Avrupa Ekonomik Topluluğundaki ilaç güvenliğinin izlemine yönelik Mülkiyeti Haiz Tıbbi Ürünler Komitesinin (şimdiki adıyla CHMP) görüşleri de kendiliğinden raporlama sistemlerinin geliştirilmesi planlarına ağırlık vermektedir. Bunun en büyük nedeni, kısa vadede kabul edilebilir bir maliyetle başka bir sistemin kurulamayacak olmasıdır.

Aralık 1988 tarihinde CPMP, ulusal farmakovijilans (AİR izlemesi) sistemlerine yönelik bir anket gerçekleştirmiştir. Anket sonuçları³⁶ Avrupa Topluluğunda raporlama gerekliliklerinde çok büyük farklılıklar olduğunu ortaya koysa da kendiliğinden raporlama sistemlerinin devam etmesini ve kapsamlarının genişletilmesini destekler niteliktedir. Bu anket sonrasında "hızlı uyarı" sistemi kurulmuştur. Bu sayede, ürün kalitesinde kusur tespit edildiğinde ya da farmakovijilans uyarısı ortaya çıktığında üye ülkelerin düzenleyici kurumları hızlı bir şekilde iletişim kurabilmektedir. Bu öneriler yönetsel ilerlemeye ya da hipotez test etme sistemlerine odaklanmadıkları için eleştirilmiştir³⁷ ancak bu endişelerden bazılarını ele alan pilot farmakovijilans programları da geliştirilmektedir. Bu çalışmalar özel olgu kontrol işlevlerinin ve akademik birimleri temel alan diğer resmi çalışmaların değerini kabul etse de gelişmekte olan bilgisayarlı birinci basamak bakım³⁸ ve kayıt bağlantısı sistemlerinin etkilerini tam olarak dikkate almamaktadır.

Avrupa İlaç Değerlendirme Kurumu (EMA), "Yeni AB ilaç mevzuatının EMA'da uygulamaya konulmasına" yönelik yeni bir kılavuz yayımlamıştır.³⁹ EMA websitesinde ilgili konularda güncellemeler de bulunmaktadır.

Uluslararası İzleme

Griffin⁴⁰, 1986 yılında 15 ülkede spontan AİR raporlama sistemleri ile ilgili gerçekleştirilen bir anketin sonuçlarını yayınlamıştır. Bu önemli çalışma, bazı ülkelerde (ABD, Almanya ve İtalya) raporların büyük bir çoğunluğunun ilaç şirketleri tarafından iletildiğini ve diğer ülkelerde (Birleşik Krallık, Fransa, İsveç, Avustralya ve Yeni Zelanda dahil) raporların doğrudan hastane doktorlarından ya da aile hekimlerinden geldiğini doğrulamıştır. Çalışma sonuçlarına göre 15 ülkenin tamamında raporlama oranı yetersizdir ancak iletilecek rapor sayısı artış göstermektedir. Çalışma ayrıca herhangi bir ilacın raporlama oranının basın veya izlemedeki önyargılardan etkilenebildiğini göstermiştir. Ayrıca ilaç kullanımı ve ilaç toksisitesi gibi etkenlere yönelik ulusal farklılıklar dikkate alındığında, farklı ülkelerdeki verilerin bir araya getirilerek bunların homojen olduğunun düşünülmesinin doğru bir uygulama olmadığı belirtilmiştir.

Ayrı çalışmalarda^{41,42} en çok raporlama yapılan ilaçlarda ülkeler arasındaki farklılıklar gösterilmiştir. Bir yılda, topluluğun milyonda biri için yapılan AİR raporlamalarının bir yılda kişi başına reçetelenen ilaç sayısı ile ters orantılı olduğu ortaya konmuştur. Buna göre, bir ülkede sağlık mesleği mensupları olası advers ilaç reaksiyonlarının farkında olduğunda daha gelenekçi reçeteleme alışkanlıkları geliştirdikleri görüşü savunulmaktadır.

Bu yaklaşım, ilaçların geç ortaya çıkan etkileri olabileceğinin ve advers etkilerin birkaç ay ya da birkaç yıl sonra görülebileceğinin farkında olunmasını da sağlayabilir. Teratojenik ya da kanserojen etkiler bu grupta değerlendirilmez. Bu etkilerin geç ortaya çıkan AİR'ler için uluslararası alanda izleme tabii tutulması kısa süre önce gündeme getirilmiş⁴² ve bu konuda birkaç ilginç örnek sunulmuştur. Çalışmanın yazarları şöyle bir yorumda bulunmuştur: "Çok da uzak olmayan bir gelecekte bilgisayarlı klinik veri toplama sistemleri pek çok amaç için özellikle de ilaçtan ziyade hastalıkla ilgili çalışmalar ve maliyet/yarar analizleri için yeğlenen yöntem haline gelecektir."

Elde edilen verilerin hastalıklar, ilaçlar ve yaygın olmayan ya da geç ortaya çıkan AİR'lere ilişkin bilgi sağlayabilmesi için hastane ve aile hekimi tabanlı bilgisayarlı sistemlerin geliştirilmesi, uluslararası izleme açısından çok önemlidir.

Hali hazırda farklı ülkelerde kullanılan sistemler arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Fransa'daki sistem⁴³ özellikle ilgi çekicidir. Bu sistemde, ulusal bilgi bankalarına kaydedilen verileri toplayan ve analiz eden bölge merkezleri bulunmaktadır. Reçeteleme yapan kişilerin ciddi AİR'leri raporlama zorunluluğu bulunmaktadır. Her bir raporda "suçlanabilirlik" ya da nedenselliğin değerlendirilmesine yönelik özel bir yöntem bulunmaktadır.

Alman sistemi⁴⁶ (gayri resmi) İlaç Komisyonu, (federal) Ulusal Sağlık Enstitüsü (Bundesgesundheitsamt), Devlete bağlı sağlık otoriteleri ve ilaç üreticileri arasında işbirliği yapılmasını sağlamaktadır. 1976 tarihli Almanya İlaç Kanunu, ilaçlara yönelik tüm risklerin merkezi bir şekilde belgelendirilmesinin ve değerlendirilmesinin (ayrıca önleyici ya da düzenleyici önlemlerin eşgüdümünün) sorumluluğunu Ulusal Sağlık Enstitüsüne devretmiştir. Verilerin toplanması ve bilimsel açıdan değerlendirilmesi göreviyse uzman kurumlara verilmiştir.

Yeni Zelanda'da^{47,48} Yoğun İlaç İzleme Programı (IMMP) bulunmaktadır. Diğer ülkelerde ise sayısız sistem kullanılmaktadır. Bu farklı yöntemlerin tümünün faydalı sonuçlar ortaya koyabileceği, New Mexico'da hazırlanan ve l-triptofan içeren ürünlerle eozinofili -miyalji sendromunun bağlantısını ortaya koyan bir raporda⁴⁹ savunulmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü Programı

1962 yılında, talidomit faciasının ardından ortaya çıkan tepkinin bir parçası olarak Dünya Sağlık Asamblesi, uluslararası pazarda bulan tıbbi ürünlerin güvenliliğini sağlamak amacıyla bir çalışma başlatmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, ulusal merkezlerden elde edilen bilgiler kullanılarak ilaç advers reaksiyonlarının izlenmesi için uluslararası bir sistem kurulması önerisinde bulunulmuştur. 1968 yılında Amerika Birleşik Devletleri Alexandria,

Virginia'daki tesiste çalışan DSÖ ekibinin kullanıldığı bir pilot proje faaliyete geçirilmiştir. Pilot proje tamamlandıktan sonra çalışma 1971 yılında DSÖ'nün Cenevre'deki merkezine, 1978 yılında da İsviçre İlaç Bakanlığının Uppsala'daki DSÖ İş Birliği Merkezinde tekrarlanmıştır. İsviçre devleti, Uppsala'daki işletme maliyetlerini karşılamayı teklif etmiştir.

DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programı, DSÖ İlaç Sözlüğü, DSÖ Advers Reaksiyon Sözlüğü ve Uppsala'da kullanılan terminoloji ve sınıflandırma sistemleri Box 607, S-751 25 Uppsala, İsviçre adresinden temin edilebilir. Uppsala'da yürütülen çalışma, olası yeni advers ilaç reaksiyonlarına yönelik sinyal oluşturulması açısından özellikle ilgi çekmektedir. Sinyal şu şekilde tanımlanmaktadır: "Bir advers olay ile ilaç arasındaki bilinmeyen ya da daha önce yeterince belgelenmemiş, olası bir nedensellik ilişkisi ile ilgili raporlanmış bilgidir. Bir sinyal üretmek için olayın ciddiyeti ve bildirim kalitesine göre değişmekle birlikte, genellikle birden fazla rapor gerekir." Erken dönem sinyaller için kalite kriterleri Edwards ve arkadaşları⁵⁰⁻⁵² tarafından tanımlanmıştır. Bir sinyalle uyarı arasındaki ilişki de Mann⁶ tarafından incelenmiştir. Uyarı, reçeteleme yapan kişilerin olası sağlık tehlikeleri konusunda bilgilendirilmesi amacı ile değerlendirilmiş sinyalin yayımlanmasıdır. Ancak bu durum, ayrımsal raporlamaya neden olduğundan, sonraki verilerin önyargılı olmasına da yol açmaktadır.

DSÖ'nün global izlem programı Edwards ve Olsson⁵⁰ tarafından incelenmiştir. Uppsala'daki veri madenciliği çalışmaları da Edwards ve arkadaşları⁵¹ tarafından ele alınmıştır.

Nedenselliğin Değerlendirilmesi

İlaç uygulanmadan ilaç reaksiyonu gelişemez. Reaksiyonun başlama tarihiyle şüpheli ilacın reçeteleme tarihleri arasında yapılacak basit bir karşılaştırma, nedensellik değerlendirmesi sürecinin başlangıcı olacaktır. Geçici ilişki dışındaki tüm faktörler önemlidir. Dikkate alınması gereken noktalar reaksiyonun daha önce ilgili yaş ve cinsiyet gruplarındaki kişiler tarafından tanımlanıp tanımlanmadığı, ilacın kullanımı durdurulduktan sonra reaksiyonun ortadan kaybolup kaybolmadığı ve ilaca tekrar başladıktan sonra reaksiyonun yeniden ortaya çıkıp çıkmadığıdır.

Hastanın birden fazla hastalık taşıdığı ve beraberinde başka ilaçlar kullandığı durumlarda değerlendirme daha zordur. Advers etki olduğu düşünülen durum diğer hastalıkların dışavurumu ya da ilaç etkileşimine bağlı bir reaksiyon olabilir.

Reaksiyona şüpheli ilacın neden olup olmadığında karar verilmesinde AİR'in uzman tarafından değerlendirilmesinin diğer yöntemlerden daha az güvenilir olduğuna yönelik bir kanıt bulunmamakla birlikte, bu süreç çok önyargılı olduğundan, daha objektif olması umulan yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar arasında algoritmalar ve matematiksel modeller bulunmaktadır.

Algoritma⁵³ bir sorunun adım adım çözülmesi yöntemidir. Toronto'da Naranjo ve arkadaşları⁵⁴⁻⁵⁶ tarafından geliştirilen algoritma, bu konudaki pek çok algoritmaya örnek olarak verilebilir. Bu basit ama faydalı yöntem 1980'de geliştirilmiştir. Bu algoritmada "evet", "hayır" ya da "bilmiyorum" yanıtlarının -1 ile +2 arasında puanlandığı 10 soru sorulmaktadır. Bu yöntemde dört nedensellik seviyesi bulunmaktadır:

Kesin	—	9 puan ya da üstü
Muhtemel	—	5 ila 8 puan
Olası	—	1 ila 4 puan
Şüpheli	—	0 puan ya da altı.

Sorular aşağıdaki gibidir:

1. Bu reaksiyona yönelik daha önce hazırlanmış ve sonuçlanmış raporlar var mı?
2. Advers olay şüpheli ilacın uygulanmasından sonra mı ortaya çıktı?
3. İlacın kullanımı durdurulduğunda ya da belirli bir antagonist uygulandığında advers olay iyileşti mi?
4. İlaç yeniden uygulandığında advers reaksiyon tekrar ortaya çıktı mı?

5. Tek başına reaksiyona neden olabilecek alternatif nedenler (ilaç dışında) var mı?
6. Plasebo verildiğinde reaksiyon ortaya çıktı mı?
7. Kanda (ya da diğer sıvılarda) toksik olduğu bilinen oranlarda ilaç belirlendi mi?
8. Doz artırıldığında reaksiyonun şiddeti arttı mı ya da doz azaltıldığında reaksiyonun şiddeti azaldı mı?
9. Hasta, aynı ilaca ya da benzer ilaçlara daha önce maruz kaldığında benzer bir reaksiyon geliştirdi mi?
10. Advers olay herhangi bir nesnel kanıtla teyit edildi mi?

Bu yöntemin güvenilirliği ve doğruluğu pek çok çalışmayla test edilmiş ve kullanılan diğer yöntemlere göre daha gelişmiş olduğu ortaya konmuştur.

"Muhtemel" ya da "olası" gibi terimlerin kullanılması, değerlendirme yapan kişinin kanısını nitelemekte, nedenselliğe yönelik doğrudan bir ölçüt kullanılmamaktadır. İlaç reaksiyona veya etkileşime ya neden olmuştur ya da olmamıştır, arada kalan herhangi bir yorum geçerli değildir.

Yine de bu algoritmalar, önemli konuların göz ardı edilmemesi için ilgili soruların dikkate alınmasını sağladığından önem taşımaktadır. Aynı zamanda gereksinim duyulan bazı verilerin eksikliği de tespit etmektedir. Çeşitli düzenleyici kurumlar ve ilaç şirketleri farklı algoritmalar kullanmaktadır (Fransa'da belirli bir yöntemin kullanılması zorunludur).

Bu konuda matematiksel yaklaşımlar da benimsenmiştir. 1983 yılında Active Permanent Workshop of Imputologists (AWPI) adı verilen bir kurum, yaygın bir şekilde kabul edilecek bir algoritma yaratmaya çalışmıştır. Minnesota Üniversitesi İstatistik Okulundan Profesör Lane başkanlığındaki bir grup AWPI üyesi, nedensellik değerlendirmesini Bayes yaklaşımıyla ele almıştır.

Bu yaklaşım aşağıdaki üç kriteri dikkate almaktadır:

1. Önsel olasılık: Diğer nedenlere kıyasla ilaç nedenselliğini destekleyen olasılıklardır. Genel bilgiler dikkate alınır ancak advers olaya ve hastaya ilişkin bilgiler çıkarılır.
2. Olabilirlik: Olayın ilaçtan kaynaklanması durumunda ilgili hastada görülen olayın tüm ayrıntılarının ortaya çıkması olasılığıyla ilgili olayın başka bir nedenden kaynaklanması durumunda ortaya çıkacak tüm ayrıntıların karşılaştırılmasıdır.
3. Sonraki olasılık: İlgili olayın ilaç yerine başka bir nedenden kaynaklanmasına ilişkin olasılıklardır.

Bu üç kavram sayesinde Bayes teoremi, önsel olasılıklarla olabilirliğin çarpımının sonraki olasılığa eşit olduğunu göstermektedir.

BARDI (Bayes Advers Reaksiyon Tanı Aracı) adı verilen bu yöntem, "D ilacının E advers olayına neden olması olasılığını" daha kolay çözülen alt problemlere bölmek için normatif olasılık kurallarını kullanır. Bunlar önsel olasılıkların (E olayının ilgili vakadan önce ortaya çıkmasına yönelik geçmiş bilgiler) ve test edilen olayın özelliklerine ilişkin olasılıkların (bu olasılıklar hastanın öyküsü [HI], olayın zamanı [TI], olayın özellikleri [CH], ilacın kullanımının durdurulması [DE] ve ilacın yeniden uygulanmasıdır [RE]).

Bu hesaplama sonucunda olabilirlik elde edilir. Örneğin olasılık, ilaç nedenselliği lehine 100'e 1 ya da 1000'e 1 olabilir.^{56,57}

Bugüne kadar önerilen en makul yöntem olan bu algoritmayı ele alan literatür gittikçe genişlemektedir.⁵⁷⁻⁶⁴ Ancak zaman aldığı ve çoğu zaman eksik olan verileri gerektirdiği için günlük kullanımda sorunlar yaşanmaktadır. Sürecin bilgisayarlı ortama aktarılması elbette faydalı olacaktır. Yöntemin kendisine ve bilgisayara aktarılmasına yönelik yararlı özetler⁵⁹⁻⁶⁴ ortaya çıkmaya başlamıştır.

Kendiliğinden Advers İlaç Reaksiyonu Raporlarının Doğrulanması

Raporlar doğrulanırken kendiliğinden raporlama sisteminin⁶⁵ güçlü ve zayıf yönleri göz önünde bulundurulmalıdır çünkü bu raporlar doğru kabul edildiğinde, yukarıda bahsedilen hipotez test etme sistemlerinde bir ya da birkaç kez kullanılacaktır.⁶⁶

Kendiliğinden AİR raporlama oranlarıyla olay verileri karşılaştırıldığında⁶⁷, ilaç tedavisiyle bağlantılı olduğu düşünülen bazı klinik olaylarda yetersiz raporlama oranının yüzde 98'lere ulaştığı görülmektedir. Bu nedenle olay verilerinin ve AİR raporlarının doğrulanması birbirinden çok farklı süreçlerdir.

Olay verilerinin tıbbi değerlendirme uzmanı tarafından incelenmesi ve bu kişinin hangi olayların olası advers ilaç reaksiyonları olduğunu belirlemesi gerekmektedir. Bu nedenle olay verileri, AİR verilerine dönüştürülür ya da olay verileri istatistiksel olarak ele alınır. Olay verilerinin istatistiksel olarak ele alınabilmesi için anlamlı bir karşılaştırma grubunun da bilgilerine gereksinim duyulmaktadır. Olayın şüpheli ilaç kullanıldığında daha yüksek oranlarda ortaya çıkıp çıkmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir.⁶⁶

AİR raporları doğrulanırken her bir olay ayrı bir şekilde ele alınır. İlk incelemede bilgilerin eksiksiz ve doğru olması gerekmektedir. Bunun için genellikle önemli olduğu düşünülen raporları sunan doktorlarla iletişime geçilir. Çoğunlukla bu raporlar, ilacın nadir ya da yaygın olmayan B Tipi^{68,69} bir reaksiyona neden olduğuna yönelik şüpheleri göstermektedir.

İzleme sırasında bazen daha önceki şüphelerin temelsiz olduğu ve pek çok raporda ilaçtan kaynaklanmayan nedenlerin belirlendiği ortaya çıkmaktadır. Bu durumda sorun, ilk başta görüldüğünden farklı bir hâl olacaktır, bu da doğrulamanın önemini gösterecektir.

Bazen sorunun kaynağı ilaç değil, hasta olduğundan advers reaksiyonun patojenezinin de dikkate alınması gerekmektedir. Nadir fenotipler, kalıtsal metabolizma bozuklukları gibi sorunlar var olabilmektedir. Beklenmeyen ilaç etkileşimlerinin de gözden kaçırılmaması önemli olduğundan, beraberinde kullanılan ilaçlara da dikkat edilmesi gerekmektedir.

Doğrulama esnasında ilacın kullanım oranıyla raporlama oranlarındaki değişiklikler de dikkate alınmalı, ilaç tanıtımı ya da basının ilgisi gibi nedenlerle raporlamalarda önyargı oluşabileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

REÇETE-OLAY İZLEMESİ

Tarihçe

1965 yılında L J Witts⁷⁰ "bir ilacın güvenliliğine yönelik son test, ilacın genel kullanımının başlamasıdır" demiştir. Tüm tehlikelerin ilaç pazara sunulmadan önce bilinmeyeceğinin ve kendiliğinden advers ilaç reaksiyonu raporlama sistemlerinin bu tehlikeleri hızlı bir şekilde belirleyemeyeceğinin anlaşılmasıyla reçeteleme verileri kullanılarak hastaların belirlenmesini temel alan sistemlerin kurulması için çeşitli önerilerde bulunulmuştur. Bu sistemlerin öncelikli amacı, advers reaksiyon insidanslarının makul bir doğrulukla belirlenebilmesi için büyüklüğü bilinen popülasyonlardan bilgi alınmasıdır. Yapılan öneriler arasında "Kayıtlı Salıverme", "Onaylı Salıverme", "İlaç Güvenliliğinin Geçmişe Yönelik Değerlendirmesi" ve çeşitli değişkenler bulunmaktadır. Bunlardan bazıları 1976 yılında Honolulu'da gerçekleştirilen bir konferansta ele alınmış ve yayımlanmıştır.⁷¹

Kendiliğinden raporlama sistemlerinin bariz kısıtlamalarından biri, doktorların ilaçtan kaynaklandığından şüphelenmedikleri hastalıkları belirleyememesi ve raporlamamasıdır. Bunun anlaşılmasıyla "olay" raporlamayı temel alan sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerde doktorların gerçek nedeni teşhis etmesine ya da şüphelenmesine gerek yoktur, yalnızca olayı kayıt altına almaları gerekmektedir. Bu düşünceden yola çıkan istatistikçi D J Finney, 1965⁷² yılında yayımladığı makalesinde olayı "hastada görülen, genel olarak ya da hastalık bağlamında istenmeyen veya amaçlanmayan durum" olarak tanımlayarak bu konuya büyük bir katkıda bulunmuştur.

Lenz'in talidomit ve konjenital anomaliler konusundaki duyurusundan^{73,74} yalnızca dört yıl sonra yayınlanan bu gibi çeşitli fikirler W H W Inman tarafından kurulan Reçete-Olay İzlemesi (PEM) çatısı altında bir araya toplanmıştır. PEM'in 1980 yılında Southampton Üniversitesinde kurulması ve Inman'ın bu teknik üzerindeki ilk deneyimleri çeşitli yayınlarda ele alınmıştır.⁷⁴⁻⁷⁸ Inman'ın temel hedefi, ilgili yeni ilacı kullanacak 10.000

hastanın seçilmesiyle 1000'in üzerinde hastada meydana gelecek her türlü advers olayın güvenilir bir şekilde belirlenmesidir.

Yöntem

PEM pazarlama sonrası gözetimin girişimsel olmayan, gözlemsel bir kohort formudur. Hastalara hangi ilacın reçeteleneceği konusunda doktorun kararına müdahale edilmediğinden girişimsel değildir. Bu sayede yöntem, dahil etme ya da dışlama kriterleri olmadan "gerçek yaşam" klinik verilerini sunmaktadır. Gözlemlenen hastalar, günlük tıbbi uygulamada ilacı alan kişilerdir. Bu sayede verilerin tamamen genelleştirilebilir olması sağlanmaktadır.

Birleşik Krallık'ta neredeyse herkesin kayıtlu olduğu bir aile hekimi bulunmaktadır. Bu hekim temel sağlık hizmetlerini sağlamakta ve gerekli ilaçlar için reçete (FP10) yazmaktadır. Hasta, reçetesini eczaneye götürmektedir. Burada eczacı ilacı temin ettikten sonra FP10 belgesini merkezi bir Reçete Fiyatlandırma Otoritesine (PPA) iletmektedir. Bu otorite, eczacının geri ödeme düzenlemelerini yapmaktadır. Uzun zamandan bu yana var olan ve gizlilik çerçevesinde hareket eden İlaç Güvenliliği Araştırma Birimi (DSRU), PEM tarafından ülke genelinde izlenen ilaçlar için yazılan tüm reçetelerin elektronik kopyasını almaktadır. Bu düzenleme, 20.000 ila 30.000 hastanın maruziyet verilerinin toplanmasına izin verilen bir süre boyunca devam etmektedir. DSRU tüm hastalar için tarih sırasına göre izlenen ilacın reçete kayıtlarını bilgisayar ortamında saklamaktadır. Bu sayede, reçetelerin toplandığı süre boyunca PEM tarafından kayıt altına alınan maruziyet verileri tüm ülkeyi kapsamaktadır ve klinik araştırmalarda görülen seçme ve dışlama kriterlerinden etkilenmemektedir. Maruziyet verileri dağıtılan ve hastalara verilen ilaçları kapsamaktadır ancak uyum ya da reçetesiz ilaç kullanımını ölçen bir sistem bulunmamaktadır.

İlk reçeteleme tarihinden sonra 3 ila 12 aylık (genellikle 6) bir sürenin ardından DSRU, tüm hastalara bir "yeşil form" anketi göndererek ilacın reçetelenmesinden itibaren ortaya çıkan olaylara ilişkin bilgi talep etmektedir. Aile hekimlerine makul olmayan bir talebin yüklenmesini önlemek adına, her doktora ayda en fazla dört yeşil form gönderilmektedir. **Şekil 2'**de bir yeşil form örneği bulunmaktadır. Bu form olay tanımını içermekte ve doktordan talep edilen diğer bilgileri göstermektedir.

Aile hekimleri bu bilgileri toplum sağlığına katkıda bulunmak amacıyla paylaşmakta, karşılığında bir ödeme almamaktadır. Bu düzenleme sayesinde doktor ve DSRU arasında sağlıklı bir iletişimi kurmakta, bu sayede tüm çalışmaları takip eden araştırma hekimleri ya da DSRU ile çalışan hekimlerin ihtiyaç duyacağı izleme verilerinin toplanması kolaylaşmaktadır. Tüm hamilelikler ve nedeni bilinmeyen veya ilaçla ilgili olabilecek ölümler de Aile Hekimi ya da Ulusal Sağlık Hizmetleri ile iletişime geçerek izlenmektedir.

Bu teknik kullanılarak 90 farklı çalışma tamamlanmıştır. Ortalama 10.995 hastayı kapsayan kohorta sahip bu çalışmalar **Ekte** gösterilmiştir. Gönderilen yeşil formların yüzde 50'si klinik olarak kullanılabilir veriler içermektedir.

PEM olay verilerini toplamakta, doktorların herhangi bir olayın advers ilaç reaksiyonuyla (AİR) ilgili olup olmadığını belirlemesini istememektedir. Ancak doktor, olayın AİR olduğunu düşünüyorsa ya da olayla ilgili olarak sarı kart doldurmuşsa (kendiliğinden advers ilaç reaksiyon raporu) bunu yeşil kartta belirtmesi istenmektedir.

PEM'in veri kodlama yöntemleri, bilgisayarlı otomasyon ve analiz gibi diğer yöntem bilimlerine ilişkin bilgiler başka çalışmalarda yayımlanmıştır⁷⁹⁻⁸¹.

Tüm PEM çalışmaları, İngiltere'de yeni bir ilacın pazara sürülmesinden sonra en kısa sürede başlatılmaktadır. Tüm çalışmalar, en az 10.000 hastanın maruziyet ve sonuç verilerini toplamayı amaçlamaktadır. Bazı çalışmalara bu sayının neredeyse iki katına yakın hasta dahil edilmiştir. Önemli bir yeni ilaç pazara sunulduğunda ilk deneyimlerin incelenmesi için en ideal yöntem PEM ise kohort sayısının artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu sisteme (İlaç Güvenliliği Komitesinin İkinci Grahme-Smith Çalışma Ekibi tarafından teşvik edildiği üzere) yaygın ve uzun dönem kullanıma yönelik ilaçlar dahil edilmektedir. Tedavinin aile hekimi tarafından başlatıldığı ve devam ettirileceği ilaçlara özellikle önem verilmektedir.

FORMUN İŞİMSİZ OLMASI VE TAKİP GEREKMEŞİ DURUMUNDA REFERANS İÇİN KULLANILMASI AMACIYLA BU FORMUN ÜST YARISINI KESEREK SAKLAYIN				
İLAÇ GÜVENLİLİĞİ ARAŞTIRMA BİRİMİ REÇETE-OLAY İZLEMESİ TIBBİ – GİZLİDİR DR.		Profesör Saad AW Shakir FRCP FPPM MRC GP Bursledon Hall Southampton SO31 1AA Telefon: (023) 8040 8600 OLAY verileri aşağıdaki durumlarda toplanmaktadır Olayın yeni bir teşhis olması, konstitasyona gönderilmesini ya da hastaneye yatışı gerektiren bir neden olması, eş zamanlı bir hastalıkta beklenmeyen bir kötüleşme (ya da iyileşme) olması, laboratuvar değerlerinde klinik açıdan anlamlı bir değişiklik olması veya hastanın notlarına eklenmesini gerektirecek derecede önemli başka bir şikayetin olması. Örnek: Bacak kırılması bir olaydır. Bir olayın bir ilaca karşı advers reaksiyon olduğundan şüpheleniyorsanız belirtin. Bu çalışmalar yetkili otoritelerin görüşmeleri ve Tıp Bilimleri Uluslararası Organizasyonlar Konseyi (CIOMS) tarafından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) işbirliğiyle 1993 yılında Cenova'da hazırlanan İnsan Gönüllülerin Yer Aldığı Biyomedikal Araştırmalara yönelik Uluslararası Etik Kılavuzu çerçevesinde gerçekleştirilmektedir. Çalışma yöntemi, Royal College of Physicians of London tarafından yayımlanan (Ağustos 1996) İnsan Gönüllülerin Yer Aldığı Tıbbi Araştırmalarda Etik Komite Uygulamaları Kılavuzuna uygundur. DSRU, bağımsız bir bağlı kurumu olan İlaç Güvenliliği Araştırma Vakfı (No. 327206) tarafından önerilmektedir. Bu birim, Portsmouth Üniversitesi işbirliğiyle faaliyet göstermektedir. Vakıf Yönetim Kurulu: Dr. John J Ferguson, Profesör Sör Charles F George MD FRCP, Sör Gordon Higginson DL FRCEng, Profesör Stephen T Holgate MD DSc FRCP, Profesör David H Lawson CBE DSc MD FRCP FPPM FFFPM, Profesör Sör Michael D Rawlins MD FRCP FFP, Dr. Richard Tiner, Profesör Martin P Vessey CBE MD FRCP FFFPM FRS.		
AŞAĞIDAKİ KİŞİ İÇİN BU FORMU DOLDURUN:				
REÇETELEMELİ KİŞİ				
REFERANS AMACIYLA: Bu rapora yönelik izleme yapılabilir, bu nedenle bu hastanın kurumunuzdaki tanımlama kodunu girin				
ÖNEMLİ: CSM ya da Üreticiye raporlanan her türlü olayı aşağıdaki yeşil formda belirtin.				
REÇETELEMELİ TARİHİ				
DSRU Ref:				
BU FORMUN YARISINI İADE EDİN				
İlgili hastanın kurumunuzdaki tanımlama kodu		İlaç etkili oldu mu? Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Bilmiyorum <input type="checkbox"/>
		İlaç kullanımı durduruldu mu? Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Bilmiyorum <input type="checkbox"/>
		"Evet" ise ilaç alımının durdurulma tarihi :/...../.....		
Cinsiyet	Doğum Yılı	İlaç alımının durdurulma nedeni		
İlacın reçetelendiği endikasyonlar ADHD <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		En yakın reçeteleme tarihi:/...../.....		
Belirtin : / /		Atomoksetin ilk olarak bir uzman tarafından mı reçetelendi? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilmiyorum <input type="checkbox"/>		
İlaç başlama tarihi		"Evet" ise tarihini belirtin //		
Atomoksetine başladığınızda hastanızın kilosu neydi?		70 kg ya da altı <input type="checkbox"/>	70 kg üstü <input type="checkbox"/>	Bilmiyorum <input type="checkbox"/>
70 kg ya da altıysa belirtin : Kilo ___ kg		Başlangıç dozu ___ mg/kg/gün	İdame dozu ___ mg/kg/gün	
70 kg üstüysa belirtin		Başlangıç dozu ___ mg/gün	İdame dozu ___ mg/kg/gün	
Olay Tarihi	Doz mg/gün	Bu ilacı alırken ortaya çıkan olaylar Yoksa kutucuğu işaretleyin <input type="checkbox"/>	Olay Tarihi	İlaç alımının durdurulmasından sonra ortaya çıkan olaylar Yoksa kutucuğu işaretleyin <input type="checkbox"/>
1. Atomoksetin öncesinde reçetelenen başka ADHD ilacı var mıydı?		Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Bilmiyorum <input type="checkbox"/>
"Evet" ise belirtin Metilfenidat (örn. Ritalin) <input type="checkbox"/>		Deksamfetamin (örn. Dexedrine) <input type="checkbox"/>	Başka farmakolojik tedavi uygulanıyor muydu? <input type="checkbox"/>	
"Diğer" ise belirtin _____				
2. Atomoksetin ile birlikte psikiyatrik ya da nörolojik hastalıklar için eş zamanlı olarak reçetelenen ilaçlar var mıydı?		Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Bilmiyorum <input type="checkbox"/>
"Evet" ise ilaçları belirtin: _____				

Şekil 2: Kısa süre önce yeniden düzenlenen "yeşil form" anketi

Özetle, PEM tarafından toplanan maruziyet verileri hastalara bakan aile hekimlerinden, sonuç verileri de aynı aile hekimleri tarafından doldurulan yeşil formlardan elde edilmektedir.

Önemli olayların hemen incelenebilmesi için yeşil formlar DSRU'ya ulaştıkları gün DSRU ekibinin tıbbi uzmanlarından biri tarafından incelenmektedir. Tüm veriler bilgisayara aktarılmakta ve önemli olaylar, hamilelikler ve ölümler DSRU Araştırma Uzmanları tarafından daha detaylı bir incelemeye alınmaktadır. Bu uzmanlar, aile hekiminin onayının ardından, hastaların tüm tıbbi kayıtlarına ve ölüm sertifikalarına erişim sağlayabilir.

Tüm çalışmalarda 2500 hastadan sonra verileri özetlemek amacıyla ara dönem raporları hazırlanmaktadır. Bu raporlarda tedavinin başladığı günden itibaren raporlanan tüm olaylar ay bazında listelenmektedir. Düzenleyici otoritelere yönelik raporlama yükümlülüklerinin yerine getirilebilmesi için mümkün olduğu durumlarda bu raporlar Ruhsat Sahibiyle paylaşılmaktadır. PEM her zaman ilaç üreticisi ile iş birliğine dayalı ancak bağımsız bir ilişki sürdürmektedir.

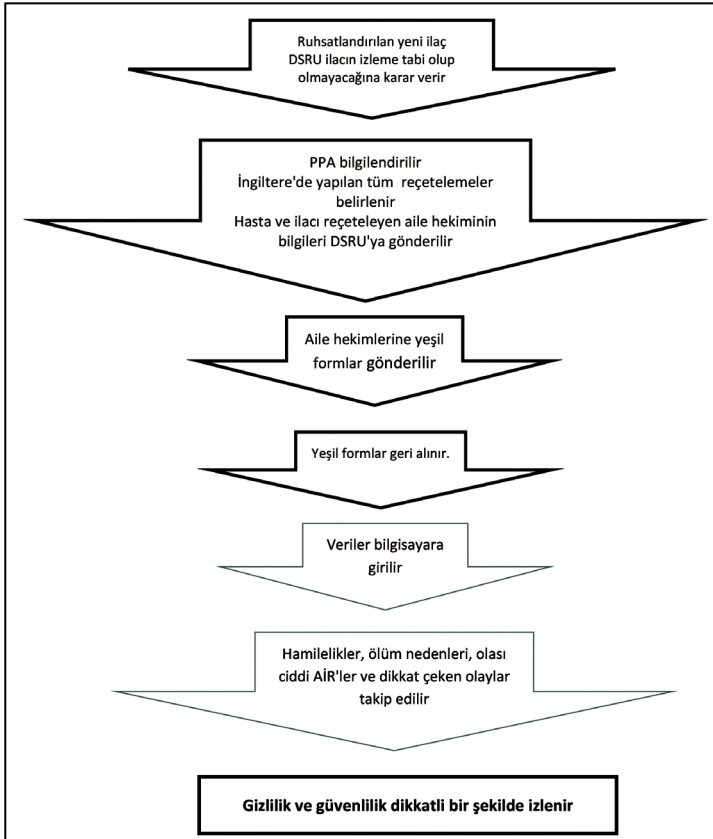
PEM yöntembilimi **Şekil 3**'te özetlenmiştir.

Sonuçlar

(1) İnsidans Yoğunluğu

PEM bir pay (rapor sayısı) ve payda (hastaların ilaca maruz kaldığı hafta ya da ay sayısı) temin etmektedir. Her iki rakam da bilinen bir zaman çerçevesinde (her hasta için izlemeye tabi ilaca başlama ve ilacı durdurma tarihleri arasındaki fark) toplanmaktadır.

DSRU sözlüğündeki her 1658 olay terimi için belirli bir dönemdeki (t) İnsidans Yoğunluğu (ID) aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:



Şekil 3: Reçete-Olay İzlemesi

$$IDt = \frac{\text{Tedavi süresi (t) boyunca ortaya çıkan olay sayısı}}{\text{Tedavi süresindeki (t) hasta\ay sayısı}} \times 1000$$

Ardından, her 1000 hasta\ayı (ya da hasta\haftası) tedavi için İnsidans Yoğunluğu, raporlanan olguların "gerçek yaşam" tahminlerini belirlemek için sıralanır.

Örnek: Proton pompası inhibitörü omeprazol (kohort: 16.204 hasta) ve lansoprazol (kohort: 17.329 hasta) aşağıda Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir. Bu tablolar (Freemantle ve ark. kaynağından alınmıştır⁸⁰) her hasta için tedavinin ilk ayındaki (D1), iki ila altıncı aylarındaki (D2), geç raporlama dönemleri dahil daha sonraki gözlem dönemlerindeki (D3) ve toplam gözlem süresindeki (DA) (DA = D1+D2+D3) paydaları (tedavi hasta\ay'ı) göstermektedir.

Tablo 2: İnsidans yoğunluğu: Omeprazol										
A: Paydalar (hasta-ay bazında tedavi süresi)										
		D₁	D₂	D₃	D_A					
Erkek		6750	17175	14304	38229					
Kadın		6919	16972	14833	38724					
Cinsiyet belirtilmemiş		124	328	218	670					
Toplam		13793	34475	29355	77623					
B:										
A	B OLAY	C N₁	D N₂	E ID₁	F ID₂	G ID₁-ID₂	H %99	I CI	J N_A	K ID_A
1	Solunum yolu enfeksiyonu	148	320	10,7	9,3	1,4	-1,2	4,1	725	9,3
2	İshal	135	115	9,8	3,3	6,5	4,1	8,8	314	4,0
3	Bulantı, kusma	119	100	8,6	2,9	5,7	3,6	7,9	298	3,8
4	Karın ağrısı	103	137	7,5	4,0	3,5	1,4	5,6	304	3,9
5	Baş ağrısı, migren	57	84	4,1	2,4	1,7	0,1	3,3	194	2,5
6	Hazımsızlık	56	100	4,1	2,9	1,2	-0,4	2,7	231	3,0
7	Göğüste ağrı, sıkışma	45	51	3,3	1,5	1,8	0,4	3,1	139	1,8
8	İskemik kalp hastalığı	44	68	3,2	2,0	1,2	-0,2	2,6	150	1,9
9	Kırgınlık, halsizlik	38	56	2,8	1,6	1,1	-0,2	2,4	122	1,6
10	Maligniteler	37	52	2,7	1,5	1,2	-0,1	2,4	136	1,8
11	Depresyon	36	54	2,6	1,6	1,0	-0,2	2,3	135	1,7
12	Kabızlık	34	38	2,5	1,1	1,4	0,2	2,5	98	1,3
13	Eklem ağrısı	33	93	2,4	2,7	-0,3	-1,6	1,0	179	2,3
14	Baş dönmesi	31	40	2,2	1,2	1,1	-0,1	2,2	97	1,2
15	Ödem	31	41	2,2	1,2	1,1	-0,1	2,2	99	1,3
16	İdrar yolu enfeksiyonu	30	64	2,2	1,9	0,3	-0,9	1,5	148	1,9
17	Karın ameliyatı	29	113	2,1	3,3	-1,2	-2,5	0,1	227	2,9
18	Sırt ağrısı	27	79	2,0	2,3	-0,3	-1,5	0,8	156	2,0
19	Nefes darlığı	23	28	1,7	0,8	0,9	-0,1	1,8	66	0,9
20	Döküntü	22	48	1,6	1,4	0,2	-0,8	1,2	100	1,3
21	Gastroskopi	21	55	1,5	1,6	-0,1	-1,1	0,9	94	1,2
22	Anksiyete	19	31	1,4	0,9	0,5	-0,4	1,4	69	0,9
23	Öksürük	19	61	1,4	1,8	0,4	-1,4	0,6	109	1,4
24	Gastrointestinal kanama, belirtilmemiş	19	50	1,4	1,5	-0,1	-1,0	0,9	101	1,3
25	Yaralanma	18	45	1,3	1,3	0,0	-0,9	0,9	101	1,3
26	Vajinit, vulvit	9	20	1,3	1,2	0,1	-1,2	1,4	41	1,1
27	İdrara çıkma bozuklukları	16	31	1,2	0,9	0,3	-0,6	1,1	73	0,9
28	Kalp yetmezliği	15	28	1,1	0,8	0,3	-0,6	1,1	75	1,0
29	Kolelityazis, kolesistit	15	17	1,1	0,5	0,6	-0,2	1,1	34	0,4
30	Düşme	15	49	1,1	1,4	-0,3	-1,2	0,6	94	1,2
31	Deride enfeksiyon, yeri belirtilmemiş	15	29	1,1	0,8	0,2	-0,6	1,1	80	1,0
32	Astım, hırıltılı solunum	14	53	1,0	1,5	-0,5	-1,4	0,4	84	1,1
33	Yutma zorluğu	14	19	1,0	0,6	0,5	-0,3	1,2	42	0,5
34	Uykusuzluk	14	11	1,0	0,3	0,7	0,0	1,4	35	0,5

Tablo 3: İnsidans yoğunluğu: Lansoprazol.**A: Paydalar (hasta-ay bazında tedavi süresi)**

	D₁	D₂	D₃	D_A
Erkek	7055	15501	5815	28371
Kadın	7659	15586	5804	29049
Cinsiyet belirtilmemiş	160	287	69	516
Toplam	14874	31374	11688	57936

B:

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
	OLAY	N₁	N₂	ID₁	ID₂	ID₁- ID₂	%99	CI	N_A	ID_A
1	İshal	245	286	16,5	9,1	7,4	4,3	10,4	576	9,9
2	Bulantı, kusma	196	112	13,2	3,6	9,6	7,0	12,2	340	5,9
3	Solunum yolu enfeksiyonu	174	404	11,7	12,9	-1,2	-4,0	1,6	704	12,2
4	Karın ağrısı	145	145	9,7	4,6	5,1	2,8	7,4	328	5,7
5	Baş ağrısı, migren	120	119	8,1	3,8	4,3	2,2	6,4	264	4,6
6	Hazımsızlık	98	160	6,6	5,1	1,5	-0,5	3,5	300	5,2
7	Kırgınlık, halsizlik	85	60	5,7	1,9	3,8	2,1	5,5	171	3,0
8	Baş dönmesi	63	68	4,2	2,2	2,1	0,5	3,6	148	2,6
9	Eklem ağrısı	56	97	3,8	3,1	0,7	-0,9	2,2	190	3,3
10	Sırt ağrısı	48	98	3,2	3,1	0,1	-1,3	1,6	175	3,0
11	Göğüste ağrı, sıkışma	46	59	3,1	1,9	1,2	-0,1	2,5	122	2,1
12	Depresyon	45	83	3,0	2,6	0,4	-1,0	1,8	154	2,7
13	Döküntü	44	63	3,0	2,0	1,0	-0,4	2,3	124	2,1
14	Kabızlık	42	50	2,8	1,6	1,2	0,0	2,5	107	1,8
15	Endoskopi	38	94	2,6	3,0	-0,4	-1,8	0,9	145	2,5
16	İntolerans	37	15	2,5	0,5	2,0	0,9	3,1	57	1,0
17	İskemik kalp hastalığı	36	54	2,4	1,7	0,7	-0,5	1,9	108	1,9
18	Kolelityazis, kolesistit	34	37	2,3	1,2	1,1	0,0	2,2	82	1,4
19	Maligniteler	34	60	2,3	1,9	0,4	-0,8	1,6	112	1,9
20	Öksürük	33	68	2,2	2,2	0,1	-1,2	1,3	124	2,1
21	Astım, hırıltılı solunum	32	52	2,2	1,7	0,5	-0,7	1,6	100	1,7
22	Gaz	32	35	2,2	1,1	1,0	-0,1	2,1	71	1,2
23	Anksiyete	31	42	2,1	1,3	0,7	-0,4	1,8	93	1,6
24	Kaşıntı	30	33	2,0	1,1	1,0	-0,1	2,0	79	1,4
25	İdrar yolu enfeksiyonu	28	59	1,9	1,9	0,0	-1,1	1,1	110	1,9
26	Abdominal distansiyon	24	22	1,6	0,7	0,9	0,0	1,8	47	0,8
27	Ödem	24	38	1,6	1,2	0,4	-0,6	1,4	72	1,2
28	Gastroskopi	23	60	1,5	1,9	-0,4	-1,4	0,7	99	1,7
29	İdrara çıkma bozuklukları	23	36	1,5	1,1	0,4	-0,6	1,4	69	1,2
30	Yaralanma	22	55	1,5	1,8	-0,3	-1,3	0,7	97	1,7
31	Miyalji	22	25	1,5	0,8	0,7	-0,2	1,6	56	1,0
32	Vajinit, vulvit	11	22	1,4	1,4	0,0	-1,3	1,4	40	1,4
33	Helikobakter	21	36	1,4	1,1	0,3	-0,7	1,2	76	1,3
34	Deride enfeksiyon, yeri belirtilmemiş	20	38	1,3	1,2	0,1	-0,8	1,1	64	1,1
35	Uykusuzluk	17	30	1,1	1,0	0,2	-0,7	1,0	51	0,9
36	Uzuvlarda ağrı	17	18	1,1	0,6	0,6	-0,2	1,4	42	0,7
37	Belirtilmemiş yan etkiler	16	8	1,1	0,3	0,8	0,1	1,6	27	0,5
38	Karın ameliyatı	15	49	1,0	1,6	-0,6	-1,1	0,3	85	1,5
39	Hava yollarında kronik tıkanıklık	15	17	1,0	0,5	0,5	-0,3	1,2	34	0,6
40	Ağız kuruluğu	15	12	1,0	0,4	0,6	-0,1	1,4	31	0,5
41	Nefes darlığı	15	31	1,0	1,0	0,0	-0,8	0,8	58	1,0
42	Gastrointestinal, belirtilmemiş	15	16	1,0	0,5	0,5	-0,2	1,2	31	0,5

Bu tablolar aynı zamanda N1 (tedavinin ilk ayında her hasta için yapılan raporlama sayısı), N2 (ikinci ila altıncı aylarda yapılan raporlama sayısı), ID1 (ilk aydaki insidans yoğunluğu), ID2 (ikinci ila altıncı aylardaki insidans yoğunluğu değerleri), bu iki insidans yoğunluğu arasındaki farkı (ID1-ID2) ve bu farktaki %99 güven aralıklarını göstermektedir. Listelenen olaylar, ID1 değerlerine göre sıralanmaktadır. Tablolar aynı zamanda her olay için toplam rapor sayısını (NA) ve genel insidans yoğunluğunu (IDA) göstermektedir.

PEM tarafından incelenen 40 ilacın ID'lerine göre sıralamalarını gösteren ek örnekler yayımlanmıştır⁸⁰. Bu tablolar ID1 değerlerinin 1.0 altında olan olayları içermemektedir ancak gerekli olduğunda daha kapsamlı listeler hazırlanabilir.

(2) "Çekilme Gerekçelerinin" ve İnsidans Yoğunluklarının Karşılaştırılması

Yeşil formlarda, izlemeye tabi ilacın tedavisi durdurulmuşsa doktorlardan "tedaviyi durdurma gerekçesi" belirtmesi istenmektedir. DSRU bu bilgiyi 1987 yılından bu yana toplamakta ve 1991 yılından bu yana sonuçları bilgisayar sistemlerine aktarmaktadır. Bu sayede 27 ilaç için "tedaviyi durdurma gerekçesi" sıralaması (her bir olay için iletilen rapor sayısına göre), her bir hasta için tedavinin ilk ayındaki ID oranıyla karşılaştırılabilir. Örnek olarak Tablo 4'te antiepileptik ilaçlar olan lamotrijin ve vigabatrin için en yakın zamanda yapılan raporlamaların verileri sunulmaktadır. Diğer örneklerden bazıları da yayımlanmıştır⁷⁹⁻⁸¹.

DSRU veritabanını kullanarak ID1 değerleri ilaç tedavisini durdurma raporu sıralamasıyla karşılaştırılabilecek uzun dönem kullanıma yönelik 21 ilaç belirlenebilir. Genel olarak bu iki değer arasında yüksek oranda bağlantı görülmektedir. Listelenen tedaviyi bırakma gerekçeleri de kohortun oluşturulmasının erken dönemlerinde daha stabil hale gelmiştir. Bu ilgi çekici olası bağlantı ve ortaya çıkma oranları resmi olarak incelenmektedir. **Tablo 4**, bu değerlerin bir terapötik sınıftaki ilaçları karşılaştırmak için hangi yöntemin kullanılabileceğini göstermektedir. Tabloya göre döküntü, lamotrijin tedavisinde en sık raporlanan olaydır ve ilacın yan etkisi olma ihtimali yüksektir. Vigabatrin'de ise döküntü çok daha seyrek görülmektedir. Benzer şekilde solunum yolu enfeksiyonu (tüm kohortlarda her ay görülen ve pek çok ilaçta olduğu gibi ilaçla veya tedavi edilen hastalıkla bağlantılı olma ihtimali düşük olan) ID değerleri arasında sıklıkla sıralansa da ilacın çekilmesi gerekçeleri arasında asla görülmemektedir.

3) Hamilelikte maruziyet sonuçları

Hamilelik sırasında izlemeye tabi ilaca maruz kalan bebeklerdeki sonucu belirlemek amacıyla PEM çalışmaları sırasında raporlanan tüm hamilelikler, DSRU'nun tıp ve bilim ekibi tarafından izlenmektedir.

34 PEM çalışmasında 2508 hamileliğin takip edildiği görülmektedir.⁸² Çalışmaya tabi ilaç bu hamileliklerin 904'ünde kullanılmıştır (839'u ilk trimester, 65'i ikinci/üçüncü trimester sırasında). İlacın ilk trimesterde kullanıldığı hamileliklerde 553 canlı doğum meydana gelmiş, bunlardan 20'sinde (%3,6) anomali raporlanmıştır.

Bu bilgiler, mevcut veriler açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bulgular, genel Birleşik Krallık nüfusunda raporlanan anomali oranından biraz farklıdır.

Bu nedenle bu gözlemsel veriler, yeni pazara sunulan ilaçlara maruz kalan hamileliklerde bakım ve ilaca devam konusunda tavsiye vermesi gereken kişiler açısından değerli bilgiler sağlamaktadır.

(4) Sinyal Oluşturma ve Sinyallerin İncelenmesi

Sinyaller genelde iatrojenik olan bir reaksiyonun, ID oranı sıra dışı yükseklikte olayların raporlanması ya da izlemeye tabi ilacın "ilaç tedavisini durdurma nedenleri" listesine alınmasıyla oluşturulur. Seçenek olarak, haftadan haftaya ya da aydan aya ulaşan raporların oluşturduğu şablonda, maruziyetle ya da tedavinin sona ermesiyle bir bağlantı görülmüş olabilir.

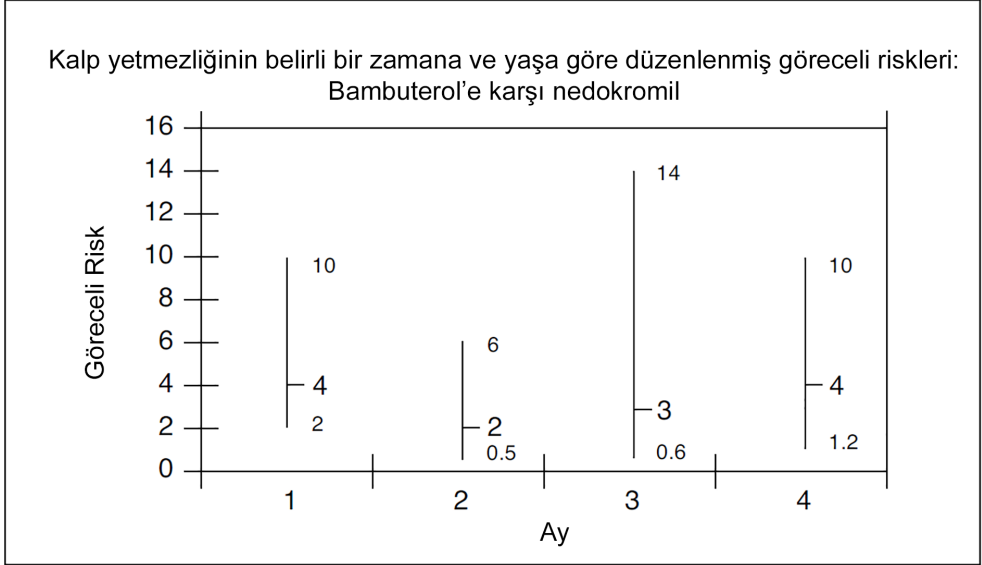
Tablo 4: İlacın kullanıldığı ilk ayda insidans yoğunlukları

İLAC	LAMOTRİJİN	VİGABATRİN		
Kohort	11316	10178		
Payda (hasta ay)				
Toplam	10741	9702		
Erkek	5372	4880		
Kadın	5340	4792		
Sıra	Olay	ID₁	Olay	ID₁
1	Konvülsiyon/epilepsi	20,2	Konvülsiyon/epilepsi	12,2
2	Döküntü	19,7	Sersemlik/sakinlik	12,0
3	Solumun yolu enfeksiyonu	10,2	Solumun yolu enfeksiyonu	12,0
4	Bulantı/kusma	8,8	Bulantı/kusma	5,1
5	Baş ağrısı/migren	7,6	Baş ağrısı/migren	4,5
6	Sersemlik/sakinlik	6,3	Kırgınlık/halsizlik	3,7
7	Kırgınlık/halsizlik	5,7	Baş dönmesi	3,6
8	Baş dönmesi	4,7	Görmeyle ilgili bozukluk	2,9
9	Görmeyle ilgili bozukluk	3,3	Saldırganlık	2,6
10	Öksürük	2,3	Konfüzyon	2,6
11	Karın ağrısı	2,2	Depresyon	2,0
12	Yaralanma	2,1	Döküntü*	1,9
*1,9 insidans yoğunluğuna sahip diğer olaylar anormal davranış, ishal, sinirlilik ve ortakulak iltihabıdır				
Çekilme gerekçesi olarak raporlanan advers olaylar				
LAMOTRİJİN			VİGABATRİN*	
Sıra	Olay	Rapor sayısı	Olay	Rapor sayısı
1	Döküntü	210	Sersemlik/sakinlik	118
2	Konvülsiyon/epilepsi	101	Konvülsiyon/epilepsi	86
3	Bulantı/kusma	99	Saldırganlık	56
4	Sersemlik/sakinlik	84	Kırgınlık/halsizlik	48
5	Baş dönmesi	63	Anormal davranış	44
6	Baş ağrısı/migren	61	Bulantı/kusma	40
7	Kırgınlık/halsizlik	52	Baş ağrısı/migren	36
8	Görmeyle ilgili bozukluk	40	Depresyon	35
9	Ataksi	32	Görmeyle ilgili bozukluk	35
10	Saldırganlık	26	Konfüzyon	32
11	Konvülsiyon	26	Sinirlilik	32
12	Depresyon	20	Baş dönmesi	31
* Döküntü – 8 olguda 28. sırada				

Bu tür sinyaller, izlemeye tabi ilacın belirli bir zamana, yaşa ya da cinsiyete göre düzenlenmiş göreceli riskleriyle PEM tarafından incelemeye alınmış benzer ilaçların karşılaştırılmasıyla güçlendirilebilir. PEM veritabanının büyüklüğü, bu tür karşılaştırmaların yapılmasını kolaylaştırmaktadır. En iyi sonuçlar, karşılaştırma ilaçlarıyla izlemeye tabi ilaçlar klinik kullanımda aynı endikasyonlara sahip olduğunda elde edilmektedir. Gerekli olduğu durumlarda iç içe geçmiş olgu kontrol çalışmaları gerçekleştirilebilir.

PEM tarafından oral uygulanan astım ilacı bambuterol üzerine yapılan çalışma buna örnek olarak gösterilebilir. Bu üründe, nedokromil ile karşılaştırıldığında, "kalp yetmezliği" olayının ID oranının çok yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, daha resmi bir karşılaştırmaların yapılmasına neden olmuştur. Bambuterol ve nedokromil için belirli bir zamana, yaşa ve cinsiyete göre düzenlenmiş göreceli riskler **Şekil 4**'te gösterilmektedir. Bilgisayar üzerinde gerçekleştirilen çalışmanın sonuçları, bulguların doğrulanması için resmi bir izleme başlatılmasını gerektirecek kadar ikna edici olmuştur. Doğrulamanın ardından mevcut şüphe teyit edilirse, mümkün olduğunda prospektif, randomize, kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmaların her aşamasında görülen bağlantının

şansa, önyargıya, karışıklığa neden olan unsurlara, yönelime ya da nedenselliğe bağlı olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle önyargı ve karışıklığa neden olan unsurların da araştırılması gerekmektedir.



Şekil 4: Bambuterol ve kalp yetmezliği

Jinekomasti ve finasterid⁸³, vigabatrin⁸⁴ alan hastalarda görsel alan bozuklukları, tramadol⁸⁵ ile bağlantılı halüsinasyon olayları, akarboz⁸⁶ kaynaklı gastrointestinal intolerans, alendronat⁸⁷ kullanımında gözlenen özefageal reaksiyonlar ve moklobemid⁸⁸ ile galaktorea arasında ilgi çeken sinyaller görülmüştür.

(5) Geç ortaya çıkan advers reaksiyonlar

Başlangıçtaki PEM anketinde uzun dönemli ilaçlar aldığı belirtilen hastalara yeşil formlar gönderilmesiyle gecikmiş reaksiyonlar araştırılabilir. Bu tür bir çalışma, lamotrijinin epilepside kullanımının uzun dönemdeki güvenliliğiyle ilgili⁸⁹ teyit edici veriler sağlamıştır. Vigabatrin alan hastalardaki görsel alan bozukluklarının incelenmesi için de benzer bir çalışma gerçekleştirilmiştir.

(6) Hastalıkların araştırılması

PEM veritabanı, ilaçlar kadar hastalıkların da incelenmesi için değerli bir olanak sunmaktadır. Uzun dönem kullanıma yönelik ilaçlara ilk aydaki maruziyette görülen üst solunum yolu enfeksiyonu insidansı yoğunluğunun (ID1), tedavinin iki ila altıncı aylarındaki maruziyetlerde görülen orandan (ID2) çok az farklı olduğu görülmüştür. Uzun dönem kullanıma yönelik ilaçların çoğu maruziyetle ya da tedavi edilen hastalıkla bağlantısız olduğundan bu, beklenmedik bir sonuç değildir⁹⁰.

Tartışma

PEM, farmakovijilans'ın bir hipotez geliştirme yöntemi olarak görülmektedir. Ancak gerekli dikkat gösterildiğinde, seçilmiş vakaların doğrulanmasıyla, yaş ve cinsiyetin düzenlendiği göreceli risklerin çalışılmasıyla ya da iç içe olgu kontrol analizlerinin gerçekleştirilmesiyle PEM'in oluşturduğu hipotezler daha ayrıntılı araştırılabilir ya da test edilebilir. Yalnızca hazır bir hipotez olduğunda tatmin edici bir şekilde gerçekleştirilebilen hipotez test etme yöntemleri arasında olgu kontrol çalışmaları, karşılaştırmalı kohort çalışmaları ve randomize, kontrollü klinik araştırmalar bulunmaktadır. Bu yöntemlere örnek

olarak 16 ila 44 yaş arası kadınlarda miyokard enfarktüsü ve oral kontraseptifler üzerine ülke genelinde gerçekleştirilen retrospektif bir olgu kontrol çalışmasının ⁹¹ (MICA çalışması) protokolü verilebilir.

Farmakovijilans alanındaki pek çok teknikte olduğu gibi, PEM'in dezavantajları ve kısıtlamaları da gerçektir. Bunlar arasında aşağıdakiler bulunmaktadır:

1. Gönderilen yeşil formların tamamı iade edilmemektedir, iade edilenlerinse ortalama %50'si klinik olarak faydalı veriler içermektedir. Sarı kart benzeri sistemlerle kıyaslandığında bu oran yüksek olmakla birlikte, önyargıları gizleyebilmektedir. Doktorları yeşil kartları geri gönderen hastalarla doktoru anketi doldurup göndermeyen hastalar arasında bir fark olup olmadığını bilmek mümkün değildir. Son yıllarda PEM'deki yanıt oranının yalnızca çok yavaş bir düşüş göstermesi ilgi çekici bir durumdur.
2. Pilot çalışmalar gerçekleştirilmesine rağmen PEM henüz hastanelerde izleme gerçekleştirilmemektedir. Bu nedenle hastanelerde başlatılan ilaçlar söz konusu olduğunda ilk reçetelerin belirlenebilmesi için dikkat çeken raporların izlemesinin yapılması önemlidir. Bununla birlikte "hayatta kalma yanlılığı" da görülebilir çünkü ilaca hastanede başlayıp ilacı kullanmayı hastanede bırakan hastalar aile hekimine görünmediğinden PEM tarafından belirlenmeyecektir. Bu nedenle hastanelerin de PEM kapsamına alınması önem taşımaktadır.
3. Veriler karışıklığa neden olacak unsurlar da içermektedir (**Tablo 4**'te gösterildiği üzere, antiepileptik ilaçlar olan lamotrijin ve vagabatin için en yüksek ID1 değeri konvülsiyonlardır). Yine de bu listeler günlük klinik uygulamalarda hangi olayların raporlandığını ve bu olayların ne sıklıkta görüldüğünü belirtmeleri açısından reçeteleme yapan doktorlar açısından faydalıdır. Hatta ürün bilgilerinde yer alan, oranları belirtilmeyen uzun yan etki listelerinden daha faydalı oldukları söylenebilir.
4. PEM'in sınırlamalarından biri de ilaçlar arasındaki istatistiksel karşılaştırmaların büyük bir dikkatle gerçekleştirilmesi gerekliliğidir. Tüm PEM çalışmaları ilacın pazara sunulmasıyla başlar. En önemli aşamasıysa ilk kohorttaki gerçek yaşam verileriyle genelleştirilebilir verileri yakalayarak tedavileri rastgele bir şekilde paylaşırabilmesidir.
5. Son olarak, (toplanan veriler yalnızca yazılan reçetelerden alınmasına rağmen) uyuncun ölçütü değildir. Özetle PEM çok iyi bir yöntem olsa da İngiltere'deki tüm aile hekimlerinin klinik olgu notlarından daha iyi olamaz.

PEM'in avantajları şunlardır:

1. Girişimsel değildir. Bu sayede, çalışma tasarımında her hastaya doktorun tercih ettiği ilacın verilmesi şeklinde oluşan seçim önyargılarını en aza indirir.
2. Ulusal kapsamı ve kohortları, ilacın genel kullanıma sunulmasının hemen ardından ilacı kullanan tüm hastaları kapsamaktadır.
3. Sistem reçeteleme yapan herkesi belirlemekte, bu kişiler izlemeye tabi ilacın reçetelendiği her hasta için bir yeşil kart almaktadır. Yöntemin başarılı olmasının nedeni de olasılıkla bu işlevidir. Doktorların olayları raporlama inisiyatifi almasına bağlı değildir. Bu özellikler çalışmanın tüm nüfusu kapsamasını, ilaca yönelik gerçek yaşamdaki klinik deneyimleri ortaya koymasını sağlamaktadır. Hiç kimse hariç tutulmamakta, ilacın reçetelendiği tüm hastaların çok yaşlı veya çok genç olmalarına ya da aynı anda çeşitli hastalıklar için birden fazla ilaç kullanmalarına bakılmamaktadır.
4. Veriler olaylarla ilgili olduğundan sistem, hiçbir doktorun ilaçtan kaynaklandığını düşünmediği yan etkileri de belirleyebilmektedir.
5. Olay raporlamada doktorun bir hastadaki olayın ilaçla bağlantılı olup olmadığına karar vermesi gerekmemektedir. Reaksiyonların büyük bir kısmı son derece yaygın klinik olaylarla benzerlik gösterdiğinden zorlu klinik kararların alınması

gerekmemekte, doktorların nedenselliğe karar vermek zorunda kalmaması sayesinde raporlama yapmaları teşvik edilmektedir.

6. Sistem, DSRU'da çalışan doktorlar ve aile hekimleri arasında doğrudan bağlantı kurulmasını sağlamaktadır. Bu sayede tüm vakaların ya da ölümlerin (enapril^{92,93} çalışmalarında olduğu gibi) izlemesi yapılmakta, tüm hamileliklerde destek sağlanmaktadır.
7. PEM geç ortaya çıkan advers reaksiyon olasılığını da incelemektedir. Uzun dönem ya da yaşam boyu takip gerçekleştirilebilmesi için kohortlar NHS Merkezi Kayıt Sisteminde etiketlenmektedir.
8. 1984 yılından bu yana özünde değişmeyen yöntemleri ve bilgisayar sistemlerini kullanarak genişleyen PEM veritabanının büyüklüğü de ek faydalar sağlamaktadır. Zaman geçtikçe ve yeni çalışmalar tamamlandıkça, bu veritabanının araştırma aracı olarak değeri de gittikçe artmaktadır.

Reçete-Olay İzlemesi, farmakovijilansla hipotez oluşturma açısından oldukça önemli ve iyi yapılandırılmış bir yöntemdir. 1984 yılından bu yana kullanılması sayesinde çok büyük bir veritabanı oluşmuştur, bu da önemli bir araştırma aracı işlevi görmektedir.

PEM, farmakovijilans alanında kendine özel bir yer edinmiş, en büyük başarısını da yaygın ve uzun dönem kullanıma yönelik ilaçların izleminde elde etmiştir. Bu yöntem olgu raporlarının doğrulanması için de kullanılmaktadır. Verilerin yerleşmiş epidemiyolojik teknikler yoluyla incelenmesine olanak tanımaktadır. İlgili advers olay, aile hekimliği uygulamalarında belirlenemeyecek bir olaysa (tüm kohortun çok kapsamlı bir elektrokardiyografik incelemeden geçirilmesini gerektiren uzun QTc aralıkları gibi) bu yöntemin başarısız olma olasılığı da yüksektir.

Konuyla ilgili ayrıntılı bilgilere DSRU web sitesinden (www.dsru.org) ulaşılabilir.

BİRLEŞİK KRALLIK'TA HİPOTEZ TEST ETME YÖNTEMLERİ

Genel olarak farmakovijilans alanında hipotez oluşturma konusuna odaklanan bu bölümde test etme yöntemlerine ilişkin yalnızca kısa bir özet verilecektir.

GPRD (eski adıyla VAMP) veritabanı

Avrupa'da bu tür kaynaklar arasında en önemli olanıdır. Veriler, aile hekimlerinin merkezi olarak toplanan verilerinin bilgisayar ortamına aktarılmasıyla elde edilmektedir. Demografik bilgiler, hastalığın tanısı, reçetelenen tedaviler, her türlü şüpheli advers etki ya da sonuçlarını da içeren veriler aynı anda kayıt altına alındığından, diğer çok amaçlı veritabanlarını etkileyen kayıt bağlantısı sorunları GPRD sisteminde bulunmamaktadır. Bu sayede kayıt bağlantı işlemi bilgisayara aktarılan bilginin kaynağında gerçekleştirilmektedir.

Verilerin isimsiz olarak toplanması noktası da çok önemlidir. Veritabanına katılım sağlayan aile hekimliklerinin Birleşik Krallık'taki dağılımları, hastaların yaş/cinsiyet dağılımlarının ülke genelinde çok yakın olacağı şekilde gerçekleştirilmiştir⁹⁴. İlgili aile hekimlerinde hastaların tüm tıbbi kayıtları bulunmaktadır. Bu sayede önemli bir bulgunun doğrulanması ya da ek bilgi alınması gerektiği durumlarda bu raporlara başvurulabilmektedir. Bu işlemin hasta gizliliğinin bozulmadan gerçekleştirilmesine ve verilerin toplanmasında kullanılan kalite kontrol yöntemlerine ilişkin bilgiler başka bir çalışmada açıklanmıştır⁹⁵.

Bu veritabanı kullanılarak pek çok çalışma gerçekleştirilmiş, bunlarda hem olgu kontrol hem de kohort yöntemleri kullanılmıştır. Resmi doğrulama çalışmaları Jick⁹⁶ ve diğer yazarlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu sistemin avantajları sistematik veri toplama yöntemi ve hem pay hem de paydaya yönelik güvenilir bilgilerin toplandığı karşılaştırmalı çalışmalara olanak tanınmasıdır. GPRD'nin kullanımına ilişkin ilgi çekici örnekler Mann ve arkadaşları⁹⁷ ve Boston'da Jick ve arkadaşları⁹⁸⁻¹⁰¹ tarafından sunulmuştur.

Sistemin başlıca dezavantajlarından biri ise boyutudur. Bir ilacın pazara sunulmasından bu kadar kısa bir süre sonra ilacın güvenliliği ya da çok nadir yan etkilerine yönelik bir çalışma gerçekleştirmek için daha büyük bir veritabanı gereklidir. Ayrıca, günlük tıbbi uygulamalarda karışıklığa neden olan unsurlara yönelik bilgiler genelde toplanmadığından, bu bilgilerin eksikliği de dezavantaj yaratmaktadır. Mevcut veriler hastaneden taburcu olma özetlerini içerse de bu sistemin hastaneleri kapsayacak şekilde geliştirilmesi istenmektedir.

Konuyla ilgili ayrıntılı bilgilere GPRD web sitesinden (www.gprd.com) ve daha önce bahsedilen MHRA websitesinden ulaşılabilir.

Birleşik Krallık'taki diğer aile hekimliği veritabanlarına örnek olarak Royal College of General Practitioners¹⁰² ve Doctors' Independent Network¹⁰³ gösterilebilir.

İlaç Değerlendirme ve İzleme Kurumu (MEMO) ve Kayıt Bağlantıları

Yalnızca Tayside' da, İskoçya'da küçük bir bölgede faaliyet gösteren MEMO, doktorların reçeteleriyle hastane taburcu özetlerinde verilen bilgiler arasında bağlantı kurmaktadır. Bu bağlantı, Tayside'da yaşayan herkese verilen özel bir kamu sağlık hizmetleri numarası kullanılarak arşivlenmektedir.

Bu yöntem oldukça sistematiktir ve karşılaştırma çalışmalarının yapılmasına olanak sağlamaktadır. Steroid olmayan antienflamatuvar ajanlar üzerine yayımlanan çalışma^{104,105} buna örnek olarak gösterilebilir. Yakın zamanda uyumsuzluk üzerine de bir çalışma gerçekleştirilmiştir¹⁰⁶. Buna göre bu yöntemin en önemli avantajı, küçük bir toplulukla sınırlı olsa da hem olgu kontrol hem de kohort çalışmalarının yapılmasına olanak sağlamasıdır. Bağlantı kurmak için kullanılan numaralar Britanya'nın diğer bölgelerinde geçerli olmadığından sistemin yaygın bir hal alması mümkün görünmemektedir.

MEMO sistemi Dundee, İskoçya'da bulunan Ninewells Hastanesi ve Tıp Okulundaki İlaç İzleme Birimi tarafından yönetilmektedir. Konuyla ilgili ayrıntılı bilgilere www.dundee.ac.uk/memo web sitesinden ulaşılabilir.

Kuzey Amerika'daki kayıt bağlantısı çalışmalarına ve çok amaçlı veritabanlarına ilişkin geniş bir literatür bulunmaktadır.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Olgu Kontrol ve Kohort Çalışmaları

Üniversite merkezli birkaç farmakoepidemioloji grubu önemli olgu kontrol ve kohort çalışmaları gerçekleştirmiştir. Bu alanda pek çok örnek bulunsa da simetidin¹¹⁰ üzerine yapılan çalışmalar, bu ilacın karında karsinoma neden olduğuna yönelik şüpheleri uygun bir şekilde ele almasıyla öne çıkmaktadır.

Olay üzerine yapılan çalışmalar, güçlü bir şekilde bağlantının nedensel olmadığını öne sürmüştür. Temel analiz yöntemi **Şekil 5**'te gösterilmektedir.

DİKKATE ALINMASI GEREKEN TEMEL FARMAKOEPİDEMİYOLOJİK UNSURLAR

Sinyallerin ve uyarıların incelenmesinde hipotez test etme yöntemleri kullanılırken bazı temel unsurların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bunlar arasında aşağıdakiler bulunmaktadır:

Bağlantı türleri

İlaç maruziyeti ve istenmeyen bir sonuç ya da bariz bir advers ilaç reaksiyonu arasındaki belirgin bağlantı çeşitli şekillerde olabilir. Bunlar:

1. Bağlantı yoktur, ölçülen unsurlar bağımsızdır
2. Yapaydır, görünen bağlantılar yanlıştır
 - Şansa bağlıdır ya da sistematik olmayan bir değişiklik göstermektedir
 - Yanlıştır ya da sistematik bir değişiklik göstermektedir
3. Karışıklığa neden olan unsurlar bulunmaktadır, bağlantı dolaylıdır.
4. Nedenseldir, bağlantı doğrudan ve gerçektir

Farmakoepidemiolojik çalışmalarda araştırmacının iddiaların doğruluğundan emin olması için verilerin doğrulanması ve önyargıların ya da karışıklığa neden olabilecek unsurların araştırılması çok önemlidir. Bu süreç, mümkün tüm bağlantıların sistematik bir şekilde incelenmesini gerektirmektedir.

Karışıklığa neden olabilecek unsurların kontrol altına alınması

Karışıklığa neden olabilecek unsurların kontrol altına alınmasında kullanılan klasik yöntemler aşağıdaki gibidir:

1. Rastgele seçim yapılması
2. Birey seçimine özen gösterilmesi
 - Hariç tutma
 - Eşleştirme
3. Veri analizine özen gösterilmesi
 - Tabakalara ayırma
 - Matematiksel modelleme.

Bu yöntemler arasında rastgeleleştirme, reçeteleme kararlarına müdahalenin olmadığı gözlemsel çalışmalarda kullanılmamaktadır.

Karışıklığa neden olan unsurlara örnek olarak hormon replasman tedavileri (HRT) ve miyokard enfarktüsü riski çalışmalarında sigara alışkanlığıdır: hem sigara hem de HRT enfarktüs riskini etkilemektedir. Karışıklığa neden olan unsurlar nedeniyle, farklı oranda sigara içen kişileri içeren iki grup arasında karşılaştırma yapılması tehlikeli olacaktır.

Farmakoepidemiolojik çalışma türleri

İlaç güvenliliğine yönelik çalışmalar tek bir olgu raporundan tam kapsamlı randomize klinik araştırmalara kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. Mevcut yöntemlerin avantajları, sınırlamaları ve hangi uygun prosedürün seçilmesi gerektiği **Tablo 5'te** gösterilmektedir.

Olgu kontrol ve kohort çalışmalarının ilkeleri

Olgu kontrol çalışmalarında hastalık taşıyan vakalar, hastalık taşımayan kontrol gruplarıyla ilaç kullanımı açısından karşılaştırılmaktadır. Ardından, iki gruptaki ilaç kullanımının da eşit olduğuna yönelik boş hipotezin çürütülmesi için testler yapılmaktadır.

Kohort çalışmaları, sonucu belirlemek amacıyla ilaca maruz kalmış gönüllüleri izlemektedir.

Analiz yönteminin ilkeleri **Şekil 5'te** gösterilmektedir.

Farmakovijilans alanında yakın dönemde gerçekleşen değişiklikler

Farmakovijilans uygulamalarıyla ilgilenen kişilerin, yakın zamanda gerçekleşen önemli yasal ve toplumsal değişiklikleri bilmesi gerekmektedir. Dünya Tıp Birliği, kısa süre önce "Helsinki Bildirgesi"ni revize etmiştir¹¹¹. İlaçlar, ilaçların tanıtımı ve toplumun sağlığı arasındaki ilişkilere odaklanan ilgi hızlı bir şekilde artmaktadır. Bu konudaki göndermelerden biri de "Tıp Ürünleri ve Toplum Sağlığı - Amsterdam Antlaşması ve Avrupa'da Ruhsatlandırma Sistemleri ve İlaç Denetimlerinin Geleceği" adlı raporda yer almaktadır¹¹². İlaçlardan kaynaklanan riskin yönetimi, haklı bir şekilde gittikçe daha fazla ilgi toplamaktadır. Bu konudaki en iyi kaynaklardan biri, görev gücü tarafından FDA Yöneticisine sunulan "Tıbbi Ürün Kullanımından Kaynaklanan Risklerin Yönetimi - Risk Yönetimi Çerçevesinin Oluşturulması" adlı rapordur¹¹³. Birleşik Krallık'ta ilgili olguların raporlanması Tüketici Koruma Kanunu Bölüm 1¹¹⁴ kapsamında yapılmış, ardından Genel Tıp Konseyi "Gizlilik: Bilgilerin Korunması ve Sağlanması" adı altında yeni bir kılavuz yayımlamıştır.¹¹⁵

Kohort		Reaksiyon		
Maruziyet	Var Yok"	Var a c	Yok b d	Toplam $a+b$ $c+d$
	Maruz kalan kişide reaksiyon riski		=	$a/a+b$
	Maruz kalmayan kişide reaksiyon riski		=	$c/c+d$
	Maruziyete bağlı reaksiyon riski =	$\frac{a}{a+b}$	—	$\frac{c}{c+d}$
Olgu kontrolü		Reaksiyon		
Maruziyet	Var Yok Toplam	Var a c $a+c$	Yok b d $b+d$	
	Olgulardaki maruziyet riski		=	$a/a+c$
	Kontrollerdeki maruziyet riski		=	$b/b+d$
	Kontrollere karşı olgulardaki maruziyet riski		=	$\frac{a}{a+c} - \frac{b}{b+d}$
			=	$\frac{a}{a+c} \times \frac{b+d}{b}$
	c ve d 'ye kıyasla a ve b küçükse risk		=	$\frac{ad}{cb}$
$a + b$ 'nin topluluk tabanlı çalışmaları dışında anlamsız olduğuna dikkat edilmelidir.				

Şekil 5. Kohort ve olgu kontrol çalışmalarında yöntem analizinin şeması.

Tablo 5: Yöntem türünün avantajları ve dezavantajları.		
Çalışma türü	Avantajları	Dezavantajları
Olgu raporları	Bağlantı oluşturulması için hızlı ve düşük maliyetli bir yöntem	Herhangi bir amaç için güvenilirlik oranı çok düşük
Olgu serileri	Nedensel bağlantı gösterebilir (örn. praktolol) ancak yanıltıcı olabilir	Hipotez test etme için uygun değildir, kontrol grubu yoktur
Önemli istatistikler	Nadiren bilgilendiricidir ancak hızlı yanıt sağlar	Çelişkilidir, gerçek etkileri gizleyebilir
Olgu - kontrol	Birden fazla maruziyeti ve nadir hastalıkları inceleyebilir Kohort çalışmalarına kıyasla daha kolay, daha hızlı ve daha düşük maliyetlidir	En büyük zorluğu kontrollerin seçilmesidir Maruziyet verileri yanlış olabilir
Kohort çalışmaları	Birden fazla sonucu ve yaygın olmayan maruziyetleri inceleyebilir Çalışmanın gözlemsel olduğu durumlarda maruziyet verileri yanlış olabilir, seçimin yanlış olması ihtimali düşüktür, insidans verileri mevcuttur, atfedilebilir, risk hesaplanabilir	Sonuç verileri yanlış olabilir Çalışmanın prospektif olduğu durumlarda yavaş ve yüksek maliyetli olabilir
Rastgelelenmiş	Yanlışlığa karşı dirençlidir, ölçülemeyen ya da bilinmeyen karıştırıcı unsurların kontrol edilmesinde eşsizdir	Pahalı ve yüksek maliyetlidir, etik zorluklar çıkarır

Yayımlanmasından önce editörler tarafından gözden geçirilen bu kılavuz¹¹⁶, farmakovijilansı desteklemektedir. (Kılavuzda doktorlara "olası olduğu her zaman, ilgili bilgilerin sağlanması konusunda iş birliği yapmalısınız" denmekte, öte yandan "kişisel bilgi gerekli olduğu durumlarda bilginin paylaşılmasından önce onay alınmalıdır" uyarısında bulunmaktadır.) Bunun sonucunda, bu makalede de ele alınan sarı kart ve yeşil form raporlama formlarında değişiklikler yapılmıştır.

KONUyla İLGİLİ ÖNERİLEN DİĞER KAYNAKLAR

- Farmakovijilans alanında çalışan kişilerin bu kısa bölümü konuya giriş olarak değerlendirmeleri gerekmektedir. Daha ayrıntılı bilgi ve referans için aşağıdaki üç kitap tavsiye edilir:
- Pharmacoepidemiology. Ed. Brian L Strom. Third Edition. Chichester, Wiley. 2000. (4th. Edition expected in 2005)
- Stephens' detection of new adverse drug reactions. Eds. Talbot J & Waller P. Fifth Edition. Chichester, Wiley. 2004.
- Pharmacovigilance Eds. Mann R & Andrews E. Chichester, Wiley. 2002 (2nd. Edition expected in 2005)

KAYNAKLAR

- Mann RD. *Modern drug use – an enquiry on historical principles*. 1984; Lancaster, UK. MTP Press (Kluwer Academic). pp.621 *et seq.*
- Anon. *Deformities caused by thalidomide*. 1964; Ministry of Health, Reports on public health and medical subjects, no. 112. London, HMSO.
- Mann RD. From mithridatium to modern medicine: the management of drug safety. *J Roy Soc Med* 1988; **81**: 725–28.
- Anon. Safety of new drugs. *Lancet* 1986; 1,337.
- Rawlins MD and Jefferys DB. United Kingdom product licence applications involving new active substances, 1987-1989: their fate after appeals. *Br J Clin Pharmacol* 1993; **35**: 599–602.1.
- Mann RD. The yellow card data: the nature and scale of the adverse drug reactions problem. In *Adverse Drug Reactions – The Scale and Nature of the Problem and the Way Forward*. R.D. Mann (ed.) Parthenon, 1987; Carnforth, pp. 5–66.
- Mann RD. An update of the yellow card data — March, 1988. In *Risk and Consent to Risk in Medicine*. R.D. Mann (eds.). Parthenon, 1989; Carnforth, pp.53–71.
- Mann RD. CSM monitoring today. *Pharmaceut Med* 1988; **3**: 275–289.
- Brown E. Dictionaries and coding in pharmacovigilance. In: *Stephens' detection of new adverse drug reactions* (Eds. Talbot J and Waller P) 5th edition. 2004; Chichester UK, Wiley. pp. 533–558.
- Mann RD. Drug safety alerts — a review of 'Current Problems'. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 1992; **1**: 269–279.
- Anon. The yellow card scheme: extensions to the yellow card scheme. <http://www.mca.gov.uk> accessed 25/04/2005.
- Anon. Committee on Safety of Medicines Annual Report for 2003. <http://www.csm.gov.uk>. accessed 25/04/2005.
- Speirs CJ, Griffin JP, Weber JCP *et al.* Demography of the UK adverse reactions register of spontaneous reports. *Health Trends* 1984; **16**: 49–52.
- Griffin JP and Weber JCP. Voluntary systems of adverse reaction reporting – Part 1. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1985; **4**: 213–230.
- Lumley CE, Walker SR, Hall GC *et al.* The under-reporting of adverse drug reactions seen in General Practice. *Pharmaceut Med* 1986; **1**: 205–212.
- Walker SR and Lumley CE Reporting and under-reporting. In *Adverse Drug Reactions – The Scale and Nature of the Problem and the Way Forward*. R.D. Mann (ed.) Parthenon, 1987; Carnforth, pp.115–126.
- Heeley E, Riley J, Layton D, Wilton L, Shakir S. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *Lancet* 2001; **356**: 1872–73.
- Winstanley PA, Irvin LE, Smith JC *et al.* Adverse drug reactions: a hospital pharmacy-based reporting scheme. *Brit J Clin Pharmacol* 1989; **28**: 113–116.
- Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Quart J Med New series* 1986; **59**(230): 531–534.

- Bem JL, Mann RD and Coulson R. Fatal gastrointestinal damage associated with the use of osmotic mini pump indomethacin (Osmosin). *Pharmaceut Med* 1988; **3**: 35–43.
- Mann RD, Rawlins MD, Fletcher P and Wood SM. Age and the spontaneous reporting of adverse reactions in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1992; **1**: 19–23.
- Mann RD. Safety monitoring: methodology of the past and of the future. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1992; **2**: 215–224.
- CIOMS Working Group. *International Reporting of Adverse Drug Reactions* CIOMS, 1990; Geneva, pp. 45–47.
- Faich GA, Dreis M and Tomita D. National adverse drug reaction surveillance. *Arch Int Med* 1988; **148**: 785–787.
- Faich GA. *Postmarketing Surveillance of Prescription Drugs: Current Status* Clinical Medicine Research Institute, 1986; New York.
- Anello C. Management of ADR reports at the FDA. *Drug Information Journal* 1985; **19**: 291–294.
- Turner WM. FDA processing of ADR reports. *Drug Information Journal* 1985; **19**: 295–298.
- Anon. Guidance for industry, E2E pharmacovigilance planning. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ichpvp.htm>. Accessed 26/04/2005.
- Brady PB and Learn MD. Legal basis – US. In: *Pharmacovigilance* Eds. Mann RD & Andrews EB. 2002; Chichester, Wiley. pp 27–36.
- Macfarlane N, Turner G, Moore C *et al*. Legal basis – EU. In: *Pharmacovigilance* Eds Mann RD & Andrews EB. 2002; Chichester, Wiley. pp 11–25.
- CIOMS Working Group. (1990) *International Reporting of Adverse Drug Reactions*. CIOMS, Geneva.
- CIOMS. Standardization of definitions and criteria of causality assessment of Adverse drug reactions — drug-induced cytopenia. *Inter J Clin Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1991; **29**: 75–81.
- CIOMS. Basic requirements for the use of terms for reporting adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1992; **1**: 39–45.
- CIOMS. Basic requirements for the use of terms for reporting adverse drug reactions — IV. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1993; **2**: 149–153.
- Secretary of State for Social Services. Medicines (adverse reactions). 1986; *Hansard (Commons)* (30 Jan.). Col. 622.
- Commission of the European Communities. 1989; Report on pharmacovigilance in the European Community (III/3577/89). 20 Sept. 1989.
- Mann RD. Monitoring safety with particular reference to the European Community. *Drug Information Journal* 1991; **25**: 545–550.
- Mann RD, Hall G and Chukwujindu J. Research implications of computerised primary care. *Post Marketing Surveillance* 1992; **5**: 259–268.
- Anon. EMEA implementation of the new EU pharmaceutical legislation. <http://www.emea.eu.int/> Accessed 25/04/2005.
- Griffin JP. Survey of spontaneous adverse drug reaction reporting schemes in fifteen countries. *Brit J Clin Pharmacol* 1986; **22**: 83S–100S.
- Griffin JP and Weber JCP. Voluntary systems of adverse reaction reporting – Part II. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1986; **1**: 23–55.
- Griffin JP and Weber JCP. Voluntary systems of adverse reaction reporting — Part III. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1989; **8**: 203–215.
- Fletcher AP and Griffin JP. International monitoring for adverse drug reactions of long latency. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1991; **10**: 189–210.
- Albengres E. Features of the French postmarketing drug surveillance system. Application to cutaneous effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1988; **15**: 20–23.
- Begaud B, Evreux JC, Jouglard J and Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France (English translation). *Therapie* 1985; **40**: 111–118.
- Kimbel KH. The Federal Republic of Germany. In *Monitoring for Drug Safety*. W.H.W. Inman (ed.) MTP Press, 1986; Carnforth, pp. 71–81.
- Coulter DM and Edwards IR. Mianserin and agranulocytosis in New Zealand. *Lancet* 1990; **336**: 785–787.
- Coulter DM, Edwards IR and Savage RL. Survey of neurological problems with amiodarone in the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *NZ Med J* 1990; **103**, 98–100.

- Eidson M, Philen RA, Sewell CM *et al.* L-tryptophan and eosinophilia-myalgia syndrome in New Mexico. *Lancet* 1990; **335**: 645–648.
- Edwards IR, Lindquist M, Wiholm B-E and Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* 1990; **336**: 156–158.
- Edwards RI and Olsson S. WHO programme – global monitoring. In: *Pharmacovigilance*. Eds Mann R D & Andrews E B. 2002; Chichester, Wiley. pp169–182.
- Edwards IR, Lindquist M, Bate A and Orree R. Data mining. In: *Pharmacovigilance, 2002; op cit.* pp291–300.
- Stephens MDB. The diagnosis of adverse medical events associated with drug treatment. *Adv. Drug React Ac Pois Rev* 1987; **1**: 1–35.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1980; **30**: 239–245.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM *et al.* A reliable method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1980; **27**: 274–275.
- Naranjo CA, Busto U and Sellers EM. Empiric delineation of the probability spectrum of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **29**: 267–268.
- Lane DA, Hutchinson TA, Jones JK *et al.* A bayesian approach to causality assessment. *University of Minnesota School of Statistics Technical Reports* 1981; No. 472.
- Auriche M. Approche bayesienne de l'imputabilité des phénomènes indésirables aux médicaments. *Thérapie* 1985; **40**: 301–306.
- Venulet J. AWPI: past and present. *Drug Information Journal* 1991; **25**: 229–233.
- Hutchinson TA. Computerized bayesian ADR assessment. *Drug Information Journal* 1991; **25**: 235–241.
- Jones JK. Determining causation from case reports. In *Pharmacoepidemiology*. Strom BL (ed.) 1989; Churchill Livingstone, New York. pp. 275–288.
- Jones JK. Causality assessment of adverse reactions. In *Postmarketing Surveillance and Pharmacoepidemiology*. 1991; Velo G and Strom B (eds.).
- Lane DA, Kramer MS, Hutchinson TA *et al.* The causality assessment of adverse drug reactions using a bayesian approach. *Pharmaceut Med* 1987; **2**: 265–283.
- Naranjo CA and Lanctot KL. Microcomputer-assisted bayesian differential diagnosis of severe adverse reactions to new drugs: a 4-year experience. *Drug Information Journal*, 1991; **25**: 243–250.
- Sachs RM and Bortnichak EA. An evaluation of spontaneous adverse drug reaction monitoring systems. *Am J Med* 1986; **81**: 49–55.
- WHO. *Methods for the Detection and Study of Unwanted Drug Effects*. 1990; WHO, Copenhagen.
- Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *J Roy Soc Med* 1991; **84**: 341–344.
- Rawlins MD and Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In *Textbook of Adverse Drug Reactions*. D.M. Davies (ed.) 1977; Oxford University Press, Oxford, pp. 10–31.
- Rawlins MD and Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In *Textbook of Adverse Drug Reactions*. D.M. Davies (ed.) 1985; Oxford University Press, Oxford, pp.12–38.
- Witts LJ. Adverse reactions to drugs. *Brit Med J* 1965; **ii**: 1081.
- Inman WHW. Detection and investigation of drug safety problems. In: Gent, M and Shigematsu I. (Eds.) 1978; *Epidemiological Issues in Reported Drug-Induced Illnesses*. Hamilton, Ontario: McMaster University Library Press. Honolulu, 1976.
- Finney DJ. The design and logic of a monitor of drug use. *J Chron Dis* 1965; **18**: 77–98.
- Lenz W. Kindliche Missbildungen nach Medikament – Einnahme Während der Gravidität? *Dtsch.med Wschr* 1961; **86**: 2555.
- Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962; **1**: 45.
- Inman WHW. Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. I: Search for new methods. *Brit Med J* 1981; **282**: 1131–1132.
- Inman WHW. Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. II: Prescription-event monitoring at the University of Southampton. *Brit Med J* 1981; **282**: 1216–1217.
- Inman WHW, Rawson NSB and Wilton LV. Prescription-event monitoring. In: *Monitoring for Drug Safety* (second edition). Ed: Inman WHW. 1981; MTP Press Ltd, Lancaster UK, pp 213–235.
- Inman WHW. An introduction to Prescription-Event Monitoring. In: R D Mann (Ed.) *Adverse Drug Reactions* 1987; Carnforth, UK, Parthenon Publishing pp177–199.

- Mann RD, Wilton LV, Pearce GL *et al.* Prescription-Event Monitoring (PEM) in 1996 – A Method of Non-Interventional Observational Cohort Pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 1997; **6**(Suppl 3): S5–S11.
- Freemantle SN, Pearce GL, Wilton LV *et al.* The incidence of the most commonly reported events with 40 newly marketed drugs – a study by Prescription-Event Monitoring. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 1997; **6**(Suppl.1): pp41,42.
- BMA. Reporting Adverse Drug Reactions. A BMA policy document. London, BMA. 1996.
- Wilton LV, MacKay FJ, Pearce GL and Mann RD. The outcomes of pregnancy in women prescribed newly marketed drugs in 34 studies conducted by Prescription-Event Monitoring (PEM). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; **6**(2): Abstract 072.
- Wilton LV, Pearce GL, Edet E *et al.* The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy a non-interventional observational cohort study in 14,772 patients. 1996; *Brit J Urology* **78**: 379–84.
- Stephens MDB, Wilton LV, Pearce GL and Mann RD. Visual Field Defects in Patients Taking Vigabatrin. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; **6**(Suppl.2): Abstract 041.
- Dunn N, Wilton LV, Pearce G and Mann RD. The Incidence of Hallucinations Associated With Tramadol. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; **6**(Suppl.2): Abstract 042.
- MacKay F, Wilton LV, Pearce G *et al.* Acarbose and Gastrointestinal Intolerance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; **6**(Suppl.2): Abstract 044.
- MacKay FJ, Wilton LV, Pearce G *et al.* Alendronate and Oesophageal Reactions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 1997; **6**(Suppl.2): Abstract 045.
- Dunn NR, Freemantle SN, Pearce GL and Mann RD. Galactorrhoea with moclobemide. *Lancet* 1998; **351**: 802.
- MacKay FJ, Wilton LV, Pearce GL, *et al.* Safety of Long-Term Lamotrigine in Epilepsy. *Epilepsia* 1997; **38**(8): 881–6.
- Wilton LV, Freemantle S, Martin RM and Mann RD. Is the incidence of upper respiratory infections independent of drug treatment in large cohort studies? Proceedings of the European Society of Pharmacovigilance, Berlin. 1997; *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (in press)
- Dunn NR, Thorogood M, deCaestecker L and Mann RD. Myocardial Infarction and Oral Contraceptives, a Retrospective Case Control Study in England and Scotland ('MICA' Study). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 1997; **6**(4): 283–9.
- Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV *et al.* Postmarketing surveillance of enalapril. I: Results of prescription-event monitoring. *Brit Med J* 1998; **297**: 826–829.
- Speirs J, Dollery CT, Inman WHW, *et al.* Postmarketing surveillance of enalapril.II: Investigation of the potential role of enalapril in deaths with renal failure. *Brit Med J* 1988; **297**: 830–832.
- Office for National Statistics. The General Practice Research Database. 1996.
- Mann RD, Hall G and Chukwujindu J. Research implications of computerised primary care. *Post Marketing Surveillance*, 1992; **5**: 259–268.
- Jick H, Jick SS, and Derby LE. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *Brit Med J* 1991; **302**: 766–768.
- MacKay FJ, Pearce GL, Freemantle SN and Mann RD. A comparison of risperidone, chlorpromazine and haloperidol used in general practice: a study using the General Practitioner Research Database. 1998; *Brit J Gen Pract* (in press).
- Derby LE, Gutthann SP, Jick H and Dean AD. Liver Disorders in Patients Receiving Chlorpromazine or Isoniazid. *Pharmacotherapy* 1993; **13**(4): 353–358.
- Rodriguez LAG, Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. *Brit Med J* 1994; **308**: 503–506.
- Rodriguez LAG, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; **343**: 769–772.
- Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. *Brit Med J* 1995; **310**: 215–218.
- Fleming DM, Fullarton J. The Application of a General Practice Database to Pharmacoepidemiology. *The Royal College of General Practitioners*, 1993; Occasional paper 62.
- Martin RM. The Doctors' Independent Network database: background and methodology. *Pharmaceutical Medicine* 1995; **9**: 165–176.
- Beardon PHG, Brown SV and McDevitt DG. Gastrointestinal events in patients prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs: a controlled study using record linkage in Tayside. *Quart J Med* 1989; **71**(266): 497–505.

- Keys J, Beardon PHG, Lau C *et al.* General practitioners' use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Tayside and Fife regions. *J Roy Soc Med* 1991; **85**: 442–445.
- Beardon PHG, McGilchrist MM, McKendrick AD *et al.* Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *Brit Med J* 1993; **307**: 846–848.
- Shapiro S. The role of automated record linkage in the postmarketing surveillance of drug safety: A critique. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1989; **46**(4): 371–386.
- Ray WA, Griffin MR. Use of Medicaid data for pharmacoepidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 1989; **129**(4): 837–849.
- Strom BL, Carson JL. Use of automated databases for pharmacoepidemiology research. *Epidemiologic Reviews* 1990; **12**: 87–107.
- Colin-Jones DG, Langman MJS, Lawson DH and Vessey MP. Postmarketing surveillance of the safety of cimetidine: mortality during second, third and fourth years of follow up. *Brit Med J* 1985; **291**: 1084–1088.
- Riis P. Perspectives on the Fifth Revision of the Declaration of Helsinki. *JAMA* 2000; **284**: 3045–6 and 2983 and 3043.
- Anon. *Medicinal Productions and Public Health – The Amsterdam Treaty and the Future of the European System of Authorisation and Supervision of Medicinal Products*. 2000; Infarmed & Ministerio da Saude, Portugal. e-mail: infarmed.publico@infarmed.pt/ www.infarmed.pt
- Anon. *Managing the Risks from Medical Product Use – Creating a Risk Management Framework. Report to the FDA Commissioner from the Task Force on Risk Management*. 1999; US Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration.
- Drew D. Product Liability. *Newsletter 2000: Pharmaceutical and biosciences*. London, Lovells. www.Lovells.com pp.6–7.
- Anon. *Confidentiality: Protecting and Providing Information*. General Medical Council, London. www.gmc-uk.org/2000, p11.
- Mann RD. The background to Changing Consent Requirements Regarding the Use of Recorded Data for Drug Safety Surveillance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000; **9**: 181–186.

F

Farmakoepidemiolojik Çalışma, 8.27
Farmakovijilans, 8.23, 8.25
Farmakovijilans, 8.10, 8.27
Fenotip, 8.15

İ

İlaç Güvenliliği, 8.1, 8.3

K

Kendiliğinden Advers İlaç Reaksiyonu
Raporları, 8.8, 8.14
Kendiliğinden AİR Raporları, 8.5

N

Nedenselli, 8.12
Nedenselliğin Değerlendirilmesi, 8.13

O

Olgu Kontrol ve Kohort Çalışmaları, 8.26

P

Pazarlama Sonrası Gözetim, 8.4
Pazarlama Sonrası İzlem, 8.3

R

Reçete Olay İzleme, 8.7
Reçete-Olay İzlemesi, 8.15, 8.25

S

Suçlanabilirlik, 8.12

Ş

Şüpheli Advers İlaç Reaksiyonları, 8.10

U

Uluslararası İzleme, 8.12

9

Çalışma Tasarımı

Alan Davies

Avrupa Medikal Direktörü,

John Whittaker

BK Ülke Müdürü

Kendle International Inc., Crowthorne, BK

"Hayal gücünün düşüncelerimizi kanatlandırması gerekse de, daima karar vermeyi sağlayacak deneysel kanıtlara ihtiyacımız vardır ve sonuca varıp elde edilen gözlemleri yorumlama zamanı geldiğinde, hayal gücü kontrol edilmeli ve deneyin gerçeklere dayalı bulgularıyla belgelenmelidir." Louis Pasteur 1822–1895

GİRİŞ

Pasteur, klinik deneylerden yararlanarak 20 yüzyıldan uzun bir süre boyunca yaygın kabul gören spontan jenerasyon söylencesine son vermiştir. Klinik ilaç geliştirme bu kadar dramatik olmasa da, yetersiz veya özensiz çalışma tasarımının kaynaklar ve zaman bakımından maliyetli sonuçlara yol açması kaçınılmazdır. Çalışma tasarımının yeterince iyi olmaması hastaların gereksiz ve kabul edilemez risklerle karşı karşıya kalmasına da neden olabilir. Her çalışma, bir sorunun yanıtlanması amacıyla tasarlanır. Dolayısıyla söz konusu soru, yanıtı deney yoluyla elde edilebilecek şekilde oluşturulmalıdır. Bu konuyu kolaylaştıran teknikler vardır ve bunlar bilimsel literatürde uygun şekilde belgelenmiştir.

Konuyla ilgili en uygun başlangıç noktalarından biri Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırılmasına İlişkin Teknik Gereklilikler Hakkında Uluslararası Uyum Konferansıdır (ICH) (<http://www.ich.org>). ICH Konu E6 (1997'de kabul edilen CPMP/ICH/135/95), İyi Klinik Uygulamalar üzerine Kılavuz Notu olup; insan gönüllülerin yer aldığı klinik çalışmaların tasarlanması, yürütülmesi, kaydedilmesi ve bildirilmesi konusunda uluslararası kabul gören etik ve bilimsel kalite standardı durumundaki iyi klinik uygulamalara ilişkin gereklilikleri ayrıntılı olarak sunmaktadır. Bir çalışma tek başına, ilaç geliştirme programının bir parçasını oluşturur ve kalite, güvenilirlik veya etkililik ile ilgili belirli bir soruyu ele alır. Cezbedici bir düşünce olsa da, bir çalışmada birden fazla temel sorunun ele alınmaya çalışması neredeyse her zaman hatalı bir yaklaşımdır. Çalışmanın birden fazla sonlanım noktasıyla aşırı yüklenmesi, bu sonlanım noktalarının amacın önüne geçmesi nedeniyle çalışmanın başarısız olma olasılığını artırır.

Her çalışma bir protokol hazırlanmasını gerektirir. Bu belge çalışma için bir yol haritası oluşturur ve destekleyici ile çalışmayı yürüten kurumlara ilişkin bilgilerin yanı sıra hastalık alanı ve çalışma ilacıyla ilgili genel bilgileri, çalışmanın amaçlarını ve hedefini, çalışma tasarımını, gönüllülerin seçilme ve çalışmadan çekilme kriterlerini, etkililik değerlendirmesi ile güvenilirlik değerlendirmesini, istatistiksel yöntem bilimini, izlem ve yoklama yöntemlerini, kaynak verileriyle belgelere doğrudan erişim düzenlemelerini, kalite kontrol ve kalite güvencesi yöntemlerini, çalışmaya ilişkin etik konuları, verilerin işlenmesi ve kayıtların saklanmasıyla ilgili yöntemleri, çalışmanın maddi yönleri ile sigortaya ilişkin konuları ve yayınlanma politikasını ayrıntılı bir şekilde sunar.

Doğal olarak bu belge önemli ve uzundur; tamamlanması aylarla ifade edilen uzun bir süre alabilir. Protokolün başlıca elemanları aşağıdaki gibidir:

1. Birincil amaç.
2. Varsa, ikincil amaç veya amaçlar.
3. Çalışmanın amaçlarına ulaşmasına en uygun çalışma yapısı ve tasarımı.
4. Hasta sayısı ve hastaların özellikleri.
5. Çalışmanın sonlanım noktalarının tanımı.

Protokolün hazırlanması, uygun niteliklere sahip uzmanların yatay işbirliğine dayalı önemli katkılar gerektiren bir süreçtir. Söz konusu uzmanlar arasında araştırma merkezlerinde ve destekleyici şirkette görev yapan tıbbi personel ile çalışma izlem ekibinin temsilcileri ve projenin istatistik uzmanı da yer almalıdır. Düşünme sürecinin kısa tutulması, değerli kaynakların ve zamanın, çalışma amaçlarını değerlendirme bakımından uygunsuz şekilde tasarlanmış bir çalışmayla boşa harcanması anlamına gelir ve ayrıca hastaların sonuca ulaşmayan bir çalışmada gereksiz şekilde yer alması söz konusu olabilir. Böylesi bir sonucun etik olduğu söylenemez ve olasılıkla "çalışmayı planla ve planı çalıştır" sözünün daha uygun olduğu bir durum yoktur.

TEMEL ÇALIŞMA TASARIMLARI

Çalışmanın bilimsel bütünlüğü ve çalışmada elde edilen verilere güvenebilme büyük ölçüde çalışma tasarımına dayanır. ICH E6, çalışma tasarımı tanımına aşağıdakilerin dahil edilmesini önermektedir:

1. Çalışmada değerlendirilmesi planlanan birincil sonlanım noktası ve ikincil (varsa) sonlanım noktaları ile ilgili özgül bir açıklama.
2. Yapılacak çalışmanın tipi ve tasarımına ilişkin açıklama (örn. çift kör, plasebo kontrollü, paralel tasarımlı) ile çalışma tasarımının, yöntemlerinin ve evrelerinin şematik gösterimi.
3. Randomizasyon ve körleme dahil olmak üzere bias (yanlılık) durumunun en aza indirgenmesi veya önlenmesi için alınacak önlemlere ilişkin açıklama.
4. Çalışma tedavileri ile araştırma ürününün (veya araştırma ürünlerinin) dozaj ve dozaj rejimine ilişkin açıklama. Bu açıklama dozaj formu, ambalajlama ve etiketleme bilgilerini içerir.
5. Gönüllülerin beklenen katılım süresi ile izlenmesi dahil tüm çalışma evrelerinin süreleri ve sıralaması.
6. Gönüllüler için, çalışmanın bir bölümü veya tamamı konusunda çalışmayı sonlandırma kuralları.
7. Plasebo ve varsa karşılaştırılanlar dahil olmak üzere araştırma ürünü (veya araştırma ürünleri) ile ilgili muhasebe yöntemleri.
8. Çalışma tedavisine ilişkin randomizasyon kodlarının korunması ile kodların kırılmasına ilişkin yöntemler.
9. Olgu Rapor Formuna doğrudan kaydedilecek ve kaynak veri olarak kabul edilecek her türlü verinin tanımı.

Birincil sonlanım noktasının tanımlanması gereklidir. Bu sonlanım noktası belirli bir tedavinin iş yarayıp yaramadığını görmek için çalışma sonunda ölçülen ana sonuçtur ve örneğin toplam ölüm sayısı veya tedavi grubuyla plasebo grubu arasındaki sağkalım farkı ya da kan basıncı azalması bakımından bir grupta diğeri arasında saptanan fark olabilir. Söz konusu sonlanım noktası genellikle iki veya daha fazla tedavi grubu arasında karşılaştırma yapılarak tanımlanır; bu gruplar örneğin yeni bir tedavi ve plasebo veya yeni bir tedavi ve bilinen (referans) bir tedavi ya da aynı tedavinin farklı doz düzeyleri olabilir. Karşılaştırılan gruplar ne olursa olsun, başlıca iki tasarım söz konusudur:

1. Paralel gruplu tasarım.
2. Çapraz geçişli tasarım.

Paralel gruplu bir çalışmada, çalışma tedavisi gruplarının her birine farklı gönüllüler atanır. Her tedavi, mevcut toplam hasta topluluğu içindeki farklı bir gönüllü örnekleminde test edilir. Bir hasta yalnızca bir tip tedavi alır. Çapraz geçişli çalışmada, her bir hasta çalışma kapsamında iki veya daha fazla kere aynı tedaviyi alır. Dolayısıyla, bazı gönüllüler A Tedavisinin ardından B Tedavisini alırken, diğerleri B Tedavisinden sonra A Tedavisini alır. Bu iki tedavi aynı hastada farklı zamanlarda test edilmiş olur.

Paralel gruplu tasarımlar genellikle geliştirme programının sonlarında gerçekleştirilen büyük ölçekli Faz III etkililik ve güvenilirlik çalışmalarında kullanılır, çapraz geçişli tasarım ise geliştirimin daha erken dönemlerinde tercih edilir. Geliştirimin ileri fazıyla ilgili bazı durumlarda, çapraz geçişli tasarımın birtakım avantajları vardır.¹ Gönüllüler bir anlamda kendi kontrollerini teşkil ettiğinden, çapraz geçişli tasarım benzer bir istatistiksel güç sağlamak için çok daha az sayıda gönüllü gerektirir ve bu durum daha heterojen olma eğilimi sergileyen nadir hasta gruplarında önemli bir avantaj sunar. Sonuç olarak, finansal maliyet daha düşük olur ve daha az sayıda gönüllü yeni ilaca maruz kalır ve bu durumun, etkililiği kanıtlamayı hedefleyen çalışmalarda bu tip tasarım kullanılması lehine bir etik görüşü desteklediği düşünülebilir. Aynı hastaları kapsayan analiz aynı zamanda ilaç etkileşimlerinin daha güvenilir şekilde saptanmasını sağlar. Öte yandan, ilk tedavinin yararlı etkilerinin (veya aksine, tedaviyi kesmeyle ilgili advers olayların) ikinci tedavi dönemine taşınmasına ilişkin bir risk söz konusudur ve bu durum, tedavi etkileri belirlenirken etki karışıklığı anlamına gelebilir. Çalışmaya konu olan altta yatan hastalığın çalışma süresince stabil kalma olasılığı düşükse veya çalışma tedavilerinden birinin bazı etkilerinin tedavi kesildikten sonra belirli bir süre devam edeceği düşünülüyorsa, paralel gruplu bir tasarımın kullanılması olasılıkla daha uygun olacaktır. Paralel gruplu tasarım stabil hastalığın ön koşul olmaması nedeniyle çok yönlülüğü daha fazla olan bir tasarım tipidir ve bu nedenle yeni tanı almış gönüllülerle ilgili çalışma yapılmasına olanak tanır. Ayrıca çoklu tedavi kolları da uygulama kolaylığı sağlar. Yalnızca bir tedavi dönemi içerdiği için, paralel gruplu bir çalışmanın süresi daha kısa olabilir ancak çalışmaya alınacak gönüllü sayısının çok daha yüksek olması ve çalışmaya alımın daha uzun sürmesi nedeniyle çalışmanın süresinde herhangi bir azalma görülmeyebilir. Faz III paralel grup çalışmaları hemen her zaman çok merkezli yaklaşım gerektirir ve bu durum kaçınılmaz lojistik sorunları da beraberinde getirir.

İstatistiksel açıdan, çapraz geçişli çalışmanın optimal olduğu tek durum, bir gönüllüye ilişkin doğal varyasyonun benzer bir paralel gruplu tasarımdaki gönüllüler arasında çalışma süresince görülecek varyasyondan az olmasının beklendiği durumdur. Ayrıca, paralel gruplu tasarımda tedavi değerlendirilirken ilk tedavi döneminden ikinci tedavi dönemine taşınan bir menzilin etkisi olasılığının dışlanmış olması da önemlidir. Karşılaştırmalı çalışmaların neredeyse tamamı, gönüllülerin hangi ilacı aldıklarını bilmemelerini gerektirir. Sonuç olarak, tüm gruplar için uygun plasebo tedavisinin sunulması gerekir. Bu durum, çalışmadaki doğal değişkenlik ve yanlılık kontrolü bakımından önemlidir.

DEĞİŞKENLİĞİN DENETİM ALTINA ALINMASI

Klinik çalışmalarda, çalışma tedavileriyle ilişkilendirilebilen değişkenlik hariç olmak üzere, gönüllüler arasındaki her türlü değişkenlik kaynağının en aza indirgenmesi veya kontrol altına alınması hedeflenmelidir. Böylece, gerçek tedavi etkilerine ilişkin daha net bir tablo elde edilmesi beklenir. Doğal biyolojik değişkenlik nedeniyle gönüllüler arasında çeşitli farklar bulunması normaldir.

Buradaki amaç, aşırı değişkenliğin olabildiğince önlenmesi veya dikkate alınmasıdır. Homojen hasta topluluklarında daha net yanıtların elde edilmesi daha olasıdır; ancak bu durumda yeni tedavinin klinik uygulamadaki gerçek hastalarda nasıl etki göstereceği sorusu gündeme gelir. Çalışma dahilinde, çalışmaya alınacak gönüllülerin özellikleri çalışma protokolünde belgelenir ve bu özelliklerin uygulanacak tedaviden bağımsız şekilde tüm

gönüllüler için özdeş olması sağlanır. Aynı şekilde, çalışma süresince tüm gönüllüler için uygulanacak yöntemler de mümkün olduğu kadar standardize edilir.

Kontrol için dikkate alınması gereken başlıca noktalar aşağıdaki gibidir:

1. Çalışmaya giriş aşamasındaki hastalık durumu.
2. Genel tıbbi öykü (geçmişteki ve eşzamanlı hastalık veya tıbbi durumlar).
3. Çalışma dönemine ilişkin kabul edilebilir eşzamanlı ilaç tedavileri.

Olası tedavi etkilerine ilişkin daha net bir tablo elde etmenin diğer bir yolu da karşılaştırma amacıyla referans bir bileşik kullanmaktır. Referans plasebo olduğu takdirde, çalışma plasebo kontrollü olarak tanımlanır. Referans olarak bilinen bir tedavi kullanıldığında ise, çalışma aktif kontrollü çalışma olarak tanımlanacaktır. Bazı çalışmalarda üç tedavi kolu içeren paralel gruplu tasarımla hem aktif karşılaştırma ilacı hem de plasebo kontrol kullanılır.

Bazen de, yılın belirli bir dönemi, hastalık prognozunun belirlenmesinde majör etki gösterir; bunun bariz örneklerinden biri günlük polen düzeyinin hastanın durumunu doğrudan etkilediği mevsimsel alerjik rinit çalışmalarıdır. Bu gibi koşullarda, gönüllüler çalışmaya sürekli olarak değil de, tek bir kohort dahilinde katılabilir (polen mevsiminin başlangıcında). Bazı durumlarda kontrollü koşullar sağlamanın tek yolu bir kohort çalışması yürütmek olabilir.

KÖRLEME

Bias (yanlılık), bulgulardaki sistematik sapma veya gerçek değerlerden sapma durumlarının en aza indirgenmesi tıbbi araştırmaların temel ilkelerinden biridir. Kategorize edilmiş 56 tip farklı yanlılık vardır² ve bunların bazılarından kaçınmak için muazzam çaba gösterilmesi gerekir.

Tedavi etkileri değerlendirilirken yanlılık ya da istenmeyen değişkenliğin denetimini sağlamak için kullanılan temel yöntem olasılıkla araştırmacı veya hastanın ya da her ikisinin birden hangi hastaya hangi tedavinin uygulandığını bilmemesini sağlamaktır. Araştırmacı ve hastanın tedavi atamasından haberdar olmaması halinde, çalışma çift kör olarak adlandırılır.

Taraflardan birinin (araştırmacı veya hastanın) hangi tedavinin uygulandığını bilmesi halinde, çalışma tek kör olarak tanımlanır. Tedavi atamalarının genel olarak açık olduğu, taraflarca bilindiği durumlarda ise çalışma açık veya açık etiketli olarak adlandırılır. Çalışma tasarımı gözlemci için veya seri EKG, röntgen vb. gibi çalışma sonlanım noktalarını değerlendiren üçüncü taraf için körleme yapılmasını içerebilir. Körlemenin korunması için gereken lojistik zorlayıcı olabilir.

Çalışmanın çift kör niteliğinin gerçekten koruması için tedavilerin görünüm, yapı ve tat dahil her yönden birebir aynı parametreler çerçevesinde uygulanması önemlidir. Bu amaçla, genelde karşılaştırma ilacı (aktif veya plasebo) çalışma ilacıyla aynı gibi görünmesini sağlayan bir formda üretilir. Birçok durumda, özellikle çalışmada kullanılan tedavilerin farklı uygulama yollarıyla verildiği koşullarda farklı tedavilerin görünürde özdeş şekilde üretilmesi mümkün değildir (örneğin, ilaçlardan birinin tablet olarak oral yoldan alınması, diğerinin enjeksiyon yoluyla uygulanması). Bir grup gönüllünün aktif tablet ile plasebo enjeksiyon, bir grup gönüllünün ise aktif enjeksiyon ile plasebo tablet alması anlamına gelen çift sağır tekniklerin kullanıldığı koşullarda ise çift kör olma özelliğinin korunması mümkündür.

Plasebo tabletler, yine körlemenin korunması amacıyla dozlama sıklıklarına ilişkin farkların gizlenmesi için de kullanılabilir. Örneğin günde bir kez ve günde iki kez şeklindeki dozlama rejimlerinin karşılaştırılması için bir grup gönüllü sabahları aktif ilaç, akşamları plasebo alırken diğer grup hem sabah hem akşam aktif ilaç alabilir.

RANDOMİZASYON

Karşılaştırmalı çalışmalarda gönüllülerin olası tedavi gruplarına nasıl atanacağı kararlaştırılmalıdır. Gönüllülerin seçilmesi karşılaştırmalı olmayan çalışmalarda da önemlidir ancak bu tip çalışmalarda lojistik kaynaklara bağlı bir konudur. Karşılaştırmalı bir çalışmada gönüllüler tipik olarak olası gruplardan birine rastgele atanır ve genellikle körleme uygulanır. Böylece, araştırmacının tedavi atamasını bilerek veya bilmeyerek etkilemesi (bias) önlenmiş olur. Gönüllülerin rastgele atanması tıbbi istatistiğin temel prensiplerinden biridir ve çalışmanın bu özelliğinin uygun şekilde sağlanması sonradan yapılacak olan analizin geçerliliği bakımından da önemlidir. Buradaki asıl amaç, sonucu etkileyebilecek gönüllü özelliklerinin tedavi grupları arasında uygun şekilde dağılmasını sağlayarak yanlılık oluşmasının önlenmesidir. Bu şekilde, sonuçla ilgili farkların iki grup arasındaki sistematik farklardan değil tedaviden kaynaklandığını açıklamak mümkün olacaktır.³

İki tedavi grubundan birine basit randomizasyon yapılması tedavi ataması için yazı-tura atmaya eşdeğerdir; yazının A Tedavisine atanmayı, yazının B Tedavisine atanmayı temsil ettiği düşünülebilir. Bu tip bir sistem sayesinde her bir tedavinin gönüllülerin yaklaşık yarısına uygulanması beklenebilir ve atamanın rastgele olmasından ötürü, tedavi gruplarının büyük ölçüde benzer olması sağlanabilir. Böyle bir atama yaklaşımının rastgele olma özelliği çok büyük çalışmalarda dahi iki grupta tedavi alan gönüllü sayısının çok dengesiz olmasına yol açabilir. Grup büyüklüklerinin dengesiz olması küçük çalışmalarda önemli bir sorun teşkil eder. Grupların özellikler bakımından da dengesiz olma olasılığı artar ve bu durumun tedavi sonucunu etkilemesi mümkündür. Teknik olarak, grup büyüklüklerindeki önemli farklar tedavi etkisine ilişkin fark tahminlerinin kesinliğini azaltacak ve tedavinin olabileceğinden daha az etkili olmasına yol açacaktır. Etkililiğin azalması çalışmayı gerçekleştirmenin maliyetini yükselteceği için (çalışmanın büyüklüğünü gereksiz şekilde arttırarak), şirketler her zaman etkililiği arttırmayı tercih etmektedir. Tedavi gruplarındaki dengesizliğin önlenmesi için yaygın şekilde kullanılan yöntemlerden biri, blok randomizasyon yaklaşımıdır.

Blok randomizasyon farklı tedavilere atanan gönüllülerde hiçbir zaman önemli bir dengesizlik olmamasını garanti eder. Belirlenen gönüllü sayısının her bloğu için her bir tedaviye eşit sayıda gönüllü atanmasını sağlayan rastgele bir liste hazırlanır. Böylece, tipik bir dördütlü blok boyutu gönüllü seçimi için altı sıralama sunacaktır. A Tedavisine veya B Tedavisine randomizasyon yapıldığında, altı olasılık şu şekilde olur: AABB ABAB ABBA BAAB BABA BBAA. Sıradaki dört gönüllüyü içeren her ardışık blok için bu bloklardan biri rastgele olarak seçilir ve ardından, bloklar ardı ardına rastgele seçilerek istenen örneklem büyüklüğüne kadar devam edilir. Bloklu randomizasyon kullanıldığında araştırmacının blok boyutundan haberdar olmaması önemlidir çünkü böylece özellikle her bloğun sonunda tedavi atamasına ilişkin bir "tahmin" yapılması önlenmiş olur. Bu tip planlarda körlemenin ortadan kalkması olasılığını daha da azaltmak için randomize bir blok büyüklüğü (örneğin her blokta 4 ila 8) kullanılır. Basit randomizasyon veya blok randomizasyon kullandığı halde prognostik özellikler bakımından önemli bir dengesizlik oluşması mümkündür.

Katmanlı randomizasyon yöntemi tedavi grupları arasında daha iyi bir denge elde edilmesini sağlar. Gönüllüler yine bloklar halinde atanır; ancak, bloklar çalışmaya konu olan hastalık için belirli bir önem doğrultusunda gruplanmıştır. Her prognostik alt grup için ayrı randomizasyon listeleri hazırlanır. Örneğin tedaviye yanıt için hasta yaşının önemli bir prognostik faktör olduğunu varsayalım; bu durumda, gönüllülerin iki veya daha fazla yaş grubunda sınıflandırılması uygun olabilir (60 yaş altı grup ile 60 yaş ve üzeri grup). Bir katmanlı gruplama etkenine ilişkin sınıflar genellikle düzeyler olarak adlandırılır. Ayrı randomizasyon listelerinin sayısı hızla artabildiği halde, gruplama iki veya üç düzeye genişletilebilir. Çok merkezli çalışmalarda, merkezlerden biri hemen her zaman bir

gruplama düzeyi olarak kullanılmalıdır. Uygulama açısından, genellikle iki düzeyden fazlası pek beklenmeyen bir durumdur.

Elde edilen randomizasyon basit bir randomizasyon listesinden farklı olmayacağı için, katmanlı randomizasyon içeren basit bir randomizasyon listesinin kullanılmasının anlamsız olacağı dikkate alınmalıdır. Blok randomizasyon mutlaka katmanlı gruplama yapılarak kullanılmalıdır.

Gönüllülerin temel prognostik etkenler bakımından dengelenmesine yönelik seçenек bir yöntem ise en aza indirgemedir. Bu yöntemde prognostik etkenler için benzer kümeler elde edilir ancak her etken kombinasyonu için denge sağlanması söz konusu değildir. Bu yaklaşımla çok küçük çalışmalarda dahi, birçok prognostik etken açısından benzer gruplar elde edilir. Çalışma sırasında her bir tedaviye randomize edilen gönüllülerle ilgili tüm prognostik etkenler için bir değişen toplam kaydı tutulur ve sonraki gönüllüler randomize edilirken, atamanın dengesizliği en aza indirgeyeceği grubu gösteren bir plan kullanılır. Randomizasyon ve çalışma dengesi, çalışmaya alım yapılan her seferden sonra yeniden hesaplanır. Yöntem düşünüldüğü kadar karmaşık değildir ve tedavi atamasının yapılması için destekleyici şirket ile araştırmanın yürütüldüğü merkez arasında belirli bir etkileşim olmasını gerektirir. Uygulamada, bunun gerçekleştirilmesi için Etkileşimli Ses Randomizasyon Sistemleri (IVRS) kullanılır.

Randomizasyon listelerinin çalışmaya gönüllü alımı başlamadan önce merkezi olarak oluşturulması sık rastlanan bir durumdur. Araştırmacının atama yapılan tedavi grubundan ziyade yalnızca atanmış hasta numarasını bilmesi gerektiği için, merkez oluşturma yaklaşımı çalışmadaki körlemenin korunmasını sağlar. Gönüllülerin bire bir şekilde atandığı randomizasyon planları en etkili tasarımlardır; ancak, farklı bir oranın seçilmesi için sağlam nedenler de bulunabilir (ikiye bir oran kullanılarak plasebo grubuna daha az sayıda gönüllü atanması nadir görülen bir durum değildir). Atamanın eşit olmayan oranlarda yapılacağı koşullarda, yukarıda açıklanan randomizasyon yöntemlerinin tamamı eşit derecede iyi şekilde kullanılabilir.

SONLANDIRMA KURALLARI

Çalışma ilacının advers etkileri veya bireye özgü ve kişisel çeşitli nedenler, gönüllülerin çalışma haricinde bırakılmasına neden olur. Geleneksel olarak, hastanın çalışmayı kişisel etkenlerden ötürü (örneğin başka bir yere taşınmak) tamamlayamaması halinde ilgili hasta çalışmadan ayrılmış olarak sınıflandırılır; çalışmayı tamamlamama nedeni çalışmayla ilgili olaylar ise, gelişen durum çalışmadan çekilme olarak adlandırılır. Yan etki, bir ilaca karşı gelişen istenmeyen yanıt olarak tanımlanır. Nadiren olumlu bir etki olmakla birlikte, genelde olumsuzdur. Semptom (örn. baş ağrısı, bulantı) veya hastalık (karaciğer veya böbrekle ilgili sorunlar) olarak ortaya çıkabilir. Gerektiğinde kurtarma tedavisi uygulanması dahil olmak üzere bir hasta için, çalışmanın belirli bölümleri (örneğin bir dozaj grubu) için veya çalışmanın tamamı için çalışmanın sonlandırılmasını gerektiren kurallar protokolda belirtilir. Çoğu çalışmada çalışma sırasında gönüllülerin güvenliliğinin değerlendirilmesi için bir ilaç Güvenliliği İzleme Kurulu (DSMB) bulunması gerekir.

"Advers reaksiyon" ve "advers olay" terimleri sıklıkla eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Ancak bu kullanım her zaman doğru değildir. Advers olay, bir hastanın bir ilacı kullandığı dönemde görülen ve ilaçla ilgili ya da ilgisiz olması mümkün olan herhangi bir istenmeyen durum anlamına gelir. Advers olay her zaman advers ilaç reaksiyonu anlamına gelmez çünkü advers olaylar advers ilaç reaksiyonlarını kapsamakla birlikte ilaç uygulamasıyla advers olay arasında herhangi bir ilişkinin bulunmadığı veya belirlenemediği olguları da içerebilir. Advers olay örneklerinden biri hastanın belirli bir tedavi aldığı dönemde hastaya araç çarpmasıdır, advers ilaç reaksiyonu ise hastanın ilacı almasından kısa bir süre sonra ortaya çıkan anafilaksi olabilir (<http://www.mhra.gov.uk>).

Konuyla ilgili netlik sağlanması, DSMB'nin hasta güvenliğine ilişkin doğru kararlar verebilmesi bakımından son derece önemlidir.

HESAP VEREBİLİRLİK YÖNTEMLERİ

Kalite Kontrol (QC), çalışmaya ilişkin kalite gerekliliklerinin karşılanması için tüm katılımcıların gerçekleştirdiği faaliyetler ve operasyonel teknikler bütünüdür. Kalite Güvencesi (QA), QC'nin kalite gerekliliklerini karşıladığını teyit eder. QC kaynak verilerin nasıl kaydedildiğini ayrıntılı olarak açıklar ve verilerin olgu rapor formları ile çalışma veritabanına doğru şekilde girildiğini ortaya koyar. QA, bağımsız kişilerin QC'nin sağlandığını ortaya koyması ve her türlü eksikliği veya yetersizliği yanlışlık olmaksızın bildirmesi anlamına gelir. QC ve QA'nın uygun şekilde elde edilmesine yönelik önlemler çalışma tasarımı kapsamında belirtilmelidir.

KAYNAK VERİLER

Merkezde doğru hastalığın bulunduğu doğru gönüllünün doğru ilacı, doğru dozda ve doğru zamanda alması sağlanmalıdır. Doğru zamanda doğru gözlemler yapılmalı ve bunlar doğru ekipman kullanılarak doğru şekilde kaydedildikten sonra kontrol edilmelidir. Çalışma tasarımında, gönüllülerin ev günlüğü verileri veya bazı değerlendirme ölçekleri gibi kolayca kontrol edilemeyecek kaynak veriler de dikkate alınmalıdır. Kaynak verilerin elektronik olarak toplanması 21CFR Bölüm 11 dahil bilgisayar sistemine dayalı validasyon düzenlemelerine uygun olmalı ve teyit edilmelidir (<http://www.fda.gov>). Değerlendirme ölçekleri valide edilmiş olmalı ve merkezler genelinde tutarlılığın sağlanması için personelin de uygun eğitim almış olması sağlanmalıdır.

Her vizitte gerçekleştirilecek tüm çalışma yöntemleri ve değerlendirmeler mutlaka belgelenmeli ve açıklanmalıdır. Bunların hem protokol metninde hem de tablo veya şema formatında açıklanması gerekir. Proje ekibi doğru verilerin doğru şekilde toplanmasını sağlamak için çalışmanın belirtilen amaçları üzerine açık bir şekilde odaklanmalıdır. Çalışma amaçlarının ele alınması için gereken tüm bilgiler dahil edilmelidir.

Tipik olarak, çalışma amaçları hem etkililik hem de güvenilirlik değerlendirmesini içerir ve veriler bu iki konunun aynı anda ele alınmasını sağlayacak şekilde toplanmalıdır. Gerekenden fazla ve gerekli olanın ötesinde ilave bilgilerin toplanmasından kaçınılmalıdır çünkü bu fazladan bilgiler çalışma üzerinde gereksiz bir yük oluşturacaktır.

HASTA SAYILARI

Çalışma tasarımının önemli noktalarından biri, çalışmaya kaç gönüllünün dahil edileceğine ilişkin karardır. Hasta bulunabilirliğiyle ilgili lojistik sorular çalışma tasarımı bakımından önemlidir, ancak bunlar hasta sayılarının belirleyicisi olmamalıdır. Hasta sayısını belirleyen etkenler araştırma merkezlerinin sayısının yeterliliği ve çalışmaya alınması planlanan sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmesi için belirlenen çalışmaya alım süresinin uygunluğu olmalıdır.

Hasta sayılarının hesaplanması için, güç hesaplamaları olarak bilinen istatistiksel teknikler kullanılmalıdır. Bu tip hesaplamalar yapılmadan, seçenek rejimler arasında karşılaştırma yapılması amacıyla geliştirilmiş hiçbir protokol onaylanmamalıdır. İstatistiksel gücün hesaplanması için birtakım bilgiler gerekir.

1. Topluluktaki gönüllüler arasındaki doğal değişkenlik nedir? Örneğin, bir antihipertansif çalışması için, çalışmaya alım aşamasında gönüllüler arasındaki diyastolik kan basıncı değişkeni ile ilgili bir gösterge bulunması gerekecektir. Beklenen değişkeni belirlemenin en iyi yolu, benzer yapıları önceki çalışmalarda elde edilmiş verilerin incelenmesidir. Böyle bir çalışmanın bulunmaması halinde, araştırmacıyla yapılan görüşmeler üzerinden veya ilgili literatürün incelenmesiyle bir öngörü elde edilebilir.

2. Araştırmacı ve destekleyicinin tedavi grupları arasında klinik olarak anlamlı kabul edeceği asgari fark nedir? Örneğin, çalışma sonunda tedavi grupları arasında ortalama diyastolik kan basıncı bakımından görülen farkın en az 5 mmHg olması klinik açıdan anlamlı olabilir; öte yandan, daha küçük bir fark ise anlamlı olmayan fark şeklinde değerlendirilebilir. Klinik açıdan anlamlı kabul edilen asgari farkın çalışmada kullanılan tedavilerin ayrı profillerine bağlı olduğu açıktır; bu fark esasen klinik proje personeli tarafından karar verilecek bir konudur.
3. Proje ekibinin çalışmadan hatalı bir sonuç çıkaracaklarını kabul etmeye hazır oldukları risk derecesi nedir? Ortaya çıkabilecek iki temel hata aşağıdaki gibidir:
 - Sonuç tedavi gruplarının farklı olduğunu gösterirken, aslında tedavi grupları arasında fark olmayabilir (Tip I hata, konvansiyonel olarak 0,05 olarak ayarlanır ve bu tip bir hatanın oluşma olasılığı 100'de 5 ya da 20'de 1 olur);
 - Sonuç tedavi grupları arasında fark olmadığını gösterirken, aslında tedavi grupları arasında fark olabilir (Tip II hata). Tip II hata olasılığının tersi, testin gücü olarak bilinir ve tedavi grupları arasında gerçekten fark olduğunda bu farkın saptanma olasılığını ifade eder. Çoğu durumda gücün 0,8 olması yeterlidir.

İstatistik uzmanı çalışma için gereken örneklem büyüklüğünü hesaplamaya başlamadan önce, Tip I ve Tip II hata olasılıkları için kabul edilebilir sınırları belirlemelidir. İstatistik uzmanı bu noktada kullanılma olasılığı en yüksek olan analiz tipini de dikkate almalıdır; sonrasında, çalışma için gereken gönüllülerin toplam sayısı için bir öngörü belirlenmesi olası olacaktır. Örneklem büyüklüğü, kabul edilen çalışma bilgilerine bağlıdır ve dolayısıyla, yapılacak hesaplamaları mümkün kılan tüm varsayımlara dair gösterge, örneklem büyüklüğü hesaplamalarına ilişkin her türlü bildirimle eşlik etmelidir. Seçilen örneklem büyüklüğünün, tedaviler arasında en az klinik açıdan anlamlı kabul edilecek asgari fark kadar büyük bir gerçek fark bulunduğunun belirli bir olasılık temelinde saptanması amacıyla seçilmiş olduğunu belirten bir açıklama sunulmalıdır. Çalışmadan ayrılan veya çekilen gönüllüler için telafi sağlanması amacıyla çalışmaya alınan hasta sayısının artırılması yaygın rastlanan bir durumdur. Çalışmadan olası ayrılma oranına ilişkin göstergeyi elde etmenin en iyi yolu önceki benzer çalışmalardan hareketle yola çıkmaktır.

Bir çalışmanın yetersiz sayıda hastayla yürütülmesi, elde edilen sonucun nihai sonuç olmamasına yol açabilir. Nihai olmayan bir sonuç elde edilmesinin getirdiği tehlike, bazen sonucun yanlış yorumlanarak tedavi gruplarının gerçekten eşdeğer olarak değerlendirilmesidir. Bu nedenle, örneklem büyüklüğü hesaplamalarının uygun şekilde yapılması hatalı sonuçlardan kaçınılması bakımından özellikle eşdeğerlik çalışmaları için önemlidir.

ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ VE SONLANIM NOKTALARI

İstatistik uzmanı, çalışma verilerinin hangi yöntemlerle analiz edileceğini tasarım aşamasında mutlaka belgelemelidir. Böylece, analiz sırasında verileri bir seri teste tabi tutarak anlamlı bir sonuç için veri arama veya veri bulma dürtüsü ortadan kalkmış olur. Bu durum ayrıca çalışma tasarımı aşamasında herkesin dikkatinin çalışma amaçları bakımından başlıca sonlanım noktalarının neler olduğu konusuna çekilmesine yardımcı olur ve gereksiz verilerin toplanmasından da kaçınmayı sağlar.

PİLOT ÇALIŞMALAR

Proje ekibi, çalışma tasarımının başlıca bazı elemanları bakımından nasıl ilerlenmesi gerektiği konusunda emin olmayabilir. Bu durumun ortaya çıkma olasılığının en yüksek olduğu zaman, klinik geliştirme sürecinin erken dönemleri ve özellikle çalışmada değerlendirilen bileşimin yeni bir bileşik olduğu durumlardır. Büyük ve maliyetli bir hatayla karşılaşmamak için öncelikle pilot bir çalışmanın yapılması uygun olabilir.

SONUÇLAR

Klinik araştırmalarda yer alan herkes, çalışmanın iyi bir şekilde tasarlanmasını sağlama konusunda büyük bir sorumluluk altındadır. Bunu sağlamanın tek yolu çok disiplinli bir yaklaşımla hareket edilmesi ve temel birimlerin tamamının başlangıçtan itibaren sürece dahil edilmesidir. İyi bir klinik çalışma tasarımı yalnızca araştırmada elde edilen bilgilerin kalitesini arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda bu bilgilerin daha etkin ve daha optimal kaynak kullanımıyla elde edilmesini de sağlayacaktır.

KONUyla İLGİLİ DİğER KAYNAKLAR

The Textbook of Pharmaceutical Medicine. Ed John P Griffin, John O'Grady. BMJ Books, London 2002. ISBN 0 7279 1523 1.

KONUyla İLGİLİ WEBSİTELERİ

Avrupa İlaç Kurumu www.emea.eu.int

FDA İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi www.fda.gov/cder

FDA Biyolojikler Değerlendirme ve Araştırma Merkezi www.fda.gov/cber

İlaç ve Sağlık Bakım rnleri Düzenleme Kurumu www.mhra.gov.uk

Ulusal Klinik Mükemmellik Enstitüsü www.nice.org.uk

KAYNAKLAR

Richens A. Proof of efficacy trials: cross-over versus parallel-group. *Epilepsy Res.* 2001 May; **45**(1-3): 43–7.

Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis.* 1979; **32**(1-2): 51–63.

Roberts C, Torgerson D. Understanding controlled trials. Randomisation methods in controlled trials. *BMJ* 1998; **317**: 1301–1310.

A	Kaynak Veriler, 9.7
Advers Olay, 9.6	Kohort Çalışması, 9.4
Advers Olayları, 9.3	Körleme, 9.5
Advers Reaksiyon, 9.6	Körleme, 9.4
Aktif İlaç, 9.4	Ö
B	Örneklem Büyüklüğü, 9.8
Basit Randomizasyon, 9.5	P
Birincil Sonlanım Noktası, 9.2	Paralel Gruplu, 9.3
Blok Randomizasyon, 9.5	Paralel Gruplu Tasarım, 9.2
Ç	Pilot Çalışmalar, 9.8
Çalışma Tasarımı, 9.1	Plasebo, 9.2, 9.4, 9.6
Çapraz Geçişli Tasarım, 9.2	Protokol, 9.1, 9.2, 9.3, 9.7
Çift Kör, 9.4	R
Çok Merkezli Çalışmalar, 9.5	Randomizasyon, 9.5
E	Referans, 9.4
Etkileşimli Ses Randomizasyon Sistemleri (IVRS), 9.6	S
Etkililik ve Güvenlilik Çalışmaları, 9.3	Sonlandırma Kuralları, 9.6
H	T
Hasta Sayıları, 9.7	Tip I Hata, 9.8
Hesap Verebilirlik, 9.7	Tip II Hata, 9.8
İ	U
İlaç Geliştirme, 9.1	Uluslararası Uyum Konferansı, 9.1
İyi Klinik Uygulamalar, 9.1	Y
K	Yanlılık, 9.4, 9.5
Kalite Güvencesi, 9.7	
Katmanlı Randomizasyon, 9.5	

10 Araştırmacının Seçimi

Jacqueline Karmel

*Klinik Operasyonlar M¼d¼r Yardımcısı, Avrupa,
Millennium Pharmaceuticals Ltd, Londra, BK
ve*

Roy Shentall

*Kıdemli Veri Yöneticisi, Lancashire Eğitim
Hastaneleri NHS Vakfı, Blackpool Victoria
Hastanesi, Blackpool, BK*

ARAŞTIRMACILARIN İŞE ALIMI

S¼rekli gelişim halinde olan ilaç geliştirme alanında kalitenin, kapsamın ve klinik araştırmaların iyileştirilmesi amacıyla hem idari hem de ticari alanda ilerlemeler kaydedilmiştir. Bunlardan en dikkat çekenini, 2001/20/EC* sayılı Avrupa Klinik Araştırma Direktifi'nde (EUCTD) gör¼lmektedir.¹ Ancak klinik araştırmalarda neredeyse tüm verileri araştırmacının ve ekibinin ürettiği yadsınamaz bir gerçektir. Bu nedenle, bir yandan hastaların ve hasta olmayan gön¼ll¼lerin haklarını korurken bir yandan da yüksek kaliteli ve doğru veriler elde etme yük¼ml¼l¼ę¼ de bu kişilere d¼řmektedir. Bu önemli rol için doğru araştırmacının ve ekibin seçilmesi zorludur.

İlaç sektörünün yür¼tt¼ę¼ klinik araştırmalarda, 1987 yılında destekleyiciye ya da görevlendirilen sözleşmeli araştırma kuruluşuna yüklenen sorumluluklardan biri "yalnızca ilacın araştırılması için uygun uzmanlığın gerektirdiği eğitim ve deneyime sahip araştırmacıların seçilmesi" şeklindedir.² Akademik ya da araştırmacı tarafından yür¼t¼len girişimsel araştırmaların da en azından Avrupa'da benzer standartlara tabi olması gerektiği söylenebilir.

Belirleme ve seçim sürecine geçmeden önce, kullanılan stratejinin istenen sonuçları verebilmesi için öncelikle klinik araştırmacıların sorumluluklarını, yük¼ml¼lüklerini ve gerekliliklerini ele almak faydalı olacaktır.

ARAŞTIRMACININ GÖREVLERİ

Helsinki Bildirgesi ve deęişiklikleri³, tıbbi araştırmalarda gön¼ll¼lerin korunmasına yönelik çerçeveyi oluşturur.

**Ceviri Editörünün Notu: 16 Nisan 2014 tarihli 536/2014 düzenlemesi ile değiştirilmiştir.*

Bu temel prensipler EUCTD¹, ulusal düzenlemeler (yukarıda adı geçen ABD Federal Mevzuatları gibi), Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) İyi Klinik Uygulamaları (GCP) Konu E6 (Tablo 1) gibi pek çok uygulama esasına dahil edilmiştir.⁴ EUCTD kapsamındaki diğer tedbirler reşit olmayan kişilerin, kısıtlı hastaların ya da bilgilendirilmiş olur veremeyen hastaların korunmasına odaklanır. Mevzuatlar ve uygulama esasları, araştırmacının çalışmayı yür¼tme şeklini doğrudan etkilemekte, araştırmacıya belirtilen sınırlamaları bilme, anlama ve uygulama sorumluluğunu yüklemektedir.

Avrupa'da araştırmacıların klinik araştırmaları EUCTD ve İyi Klinik Uygulamaları kapsamında gerçekleştirmeleri artık yasal bir gerekliliktir.

Araştırmacının çalışmanın başlangıcında, kendisine destekleyici tarafından verilen özet dokümanlarda açıklanan araştırma tıbbi ürününü yakından tanınması gerekmektedir. Bilgilendirme işlemi genellikle gizli bir Araştırmacı Broşürü yoluyla yapılır. Bu broşürde hem klinik öncesi veriler hem de o tarihe kadar elde edilen klinik veriler bulunmaktadır.

Araştırmacının diğer çalışmalarını da dikkate alarak araştırmayı tamamlayacak zamana, yeterli ekibe ve araştırma boyunca kullanımına açık olacak tesislere (laboratuvarlar dahil) sahip olup olmadığını değerlendirmesi, araştırmaya alınan gönüllü ya da tesislerin mevcut çalışmadan başka yöne kaymamasını sağlaması gerekmektedir. Veri koruma kanunlarının geçerli olduğu durumlarda, önerilen dahil olma kriterlerini karşılayacak hasta sayısına yönelik retrospektif veriler destekleyici yerine araştırmacı tarafından incelenmelidir. Bu sürecin amacı, araştırmaya yeterli sayıda gönüllünün dahil olmasını sağlamaktır. Bir merkeze alınan ilk hastalar, araştırmacı ve çalışma ekibi için öğrenim eğrisinin başlangıcı olacağından, çok merkezli araştırmalarda birkaç merkezdeki hasta sayısının çok az olması kalite verilerinin yetersiz olmasına neden olabilir. Ayrıca tüm araştırma merkezlerinin hazırlanması ve yönetilmesi için gerekli olan insan gücü de çok yüksektir. Çok az hastanın dahil olduğu araştırmalardan alınan veriler, sonuç ve çıkarım açısından hiçbir bilimsel değer taşımayabilir. EUCTD'ye göre yayım politikası çalışma başlamadan önce belirlenmeli ve çalışma protokolüne dahil edilmelidir.

Araştırmacı, çalışmayı yürütme yetkinliğini kanıtlamak için destekleyiciye ve gerekli olduğu durumlarda ilgili kurumlara güncel özgeçmişini ve referanslarını temin etmelidir. Ayrıca araştırma prosedürlerini kabul etmeli, destekleyicinin hazırladığı yazılı protokolü imzalamalı, protokolü ve ilgili GCP kılavuzunu okuduğunu, anladığını ve bunlara uygun hareket edeceğini yazılı bir şekilde onaylamalıdır. İyi klinik araştırma uygulamalarının gerekliliklerinden biri de araştırmacının, verilerin destekleyici ya da görevlendirdiği kişi/kuruluş tarafından izlemeye tabi tutulmasını kabul etmesidir. Bu izlemede çalışma özelliklerinin incelenmesinin yanı sıra destekleyici ve araştırmacı arasında bir iletişim de kurulmuş olur.

Araştırmacıların, diğer tüm kalite disiplinlerinde olduğu gibi kalite güvence prosedürlerine de uyması gerekmektedir.

Yerel hastane yönetimi de dahil olmak üzere ilgili tüm kuruluşlara, Kurumsal İnceleme Kuruluna (IRB) ya da Bağımsız Etik Kurullara (IEC) bildirim ya da uygulama belgelerini gerektiğinde destekleyiciyle ortak bir şekilde sunmalıdır.

Araştırmaya ya da hasta yönetimi unsurlarına dahil olan tüm ekip üyeleri, çalışma hakkında bilgilendirilmelidir. Araştırmanın kurum içinde kabul edilebilir olması sağlanmalıdır.

ICH GCP Kılavuzu bölüm 4.8 ya da daha önce bahsedilen EUCTD'de tanımlanan ilkeler gereği, araştırmaya dahil edilmeden önce araştırma gönüllülerinden Bilgilendirilmiş Olur alınması gerekmektedir. Katılım konusunda bilgiye dayalı bir karar verilebilmesi için hastaya (ya da belirli durumlarda yasal olarak kabul edilebilir temsilcisine) alışmaya katılımın olası riskleri ya da yararları konusunda bilgi verilmelidir.

Tıbbi araştırma ürünlerinin ya da materyallerinin teslim alınma işlemlerinin sorumlu kişi tarafından (eczacı gibi) doğrulanması ve belgelenmesi için bir prosedür hazırlanmalıdır. Araştırma ürünleri güvenli ve uygun bir şekilde işlenmeli ve depolanmalı, protokole uygun bir şekilde yalnızca araştırma gönüllülerine dağıtılmalıdır. Kullanılmayan tüm ürünler destekleyiciye iade edilmeli ya da uygun imha sertifikalarıyla imha edilmelidir. Araştırmanın sonunda teslim kayıtlarının kullanım ve iade ya da imha stoklarıyla eşleşmesi gerekmektedir. Her türlü tutarsızlık açıklanmalıdır. Bu önlemler, ruhsatsız ya da bilinmeyen toksisitelere sahip ilaçların yalnızca araştırma kapsamındaki hastalar tarafından, protokolde belirtilen şekilde alınmasını sağlama amacı taşır.

Tablo 1. ICH E6 İyi Klinik Uygulamaları Bölüm 4 altında belirtilen Araştırmacı Sorumluluklarının özeti:

4.1 Araştırmacının Nitelikleri ve Sözleşmeler	- Mümkün olduğunca teknikten uzak bir dil kullanılması
- Öğrenim, eğitim ve deneyim	- Soru sorulabilecek zaman tanınması ve tatmin edici yanıtlar verilmesi
- Araştırılan alan konusunda bilgili olma	- Yazılı bilgilendirilmiş olur formlarının gönüllü ya da temsilcisi tarafından imzalanmasının sağlanması
- İlgili GCP'ye uyum	- Özel durumlarda tarafsız bir tanığın bulunmasının sağlanması
- Veri izlemesini kabul etme	- Adı geçen kılavuzun 4.8.10 maddesinde sıralanan konuların yazılı ve sözlü iletişime dahil edilmesi
- Nitelikli çalışma ekibinin görevlendirilmesi	- İmzalı olur formunun kopyasının gönüllüye verilmesi
4.2 Yeterli Kaynaklar	- Temsilci imzası gereken gönüllülerin mümkün olduğunca bilgilendirilmesi
- Kanıtlanabilir dahil etme kayıtları	- Hem terapötik hem de terapötik olmayan araştırmalarda, bilgilendirilmiş olur alınması
- Yeterli zaman	- Acil durumlarda araştırmaya dahil etme kriterlerine uyumun sağlanması
- Yeterli çalışan ve tesisler	4.9 Kayıtlar ve Raporlar
- Çalışanların klinik araştırmaya yönelik eğitimleri	- Raporlanan verilerin doğru, eksiksiz, okunabilir ve zamanında iletilmiş olmasının sağlanması
4.3 Araştırma Gönüllülerinin Tıbbi Bakımı	- Verilerin kaynak belgelerle tutarlı olmasının sağlanması, aksi durumlarda açıklama sunulması
- Araştırmaya ilişkin tıbbi kararların tıbbi yetkinliğe sahip kişiler tarafından alınması	- Verilerdeki değişikliklerin imzalanması, paraflanması ve gerekliyse açıklanması
- Yeterli tıbbi bakımın sağlanması	- Araştırma belgelerinin ilgili mevzuatlara uygun bir şekilde saklanması
- Gönüllünün katılımı konusunda tıbbi bakımından sorumlu kişi tarafından bilgilendirilmesi	- Temel belgelerin ilacın onaylanmasından ya da pazardan çekilmesinden sonra en az 2 yıl saklanması
- Mümkün olduğu durumlarda gönüllünün araştırmadan çekilme gerekçesi	4.10 İlerleme Raporları
4.4 IRB/IEC ile İletişim	- Araştırma durumunun IRB/IEC'ye en az yıllık olarak bildirilmesi
- Araştırma protokolü, olur formları ve diğer materyaller için yazılı onayın alınması	- Destekleyiciye ve IRB/IEC'ye araştırmada yapılan önemli değişikliklere ilişkin rapor sunulması
- Araştırmacı Broşürünün hükümleri	- Destekleyiciye ve IRB/IEC'ye gönüllülere ilişkin riskin artması durumunda rapor sunulması
- Geçerli araştırma güncellemelerinin sunumu	4.11 Güvenlilik Raporları
4.5 Protokole Uyum	- Aksı belirtilmediği takdirde ciddi advers olayların hemen bildirilmesi
- Protokole uygun hareket edileceğinin imzayla onaylanması	- İlgili idari gerekliliklere ve IRB/IEC gerekliliklerine uygun hareket edilmesi
- Protokole ilişkin değişikliklerde uzlaşma aranması ve bunun belgelenmesi	- Advers olayların ve laboratuvar anomalilerinin bildirimleri konusunda protokole uygun hareket edilmesi
- Belge sapmaları	- Bildirilen ölümlerde talep edilen ek bilgilerin temin edilmesi
- Doğrudan tehlikelerin ortadan kaldırılması adına protokole gerçekleşen sapmaların bildirilmesi	4.12 Araştırmanın Erken Sonlandırılması ya da Durdurulması
4.6 Araştırma Ürünleri	- Durumun destekleyiciye, IRB/IEC'ye ve gönüllülere bildirilmesi
- Ürün muhasebesi sorumluluğu	- Gönüllüler için yeterli tedavi ve takibin sağlanması
- Sorumluluk görevlerinin uygun kişilere verilmesi	4.13 Araştırmacının Sonuç Raporu
- Araştırma ürününe ait tüm kayıtların saklanması	- Sonuç özetlerinin IRB/IEC'ye ve düzenleyici kurumlara bildirilmesi
- Destekleyici belirlemeleri ve geçerli mevzuatlar çerçevesinde depolama	
- Yalnızca onaylı araştırma protokolüne uygun şekilde kullanımın sağlanması	
- Hasta Uyuncu	
4.7 Randomizasyon Prosedürleri ve Körlemenin Kaldırılması	
- Araştırmada körlemenin araştırma protokolüne uygun yapılması	
- Körlemenin erken kaldırıldığı durumların belgelenmesi ve açıklanması	
4.8 Araştırma Gönüllülerinin Bilgilendirilmiş Gönüllü Oluru	
- Mevzuatlara, GCP'ye Helsinki Bildirgesi'ne ve IRB/IEC'ye uyum	
- Hastalara ilgili ve onaylı yeni bilgilerin iletilmesi	
- Hastaların katılım/devam etme kararlarını etki altında kalmadan vermesinin sağlanması	
- Yasal hakların korunmasının sağlanması	
- Araştırmanın ilgili tüm yönleri hakkında bilgilendirme yapılması	

Araştırmacı tüm verileri, geçerli düzenlemelere ve destekleyicinin protokolüne uygun bir şekilde özenle toplamalı, kaydetmeli ve raporlamalıdır. Çalışma ilacının körleme prosedürlerini ve belgelerini titiz bir şekilde yönetmelidir. Ayrıca tedavi kodunun yalnızca protokole uygun bir şekilde kırılmasını, destekleyiciye danışılmasını ya da en azından işlem tamamlandıktan sonra destekleyicinin bilgilendirilmesini sağlamalıdır. Klinik araştırmalarda araştırmacılar önyargıya yatkındır. Bu nedenle, çift kör çalışmalarda tedavi rejimlerini bilmemeleri gerekmektedir. Ancak hasta güvenliğine yönelik yüksek standartlar çerçevesinde, hastanın tedavisini tehlikeye atmamak amacıyla kodun kırılması gerekebilir.

Ciddi advers olaylar gerçekleştiğinde destekleyiciye, gerekli olduğu durumlarda etik inceleme kuruluna (IRB/IEC) ve ilgili otoritelere belgelerle birlikte bildirim yapılmalı, gönüllülerin korunması için uygun önlemler alınmalıdır.

Advers olayların meydana gelmesiyle hem etik açıdan hem de düzenlemeler açısından risk-yarar dengesi bozulabilir ve çalışmayı yürütmek için geçerli olan iddiaları çürütebilir.

Gerekli olduğunda tüm veriler doğrulama, yoklama ya da denetim amacıyla destekleyicinin, izleyicinin ve ilgili otoritelerin erişimine açık olmalıdır. Verilerin ve prosedürlerin dışarıdan yapılacak incelemeler karşısında dayanıklı olması gerekir. Öte yandan, hastaların gizlilik haklarının korunabilmesi için EU 95/46/EC sayılı Veri Koruma Direktifi gibi geçerli mevzuatlara da uyum sağlanması gereklidir.

Bildirimlerin yapılmasından önce araştırmacı, hastanın kimliğinin kodlanmasını sağlamalı, imza ya da farklı bir yöntem kullanarak verilerin (Olgu Kayıt Formu [CRF] gibi) doğruluğunu ve kalitesini teyit etmelidir. Araştırmacı ile Nihai Araştırma Raporu üzerinde anlaşmaya varılmalı ve imzası alınmalıdır. Birden fazla araştırma merkezinin olduğu durumlarda, protokolde de kabul edildiği takdirde, sorumlu araştırmacının imzası yeterli olmaktadır. Araştırmacının başlangıçta Nihai Raporu kabul etmediği durumlarda değişiklikler üzerinde anlaşılması ya da muhalefet şerhi konması için görüşmeler yapılmalıdır.

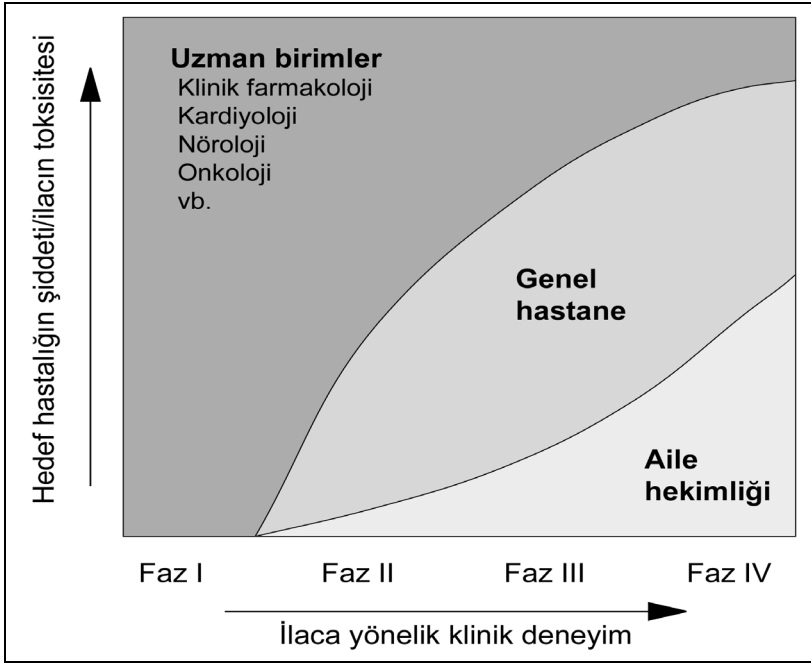
Araştırmacıların sorumluluklarının yasal sonuçları olabileceğinden, klinik araştırmalarda yer almak istemeyen nitelikli doktorlar olacaktır. Ancak bu görevi üstlenmek isteyen araştırmacıların seçilmesi, ortaya çıkarılan verilerin kalitesini, zamanını ve kabul edilebilirliğini etkileyebilir. Tek merkezli bir çalışmada yetersiz veri alınması büyük bir başarısızlıktır. Bununla birlikte, büyük ve çok merkezli araştırmalarda tek bir merkezin verilerinin değerlendirilmesi ya da çıkarılmasının gerekmesi, çalışmanın genel değerini düşürecektir. Seçim (ve izlem) yöntemleri, oluşturulan verilerin yanlış, eksik, şüpheli ya da bazı durumlarda görüldüğü üzere sahte olması riskini azaltmak için oluşturulmuştur.

Gönüllü alım oranının az olması ya da hatalı öngörüler, araştırma süresinin istenmeyecek şekilde uzatılmasına neden olabilir. Bir araştırmada araştırmacının yeterli deneyime sahip olmaması hastaların güvenliliğine ve veri kalitesine zarar verebilir. Bu durum aynı zamanda araştırmanın başlatılması için gerekli olan düzenleyici kurum onaylarının alınmasını engelleyebilir ya da araştırmanın diğer ülkelerin düzenleyici kurumları tarafından kabul edilmemesine neden olabilir.

ARAŞTIRMACI ARAYIŞI

Uygun araştırmacı seçiminde yanıtlanması gereken öncelikli sorulardan biri araştırmanın fazı, hedef hastalığı ya da ilaç gelişiminin ilgili aşamasında çalışma tasarımında belirtilen ilacın türü açısından hangi tür araştırmacının en uygun seçim olacağıdır.

Şiddetli klinik hastalıklarda potansiyel ya da kanıtlanabilir toksisitelere sahip yeni bir ilaç için (kanser kemoterapisine yönelik yeni bir ajan gibi) hastalar üzerinde yapılacak çalışmaların bu alanda uzman merkezlerde yürütülmesi gerekmektedir. Öte yandan karmaşık olmayan bir kardiyovasküler hastalığa yönelik, o güne dek iyi tolere edilmiş bir ilacın Faz III çalışmaları için en uygun yer aile hekimlikleri olabilir.* Bu durum **Şekil 1**'de bir şemayla açıklanmıştır.



Şekil 1: Doğru uzmanlığın ya da kliniğin seçilmesi.

Hastalığın insidansı, seçenekleri etkileyebilir. Bir ülkede prospektif klinik araştırmayı protokolün gerektirdiği hasta sayısı ile gerçekleştirebilmek için klinik listelerinde yeterli hastaya sahip olan bir ya da iki merkez bulunabilir. Benzer şekilde, birinci basamak tedaviye ilişkin yönetim stratejisi yaygın hastalıklarda yalnızca karmaşık vakaların hastane danışmanına yönlendirilmesini gerektirebilir.

**Çeviri Editörünün Notu:* Bizim mevzuatımıza uygun değildir.

İlgili uzmanlık ya da klinik seçileceği zaman bir araştırmacı listesi hazırlanmalıdır. Gerekli olacak merkez sayısı genellikle çalışmanın tasarım aşamasında belirlenmektedir. Potansiyel araştırmacı listesinin hazırlanmasına yardımcı olabilecek pek çok kaynak bulunur. Tüm ilaç şirketleri, klinik araştırma kurumları ya da akademik destekleyici araştırma ofisleri; mevcut ya da eski çalışmalarındaki araştırmacıların yanı sıra izleme, veri yönetimi ve istatistik ekibi deneyimlerine yönelik büyük bir bilgi birikimine sahiptir. Şirketlerin satış ve pazarlama departmanları genellikle potansiyel araştırmacılar konusunda geniş bilgiye sahiptir. Yine de uygun bir araştırmacının niteliklerine yönelik görüşlerin değişebileceği unutulmamalıdır.

Devlet ya da bağış kurumları tarafından desteklenen akademik araştırmalarda hasta alınmasına açık olan araştırmalara yönelik bildirimler ya da duyurular web sitesi üzerinden gerçekleştirilir ve potansiyel araştırmacıların kayıt için başvurmaları istenir (www.ncrn.org gibi). Bununla birlikte, merkez seçme sorumluluğu destekleyiciye aittir ve bu durum, ilaç sektörü tarafından desteklenen araştırmalara kıyasla girişimsel araştırmalarda çok daha zordur.

Diğer uzmanlık alanlarında çalışma görevlisi olan kişilerle görüşmek, umut vadeden adaylar bulunmasını sağlayabilir.

Pek çok ülkede kullanılan tıp rehberleri sağlık hizmeti alanında çalışan kişilerin uzmanlıkları, buldukları yerler ve kişisel ilgi alanları hakkında bilgi sağlar. Bu konuyla ilgili özel yıllıklar ve rehberler derlenmiştir (Birleşik Krallık Tıp Rehberi⁵ gibi). Bu kaynaklara internette arama yaparak ve internet ortamında üyelik oluşturularak erişim sağlanabilir (www.specialistinfo.com gibi). Özellikle de protokole önemli oranda katkıda bulunulması gerektiğinde, hedef hastalığa yönelik yayınlar kilit araştırmacı seçimleri için

yararlı bir kaynak olabilir. PubMed üzerinden erişim sağlanan MEDLINE gibi ulusal tıbbi veritabanları (www.ncbi.nlm.nih.gov/), herhangi bir hastalığa yönelik makale yazarlarının bilgilerini saniyeler içinde sunabilir. Bu kaynaklar ticari olarak mevcuttur ve tek bir ülkeye de sınırlı olabilir. İyi araştırma stratejileri sayesinde büyük oranda bilgiye minimum maliyetle ulaşılabilir.

Ticari olarak mevcut farklı veritabanları da (Klinik Araştırmacılar Rehberi, www.clinicalinvestigators.com) konum gibi seçeneklere göre farklı alanlar da deneyimli klinik araştırma uzmanlarının isimlerini sunabilir.

Hedef hastalık topluluklarının üye listeleri, hedef hastalığa yönelik konferanslardaki konuşmacılar ya da temsilciler de listenin gelişmesini sağlar. Dergilerin editör kurulları (genellikle sayıları kapaklarının iç kısımlarında belirtilir), belirli bir uzmanlık ya da hastalık alanında lider görülen kişilerin kimler olduğunu gösterebilir. Tıbbi ekipman tedarikçileriye belirli araştırma tekniklerinin nerede bulunduğuna ilişkin bilgi sağlayabilir. Potansiyel araştırmacılarla iletişime geçilerek kiminle çalışılabileceği konusunda öneriler alınabilir ve bu sayede iletişim ağı genişletilebilir.

Bilgi sahibi bir kişi, aynı zamanda kiminle çalışılmaması gerektiğine yönelik de bilgi verebilir.

Faz I çalışmaların dışarıdan yürütülmesinin kararlaştırıldığı durumlarda, üniversite okul ve hastanelerinden faydalanılabilir. Bu kurumların klinik farmakoloji departmanı ya da ilaçla ilgili uzmanlık alanı kapsamında gönüllü çalışmaları yürüten bir ya da birden fazla birimi bulunmaktadır (dermatoloji, kardiyoloji, nöroloji ve cerrahi dahil ancak bunlarla sınırlı olmayacak şekilde). Bağlı kuruluş ya da bağımsız şirket olarak kurulan bu birimler, özellikle erken dönem Faz I çalışmaları gerçekleştirmektedir ve klinik araştırma yürütmeye atanmış bir ekipleri bulunur. Araştırmacılar genellikle akademik farmakoloji araştırmalarının ön saflarında bulunurlar ve ilaç gelişimi sürecine yönelik bilgiye dayalı görüşler sağlar. Bu kurumsal ortamın özelliklerinden biri de merkezde acil durum tesisleri dahil pek çok uzmanlık alanının olmasıdır. Yeni bir ilacın insanlarda ilk kez denendiği araştırmalarda acil durum tesisleri gerekli bir önlemdir.

Faz I çalışmalarda kullanılabilen diğer ticari tesisler genellikle büyük hastanelerin yakınına kurulmuştur. Tesislere yönelik ayrıntılı bilgiler veren rehberlerden (üyelik ilkesiyle çalışan Technomark'ın Klinik Araştırma Kurumları Listesi⁶, www.technomark.com), sektöre özel web sitelerinden (www.pharmafile.com gibi), ticaret dergilerinden ve danışmanlık sağlayan diğer kaynaklardan bu tesislere ulaşılabilir.

KİMİ SEÇMELİ?

Araştırmacı seçimi sürecinin ikinci aşaması, arayış sırasında oluşturulan potansiyel araştırmacı listesini değerlendirmektir. Potansiyel araştırmacının dosyasına nitelikler, uygun olduğu durumlarda yayınları, çeşitli topluluklara üyelikleri ve uzmanlık alanı dahil olmak üzere mümkün olduğunca bilgi eklenmelidir. İnceleme aşamasının bir parçası olarak araştırmacının klinik araştırmalardan men edilip edilmediği, herhangi bir hileli uygulamadan suçlu bulunup bulunmadığı ya da tıbbi uygulama lisansının idari kurumlar tarafından iptal edilip edilmediğini araştırmak akıllıca olacaktır. FDA tarafından uygunsuz olduğu belirtilen araştırmacılar tarafından elde edilen veriler başvuru paketinin bir parçası olarak kullanılamaz, dolayısıyla araştırmacının tamamını riske atar. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Amerika Birleşik Devletleri'nde uygunsuz kabul edilen araştırmacıların listesini internet ortamında yayımlamaktadır (www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/disJes_assur.htm). Öte yandan, Birleşik Krallık'ta bir araştırmacının danışman konumunda olması ya da aile hekimliğinde yönetici olması gerekmektedir.

Geçmiş bilgileri de bir araştırmacının uygunluğunu değerlendirmek için uygun bir kılavuz olabilir ancak mali önerilerde olduğu gibi, geçmiş performans gelecekteki başarıyı garanti etmez.

Destekleyici ya da izleme kurumlarında genellikle belirli araştırmacıların iyi klinik uygulamalarına uygunluk, hasta dahil etme açısından yeterlilik, çalışma kliniklerinin organizasyonu ve belgeleme, genel yaklaşılabilirlik özellikleri açısından geniş bir bilgi birikimi vardır. Bu tür bilgiler çok değerlidir ve genellikle kamuya açık değildir.

Faz I Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları, önceki müşterilerinden referanslar sunabilir. Bu kişiler araştırılarak performansları değerlendirilebilir. Bir merkez, belirli bir ilaç sınıfına yönelik testlerin gerçekleştirilmesiyle tanınıyor olabilir. Bu da kimin seçileceği konusunda önemli bir unsurdur.

İyi klinik araştırma uygulamaları çerçevesinde, araştırmacının araştırmayla yakından ilgilenmesi, klinik araştırmaya yönelik çalışmaların büyük bir kısmında çalışma arkadaşlarını görevlendirse dahi süreç konusunda bilgi sahibi olması çok önemlidir. Çalışma ekibindeki değişiklikler performansı da etkileyeceğinden, seçim sürecinde çalışma ekibinin tamamının dikkate alınması gerekmektedir.

Bilgiler toplandıca hastalık alanındaki deneyim, hasta dahil etme konusundaki başarılar, iyi klinik araştırma uygulamalarına uyum ve izleyici açısından genel çalışma kolaylığı niteliklerine göre öncelikli olarak iletişim kurulacak kişiler de ortaya çıkmaya başlar.

Bazı çalışmalarda ilaç gelişimi ve düzenlemeye yönelik konularda önerilerde bulunacak ya da gelecek sonuçları sunacak baş araştırmacıların bulunması önemli olabilir. Baş araştırmacı konumunda olabilecek kişi net bir şekilde belirlenmişe ve diğer açılardan da tatmin ediciyse, bu araştırmacıyla başkalarından önce iletişime geçerek listedeki diğer isimler konusunda önerilerini almak akıllıca bir yaklaşım olacaktır.

İLK İLETİŞİM

Eskiden potansiyel bir araştırmacıyla iletişim kurmanın en iyi yolu, bu kişinin çalışmayla ilgilenip ilgilenmediğini öğrenmek amacıyla mektup yazmaktı. Günümüzde elektronik postanın (e-posta) basitliği, hem arayışta bulunan kişi hem de araştırmacı açısından harcanan zamanı ve emeği önemli ölçüde azaltmıştır. Uygun gizlilik teminatının alınmasının ardından, klinik araştırmanın düzenlenmesinden sorumlu departman ya da şirketin, ilacın gelişim aşamasının, özelliklerinin, klinik araştırmayı gerçekleştirme nedenlerinin, çalışma tasarımı'nın kısa bir özetinin, gerekli gönüllü ya da hasta sayısının, çalışmada kullanılacak diğer ilaçların ya da özel ekipmanın, çalışmanın ne zaman başlayacağına, tedavinin ne zaman sona ereceğine ve nihai rapor için planlanan süreye yönelik bilgileri de içeren bir iletişim kurulmalıdır. Araştırmacı bu bilgileri aldıktan sonra hâlen araştırmaya katılmakla ilgileniyorsa genellikle çalışma öncesi seçim ziyareti gerekli olur.

Ziyaretin memnun edici bir şekilde tamamlanmasının ardından araştırmacı broşürü, olgu kayıt formlarının taslakları gibi varolan belgeler araştırmacıya gönderilebilir ancak iletilen belgelerin bir kaydı tutulmalıdır.

Protokoller gizli ve değerlidir. Araştırmacıdan haber alınamadığı takdirde takip yapılması ve araştırmacının çalışmayı yürütmekle ilgilenmediği durumlarda belgelerin iade edilmesinin istenmesi önemlidir.

ÇALIŞMA ÖNCESİ SEÇİM ZİYARETİ

Ziyarettten önce randevunun ayrıntılarını içeren bir teyit yazısı gönderilmelidir. Uygun olduğu durumlarda, bir önceki iletişimden sonra elde edilen ilgili belgeler de yazıyla birlikte iletilmelidir. Yazıda toplantının amacı da açıklanmalıdır.

Bu ön ziyaretin amacı şunlardır:

- (i) Araştırmacının, çalışma ilacının ya da cihazının araştırma durumunu, protokolün niteliklerini ve klinik araştırmayı yürütmeye ilişkin yükümlülüklerini anlamasının ve kabul etmesinin sağlanması,
- (ii) Araştırmacının ve ekibinin yeterli niteliklere ve uygun olduğu durumlarda uzmanlığa, tesislere ve zamana sahip olduğunun, bir araştırmanın gerekliliklerini yerine getirebilecek sayıda gönüllüye erişiminin olduğunun teyit edilmesi,

(iii) Araştırmacının, klinik araştırmacı olarak üstlendiği idari sorumlulukları bilmesinin ve anlamasının sağlanması.

Araştırmacının klinik araştırmaya katılmasına yönelik şirket SOP'lerine ve idari gerekliliklere uygun hareket etmesini sağlamak amacıyla tüm yeni klinik araştırmacılar, araştırmacının katılmasından önce proje liderinin, izleyicinin ya da her ikisinin de tüm araştırmacıları bizzat ziyaret etmesi gerekmektedir.

En iyi verimi alabilmek amacıyla bu toplantıların çift yönlü bir süreç olduğu kabul edilmelidir. Araştırmacının, çalışma konusunda yeterli şekilde bilgilendirilmiş bir izleyiciden gerekli bilgileri alması gerekirken izleyicinin de araştırmacıyla ilgili bilgileri edinmesi ve kişinin uygunluğuna yönelik değerlendirmenin yapılmasını sağlaması gerekmektedir. Bu nedenle toplantıda araştırmacıya sunum yapmak yerine diyalog kurulmalıdır.

Ziyaret Öncesi Hazırlık

İzleyici, ayrıntılı toplantı gündemini (aşağıya bakınız) incelemeli ve gerekli olduğu durumlarda görüşülecek ek noktaları gündeme dahil etmelidir. Protokolün (ve mevcut olduğu durumlarda CRF'nin) tekrar okunması, ayrıntılara aşına olunmasını sağlayacaktır.

İzleyicinin, araştırmacının ilgi alanlarını görebilmesi ve toplantıyı profesyonel bir şekilde yürütebilmesi için araştırmacıya yönelik geçmiş bilgileri (literatür araştırmaları gibi) incelenmelidir. Çok merkezli çalışmalarda, çalışmanın genel durumu da dahil olacak şekilde, araştırmacıya iletilecek çalışmaya yönelik ek bilgiler net, okunabilir bir formatta hazırlanmalıdır.

Araştırmacının temin edilen bilgileri okumuş olması, araştırma merkezinde projeyi yürütmenin uygulanabilirliğini tartışacak konumda olması beklenmektedir.

Çalışma Öncesi Merkez Seçim Ziyaretine İlişkin Gündem Örneği

Aşağıdaki gündem maddeleri, ele alınacak konulara yönelik kılavuz olması amacı taşımaktadır ve toplantıyı mümkün olduğunca kapsamlı hale getirmek için hazırlanmıştır.

1. Şirketin tanıtılması.
2. Farmakolojik ve kinetik özellikler (hayvan ve insan), toksikoloji, klinik gelişim ve idari durum dahil olmak üzere çalışma ilacının tanıtılması.
3. Önerilen çalışmanın gerekçesi. araştırmacıya, ilaç gelişimi planı çerçevesinde çalışmanın genel özeti sunulabilir ve ilacın pazara sunulmasında çalışmanın etkisi açıklanabilir.
4. Protokolün görüşülmesi
 - Önerilen çalışmanın amaçları, birincil (ve ikincil) sonuç parametreleri.
 - Çalışma tasarımının genel özeti, uygun olduğu durumlarda çalışma akışına atf.
 - Seçim kriterleri, çalışmanın başlama ve sona erme tarihleri dikkate alınarak, retrospektif veriler çerçevesinde çalışmaya alınabilecek potansiyel hasta sayısının değerlendirilmesi.
 - Ciddi advers olay gibi durumlarda Raporlama Prosedürleri. Özellikle sayı, sıklık, güvenilirlik ve içeriğin uygunluğu gibi unsurların değerlendirilmesi.
 - Önerilen program. Bazı programlara uyulması mümkün değildir. En iyisini ummak yerine, düzeltici faaliyetlerin (gönüllü alım merkezlerinin sayısının artırılması ya da dahil etme süresinin uzatılması) gerçekleştirilebilmesi için engelleri mümkün olduğunca önceden kabul etmek daha yararlıdır.

Protokol görüşmelerinin mümkün olduğunca iyi bir şekilde belgelendirilmesi önemlidir. Protokolde değişiklik yapılması gerekliliğine dair protokolün bir fotokopisi üstüne notlar alınabilir.

Çalışma sırasında ya da çalışma sona erdikten sonra, protokolün oluşturulmasına ve taslak hazırlanırken yapılan değişikliklere, eklemelere ya da çıkarmalara yönelik sürecin izlenebilir olması gerekmektedir.

- Uygun olduğu durumlarda olgu kayıt formlarının ya da taslaklarının görüşülmesi.
- Araştırmacının benzer türdeki merkezlerin ve genel olarak klinik araştırmaların yürütülmesine yönelik deneyimi sorgulanmalıdır.
- Varolan tesisler ve çalışanlar: Tüm çalışma ekibinin tanıtılması ve isimlerinin belgelendirilmesi gerekmektedir.
- Görüşülen araştırmaya ayırabilecekleri zamanın değerlendirilmesi açısından araştırmacının ve ekibinin mevcut iş yükü değerlendirilmelidir.

Çalışmaya aynı popülasyondan gönüllü dahil eden diğer çalışmalar ve tatil dönemleri gibi engelleyici unsurlar göz önünde bulundurulmalıdır.

- Araştırmacının gönüllü dahil etme stratejisi (sürekli ve düzenli dahil etme ya da gönüllülerin toplu olarak dahil edilmesi) tartışılmalıdır.

Gönüllü dahil etme stratejisinin belgelendirilmesi ve mümkünse araştırmacıyla birlikte gerçekçi bir gönüllü sayısının belirlenmesi gerekmektedir. Bu sayede izleme aşamasında dahil edilen gerçek gönüllü oranı ile beklenen oran arasındaki fark belirlenebilecektir.

- Gönüllü değerlendirmelerinin yapılacağı yer.
- Uygun olduğu durumlarda ilaca yönelik depolama, dağıtım ve çalışanlar (klinik araştırma eczacısı gibi) düzenlemelerin yapılması.
- Laboratuvar ve diğer teknik tesisler, temel personelin isim ve iletişim adresleri.
- Potansiyel başlama tarihinin de görüşülebilmesi için idari durum.
- Etik kurul başvuru düzenlemeleri:

Yerel araştırma IRB/IEC ayrıntıları (adres, başkan/yapı, toplantı zamanları, gerekli belgeler ve kopya sayısı gibi), geçerli olduğu durumlarda merkezi IRB/IEC'nin dahil edilmesi ve gecikmelerin planlanan başlama tarihine olası etkileri tartışılmalıdır.

- Araştırmacının sorumlulukları
- Bilgilendirilmiş olur ve gönüllü bilgilendirme belgesinin içeriği
- Güvenliliğe ilişkin sorumluluklar
- Helsinki Bildirgesi'ne uyum
- Geçerli tüm yerel mevzuatlara uyum
- İlaç kaynaklı zararlanmalar için sigorta.
- Araştırmacı ve destekleyici arasında tazminat ve/veya sigorta düzenlemeleri.
- Mali kaynak.
- Sıklık, kaynak veri doğrulama ve yoklama işlemlerini de içerecek şekilde izleme süreçleri ve SOP'ları.
- Başlangıç toplantısının önemini açıklanması.

Faz I çalışmalarda beklenmedik olaylar karşısında izlenecek yöntemlerin, destek ve acil durum ekipmanının niteliklerinin ve yerinin belirlenmesi gerekmektedir.

Toplantı Raporu

Ziyaretin ardından uygun bir süre içinde toplantı raporu düzenlenmeli ve şirket içerisinde ilgili kişilere dağıtılmalıdır (Proje Lideri, GCP Sorumlusu, Çalışma Tasarım Ekibi gibi). Bu rapor gündemdeki tüm maddeleri içermeli, görüşmelerin ana fikrini açıklamalıdır.

Tüm sorunların ön toplantıda çözülmesi pek mümkün değildir. Eksiklikler de not edilmeli ve başlama ziyareti öncesinde ya da sırasında ele alınmalıdır.

Raporun sonuç bölümünde izleyici, araştırmacının çalışmaya uygun olup olmadığına yönelik önerisini belirtmelidir. Ön ziyarette elde edilen bulguların çalışma arkadaşları ile tartışılması da verilen kararın onaylanmasına ya da değiştirilmesine yardımcı olabilir.

Takip

Ön ziyaretin ardından bir yazı ile üzerinde anlaşılan noktalar belirtilmeli, uygun olduğu durumlarda sonraki toplantının tarihi teyit edilmelidir.

Ön ziyaretin ardından ya da seçim süreci sırasında, araştırmacının uygunluğu konusunda herhangi bir şüphne varsa işe alım sürecinden vazgeçilebileceği unutulmamalıdır. Her iki tarafın da bu konuya ayırdığı zaman düşünöldüğünde, bu kararın verilmesinde geç kalınmamalıdır. İşi kabulün teyit edilmesi ve klinik araştırma malzemelerinin temin edilmesi için yapılan başlangıç toplantısında dahi sorunlar çıkabilir. şüphne uyanmasına rağmen çalışmayı başlatma isteği ya da baskısının oluşmasını önlemek amacıyla, etkin ilacın başlangıç toplantısından sonra gönderilmesi güvenli bir yöntem olabilir. Bu sayede, olay anının etkisinden kurtulduktan sonra çalışma arkadaşlarıyla görüşme olanağı bulunur.

Araştırmacının uygun olmadığına karar verilirse, araştırmacı bilgilendirilirken bu kararın gerekçeleri ayrıntılı bir şekilde açıklanmalıdır. Bir araştırmacıya, araştırmanın bu kişinin merkezinde yürütölmeyeceğini bilgilendirmek kolay değildir. Bu kararı ve kararın altında yatan objektif kriterleri bildirmek için nazik bir yazı, telefon görüşmesi ya da ziyarete başvurulabilir. Konuyu ele almak ne kadar zor olsa da, bir şey yapılmadığı için çalışmayı bekletmek ve hem araştırmacının hem de başka kişilerin zamanını almak yerine bu görevi yerine getirmek daha doğrudur.

Ortak Araştırmacı Toplantısı

Başlangıç öncesi aşamada potansiyel araştırmacıların, destekleyici ya da izleyicinin de katıldığı bir toplantıda bir araya getirilerek ilaç ve çalışmaya yönelik düzenlemeler konusunda bilgilendirilmesi ve nihai protokol üstünde anlaşma sağlanması faydalı olabilir.

ARAşTIRMACI KABULÜNÜN RESMİ ONAYI

Araştırmacının seçilmesi ve bu kişinin klinik araştırmayı yürötmeyi kabul etmesinin ardından, araştırmanın başlatılması için gerekli olan belgelerin toplanması, iade edilen bilgilerin ve belgelerin teslim alınma bilgilerinin kaydedilmesi araştırma yöneticisinin sorumluluğundadır.

Kurumların belge doldurma ve arşivleme yaklaşımları farklıdır ancak pek çok şirkette "güncellenen" bir proje belgesi bulunmaktadır. Araştırmacının niteliklerinin çalışmayı yürötmeye uygunluğu ve tesislerin yeterliliği, tatmin edici bir ön ziyaretle belirlenmeli ve bağımsız bir şekilde kontrol edilmelidir. Bu sayede ruhsatlandırma departmanı, gerekli olduğunda araştırmacının adı, adresi ve nitelikleri konusunda düzenleyici kurumları doğru bir şekilde bilgilendirebilir.

İlacın nerede ve kim tarafından depolanacağına yönelik belgeler, çalışma sırasında ilacın geri çekilmesi durumunda önemli oranda zaman kazanılmasını sağlayabilir.

Araştırmacı çalışmayı başlatacağı konuma gelmeden önce, yani resmi olarak kabulünden önce, ilacın tedarik edilebilmesi için aşağıdaki çalışma belgelerinin dosyada olması ya da başlangıç toplantısında toplanması gerekmektedir:

1. Onaylı protokol: Genellikle araştırmacı tarafından en az iki kopya imzalanır. Bunlardan biri araştırmacı tarafından saklanır, diğeri Destekleyici ya da İzleyici şirkete iletilir.
2. Onaylı olgu rapor formları. Çok merkezli çalışmalarda, çalışmaya katılan tüm merkezler için tek bir set gerekli olabilir.
3. Yazılı IRB/IEC onayı. Merkezi Kurul'un kullanıldığı durumlarda, onay yazısının bir kopyası araştırmacıya verilmeli ve yerel IRB/IEC gerekliliklerinin karşılandığına yönelik kanıt temin edilmelidir.
4. Onaylı hasta bilgilendirme ve olur belgeleri.
5. Araştırmacının sorumluluklarını içeren belge ve araştırmanın Avrupa Birliği bölgelerinde yürütölmeye durumu EUCTD kopyası.
6. Yerel ilaç düzenleyici kurum onayı (bir kopyası araştırmacıya verilmelidir) ya da yerel ilaç mevzuatlarına uyumu gösteren belgeler. Bazı ölkelerde çalışmaya katılan tüm araştırmacıların düzenleyici kurumlara bildirimleri ve merkezin çalışmaya başlamasından önce kurumdaki onay alınması gerekebilir.

7. Uygunluğun kanıtlanması için tüm araştırmacıların ve yardımcı araştırmacıların özgeçmişleri. Ayrıntıların güncel ve doğru olmasının sağlanması için bu belgelerin imzalanması ve tarih atılması gerekmektedir.
8. Gerekli olduğu durumlarda özel lisanslar ve akreditasyon dokümanları.
9. Laboratuvarlar ve gerekli olduğu durumlarda özel ekipman için birimleri de belirtilecek şekilde normal değer aralıkları. Normal değerler zamanla değişebileceğinden bu belgede tarih olması gerekmektedir.
10. Laboratuvar sertifikası ya da bir kalite güvence programına üye olduğunu gösteren kanıt belge.
11. Kod kırma: Zarflar (geçerli olduğu durumlarda). Çoğu çalışmada üç set bulunur. Bunlardan biri araştırmacı tarafından, ikincisi eczane tarafından saklanır. Üçüncüsü ise proje dosyasına eklenir.
12. Mali sözleşmeler. Tüm imza yetkilerinin dosyada saklanabilmesi için yeterli orijinal belgenin temin edilmesi gerekmektedir.
13. Geçerli olduğu durumlarda destekleyici şirketten tazminat yazısı. İmza gerekiyorsa, araştırmacı tarafından iki kopya imzalanmalıdır. Bu dokümanlardan biri saklanmalı, diğeri proje dosyasına eklenmelidir.
14. Yerel mevzuata uygun olarak klinik araştırma sigorta sertifikaları ve destekleyici belgeler temin edilmelidir.
15. Gerekli olduğu durumlarda, araştırmanın planlandığı yerdeki Kurumun katılımına yönelik yerel yönetim onayı alınmalıdır.

Başlangıç ziyaretinden önce aşağıdaki ek belgeler araştırmacıya temin edilmelidir:

1. Araştırmacı broşürü ya da eşdeğer bir doküman.
2. Güncel Helsinki Bildirgesi.
3. İlaç kaynaklı zararlanmalarda tazminat ya da sigorta poliçeleri (geçerli olduğu durumlarda).
4. Araştırmacının sorumluluklarını içeren belge.
5. Tedavinin uzun dönemdeki öngörülemeyen komplikasyonlarında referans alınması için araştırmacının merkezinde saklanmak üzere araştırmaya hangi hastaların dahil edildiğinin kaydedileceği araştırma kaydı (boş)
6. Çalışma ekibinin tüm üyelerinin sorumluluklarının tanımlanması için Araştırma merkezi sorumlulukları kaydı.
7. Araştırma belgelerinin alınması ve verilmesi kayıt altına alınmalıdır.

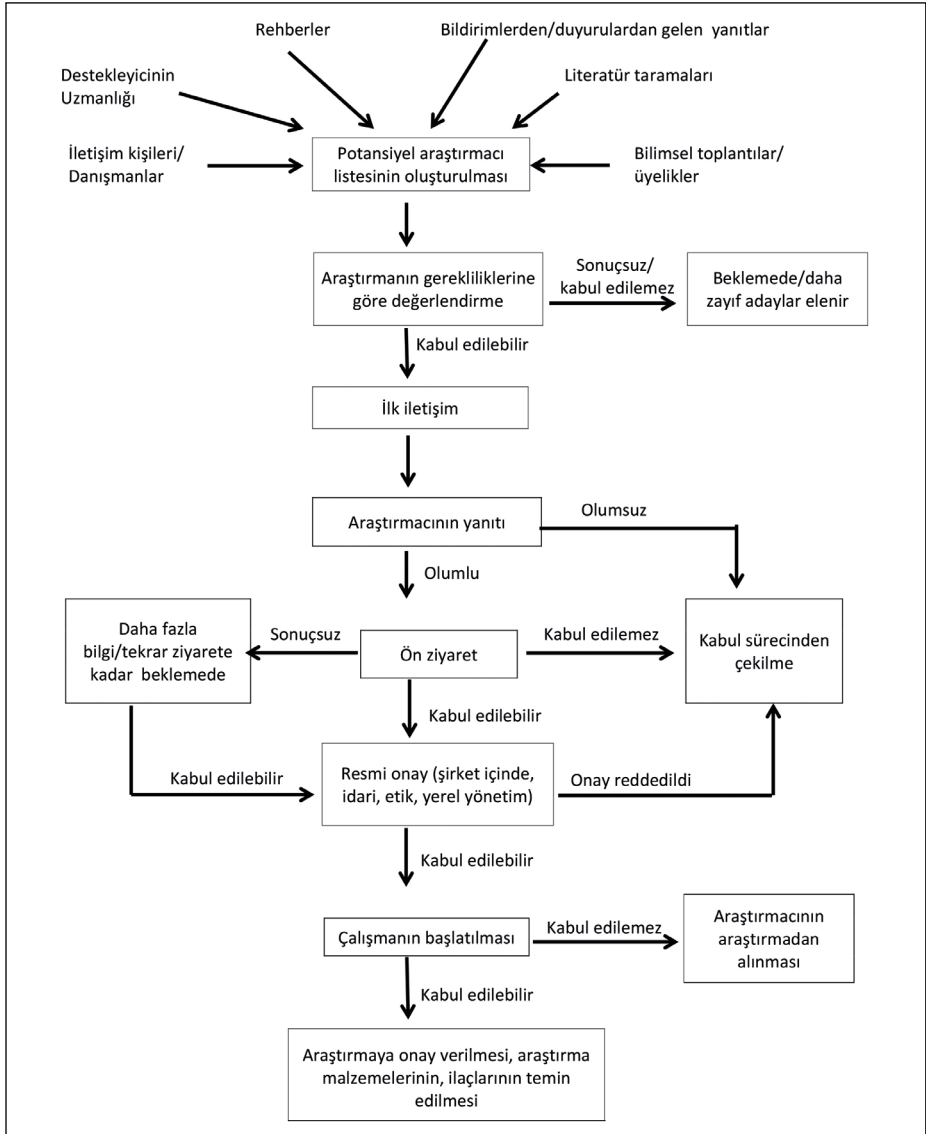
Tüm dokümanlar tamamlandığında, sorumlu yöneticiler belgelerin tamamlandığını ve merkezde çalışmanın başlatılabileceğini onaylamalıdır. Belgelerin tamamlanmadığı durumlarda merkezde çalışmanın başlatılması yanlış olur (ilaçlar teslim edilmemelidir). İdari ya da etik onay olmadığında, çalışma hiçbir koşulda başlatılmamalıdır. Çalışma başlangıcında hangi belgelerin eksikliğinin kabul edilebilir olduğu şirketin Standart Çalışma Yöntemlerinde belirtilmektedir. Belgelerin zamanında toplanması ve teslim alındıklarının onaylanması genellikle izleyicinin sorumluluğundadır. Tüm belgeler tamamlandığında, çalışmanın başlangıcından önce araştırma yöneticilerinin belgelerin tamamlandığını onaylayacağı bir prosedür bulunmalıdır.

SON SÖZ

Araştırmacıyı kabul adımlarının özeti **Şekil 2'**de verilmektedir.

Araştırmacı arayışı, seçimi ve kabulünün herkes için uzun ve karmaşık bir süreç olduğu, farklı birimlerden ve kurumlardan pek çok kişinin bu sürece dahil olduğu görülebilir.

Tüm klinik araştırmaların ana hedefi hastaların ve gönüllülerin güvenliliği gözetilerek iyi bilimsel ilkeler çerçevesinde oluşturulan doğru ve doğrulanabilir bilgiler ortaya çıkarmak olmalıdır. Araştırmacının işe alım sürecine gerekli güvenlik önlemleri de dahil edilmediğinde, bu hedefe ulaşılması olasılığı azalmaktadır.



Şekil 2: Araştırmacı kabul süreci.

KAYNAKLAR

Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 April 2004

Federal Register, (1987). Section 312.53, 52 (53): 8797-8847.

Declaration of Helsinki. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975

35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983

41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996 and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000

Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002

Note of Clarification on Paragraph 30 added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004

European Union Directive CPMP/ICH/135/95/Step5 in July 1996

The Medical Directory (2004) Informa Healthcare ISBN 1843113031

Technomark (2004) www.technomark.co.uk/register.htm

A	İ
Araştırmacı Broşürü, 10.7	İyi Klinik Uygulamaları, 10.1, 10.3
Araştırmacı Broşürü, 10.11	İzleyici, 10.7
Araştırmacı Broşürü, 10.2	
Araştırmacının Seçimi, 10.1	K
	Kalite Güvence, 10.2
B	Kurumsal İnceleme Kurulu, 10.2
Bağımsız Etik Kurul, 10.2	
	M
Ç	Merkez Seçim Ziyareti, 10.8
Çok Merkezli Araştırmalar, 10.2	
Çok Merkezli Çalışmalar, 10.10	O
	Ortak Araştırmacı Toplantısı, 10.10
D	
Destekleyici, 10.7	P
	Protokol, 10.2, 10.7, 10.8, 10.10
F	
Faz I Çalışmaları, 10.6	S
Faz III Çalışmaları, 10.4	Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları, 10.7
H	T
Helsinki Bildirgesi, 10.1, 10.11	Tıbbi Araştırma Ürünleri, 10.2
	Toplantı Raporu, 10.9

11

Klinik Araştırmalarda İzleme

Gareth Hayes

Phlexglobal Ltd, Mandeville House, Amersham, Bucks, BK

GİRİŞ

İzleme, pek çok kişi tarafından klinik araştırmanın en önemli unsuru olarak görülür. Genellikle önemli bir role ve geniş sorumluluklara sahip olan ve klinik araştırma faaliyetlerinin merkezinde bulunan Klinik Araştırma Uzmanı (CRA) tarafından gerçekleştirilir. CRA'nın rolü o kadar önemlidir ki genellikle İzleyici ya da Merkez İzleyicisi olarak anılır. Bir araştırmanın protokol gelişiminden sonuç raporuna kadarki ömründe elde edilen dönüm noktaları ya da Kilit Performans Göstergeleri (KPM) Kritik Yol Analizinde daha ayrıntılı görülse de izlemenin en önemli faaliyet olduğu konusunda şüpheye yer yoktur. Tanım itibarıyla izleme, klinik araştırmada hasta (ya da gönüllü) alımının ve tedavisinin gerçekleştiği Aktif Fazın bir parçasıdır. İzleme faaliyeti destekleyici şirket tarafından ya da destekleyici şirket adına hareket eden sözleşmeli kuruluş tarafından gerçekleştirilir. Amacı ise bu fazda yapılan işlemlerin mevzuatlara ve İyi Klinik (Araştırma) Uygulamalar kılavuzlarına (GCP) uygun olmasını sağlamaktır. GCP ise verilerin doğruluğunu, işlemlerin şeffaflığını, verilerin tekrar edilebilirliğini ve gönüllü haklarının korunmasını sağlamak amacıyla yürürlüktedir. Buna göre izleme, şirketin Kalite Kontrolün birimlerinin çok önemli bir görevini yerine getirir. Klinik araştırmanın Kalite Güvenceye yönelik yoklama ve denetimleri, genellikle aktif fazlardan sonra gerçekleşmektedir.

Araştırma yöntemlerine yönelik mevzuatlar ve kılavuzlarda izleyicinin görevine yönelik resmi belgeler bulunur. Bu belgelerde istenen yetkinlikler, çalışma bilgisi ve en önemlisi pozisyonun kapsadığı görevler açıklanmaktadır. İzleyici ICH'nin üç parçadan oluşan uyumlaştırılmış İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Avrupa Klinik Araştırmalar ve GCP Direktifleri ve Amerika Birleşik Devletleri Federal Mevzuatlar Başlık 21¹ kapsamında yer alan sorumluluklarını ve araştırma yürütme gerekliliklerini bilmek zorundadır.

İzleyici ayrıca çalışma merkezine yönelik Standart Çalışma Yöntemlerine (SOP'ler) ve ilgili yerel mevzuatlara da uygun hareket etmelidir.

Daha önce belirtildiği gibi, İzleyicilerin CRA olarak daha resmi bir unvanı ve görevi bulunmaktadır ve çalışmaları yalnızca izlemeden ibaret değildir. Klinik Araştırma Enstitüsü (ICR), izleyicilerin görevlerini "CRA Olmak"² isimli bir kitapçıkta özetlemiştir. "İzleme" sözcüğü bu listede yalnızca bir kez kullanılmasına rağmen izleyicinin görevleri kitapçıkta sıralanan tüm görevlerle örtüşmektedir. Büyük destekleyici şirketlerde İzleyicinin rolü, yalnızca bir çalışmada ve yalnızca bir çalışma merkezinde izleme sınırlı olabilir. İzlem kapsamında beklenen tüm görevleri en başından netleştirmek çok önemlidir.

- Yürütme kurulunun organizasyonu ve toplantılara katılım/toplantılarda sunum.
- Protokol ve Olgu Kayıt Formu (CRF) geliştirme.
- Çalışma ilaçları da dahil çalışma malzemelerinin takibi ve/veya dağıtımı.
- Etik Kurul ve Düzenleyici Kurum başvurularının ve onaylarının koordinasyonu.
- Araştırmacıların belirlenmesi ve seçilmesi.

- Araştırmacı toplantılarının düzenlenmesi ve sunular.
- Gerekli belgelerin toplanması dahil çalışma öncesi işlemler.
- Çalışma merkezlerinin açılması, izlemi ve kapatılması.
- Çalışma belgelerinin ve yazışmalarının arşıvlenmesi.
- Sonuç raporunun hazırlanması.

Günümüzün klinik araştırma dünyasında araştırma destekleyicisi teriminin yalnızca ilaç sektörüyle sınırlı olmadığını akılda bulundurmak gerekir. Aynı mevzuatlar ticari olmayan ya da akademik klinik araştırmalar için de geçerlidir. Hastaneler, üniversite merkezleri, bağış kuruluşları ya da araştırmacı ağları olması fark etmeksizin bu destekleyicilerin izleme sürecine bağılı kalması gerekmektedir. Bazı durumlarda, izleyici rolünü üstlenen kişilerin başka görevleri de olabilir. Günümüzde küresel ve ulusal kılavuzlarda, tüm farklı klinik araştırma türlerinde gerekli olan izleme faaliyetlerinin kapsamını ve sıklığını dikkate alan değişiklikler yapılmaktadır. Örneğin FDA "izlemede risk temelli yaklaşım" üzerinde çalışırken MHRA "riske göre uyarlanan izleme"yi ileriye yönelik kritik bir adım olarak görmektedir. Yasaların ya da mevzuatların getirdiği hiçbir sorumluluğun ihlal edilmemesine özen gösterilmelidir.

BECERİLER VE KİLİT ÖZELLİKLER

Etkin bir İzleyici rolü için "entelektüel" beceriler kadar sosyal beceriler de önemlidir. Bunlar kişinin işe kattığı ve çalışma boyunca geliştirdiği özelliklerdir. İzleyicinin kendi kendini motive edebilmesi, ayrıca birden fazla görevi aynı anda yürütebilmesi için güçlü organizasyon yeteneğinin olması gerekmektedir. Çalışmanın başlatılması, gönüllülerin başarılı bir şekilde araştırmaya dahil edilmesi ve/veya verilerin hızlı bir şekilde işlenebilmesi açısından İzleyicinin bireyselliği ve yaklaşımı çok önemlidir. Önemli sosyal beceriler arasında başta iletişim becerisi olmak üzere diplomasi, müzakere ve sorun çözme becerileri bulunur. İletişim becerisi, çalışma boyunca büyük toplantılarda ve (bazen zorluk çikaran) klinik araştırma uzmanlarıyla bire bir etkileşimlerde kullanılır. Etkili bir iletişim, araştırmacı ve klinik araştırma ekibiyle hızlı bir uyum kurulmasını sağlar. Çalışma boyunca, özellikle de etkin izleme aşamasında hem sözlü hem de sözlü olmayan iletişimlere gerek duyulur. Açık ve varsayımsal sorular ya da doğrudan sorular sormak, katı ya da diplomatik olmak, bilgi vermek ya da bilgi toplamak etkili iletişimin özelliklerindedir. İyi iletişimin sonucunda iyi bir iş ilişkisi doğar ve sağlık dünyasına yönelik bakış açısı genişlemiş olur.

İzleyici her zaman profesyonel, organize ve ciddi görünmelidir. Daha doğrusu, İzleyici her zaman profesyonel, organize ve ciddi olmalıdır. Özgüvenli ve hevesli olmak çok önemlidir, bu özellikler hem kişi hem de çalışma açısından önemli getiriler sağlar. Sürekli teşvik ve motivasyon, çalışmaya yönelik tüm sorunların hızlı, etkili bir şekilde çözülmesini ve çalışma ekibinin sorumlulukları ve izlem gereklilikleri için gereken zamanı harcamasını sağlayacaktır. Güçlü bir karaktere sahip olmak çok önemlidir. Eleştirilere karşı dayanıklı olmak ve görüşlerini savunabilmek de değerli özelliklerdir. İletişim, yüz yüze ilişkiyle sınırlı değildir. Telefonun, e-posta ve mektupların bu iletişim araçlarına en uygun becerilerle kullanılması da son derece önemlidir. Hem ilaç sektöründe hem de sağlık alanında ani yeniden düzenlemeler gerekebileceğinden çok yönlülük ve esnekliğin korunması gereklidir.

İzleyicinin hem içgüdüsel bir motivasyon verme ve liderlik etme karakterine sahip olması hem de son derece sistemli, ayrıntıya büyük önem veren bir disiplin göstermesi gerekmektedir. İzleyicinin güçlü etik değerlerle desteklenen isteklilik şeklinde kendini gösteren doğal bir enerjisi olmalıdır. Bu güçlü özellikler hem motivasyon hem de çalışmanın yürütülmesi açısından karşılıklı fayda sağlayacaktır.

Günümüzde pek çok şirket, İzleyici rolü için gerekli becerileri içeren bir yetkinlik listesi oluşturmaktadır. Listedeki yetkinlikler arasında doğal olarak bilgi ve yukarıda belirtilen

beceriler bulunur. Ayrıca yerine getirilen ve bu bölümün ilerleyen aşamalarında ele alınacak olan çalışmaların da listeye dahil edilmesi gerekir.

Bu görevler genellikle SOP'lerle bağlantılı olabildiğinden, SOP'ler uygun referans noktaları olacaktır. Örneğin bir merkezdeki çalışmalar başlatıldığında (ve bu işlem başarılı bir şekilde gerçekleştirildiğinde) bu işlem kayıt altına alınabilir ve ilgili SOP'lere referans verilebilir.

İzleyici pozisyonu çok geniş bir sorumluluk yelpazesini kapsadığından, bu kılavuzdaki diğer tüm bölümler izleyiciyi de ilgilendirecektir ve bu bölümlerin tamamının altının çizilmesi daha kolay olacaktır. Tüm bölümler izleyiciyle ilgili olsa da pratik açıdan ele alındığında İlaç Güvenliliğinin İzlemi, Çalışma Tasarımı, Araştırmacıların Seçilmesi ve Klinik Araştırmalarda Tedarik bölümlerine özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir. Yöntem açısından da Araştırmanın Etik ve Yasal Yönleri, İyi Klinik Araştırma Uygulamaları ve Standart Çalışma Yöntemleri dikkate alınmalıdır.

MEVZUATLAR VE KILAVUZLARDA YER ALAN SORUMLULUKLAR

Daha önce belirtildiği gibi, araştırma ürünlerinin klinik gelişim süreci doğal olarak pek çok düzenlemeye tabidir. Mevzuatlara, kılavuzlara, yöntemlere ve politikalara uygun hareket etmenin önemini yeterince anlatmak mümkün değildir. İzleyici bu uyumu sağlamak için sürekli denetim altındadır. Kendisinin de klinik araştırmadaki diğer kişilerin uyum göstermesini sağlama konusundaki rolü çok büyüktür. GCP kılavuzları, araştırma izleyiciliğinin amacını şu şekilde özetlemektedir:

- İnsan gönüllülerin haklarının ve sağlıklarının korunduğunun teyit edilmesi.
- Raporlanan araştırma verilerinin eksiksiz, doğru ve kaynak belgelerle karşılaştırılarak doğrulanabilir olduğunun teyit edilmesi.
- Araştırmanın onaylanmış protokole/değişikliklere, GCP'ye ve geçerli idari gerekliliklere uygun yürütüldüğünün teyit edilmesi.

İzleyici sorumluluklarının sayısı ve kapsamı şirketten şirkete farklılık göstermektedir. İzleyiciden beklenen görevlere açıklık getirmek amacıyla, araştırmacının öncelikli görevleri aşağıda listelenmiştir:

- Destekleyici, araştırmacı ve klinik ekip arasında temel iletişim aracı olma işlevinin yerine getirilmesi.
- Araştırmacının yetkinliklerini ve kaynaklarını doğrulamak, araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için yeterli tesislerin (laboratuvarlar, ekipman ve ekip dahil) hazır olmasının sağlanması.
- Çalışmanın yürütülmesi için gerekli ilgili tüm belgelerin, broşürlerin ve malzemelerin araştırmacıya iletilmesinin sağlanması.
- Araştırmacının ve araştırma ekibinin çalışma yöntemleri, süreleri ve sorumlulukları konusunda bilgilendirilmesinin sağlanması.
- İlaç muhasebe kayıtlarının koordinasyonu ve saklanması, araştırma ürünü ve kullanılıyorsa karşılaştırma ürünü için depolama koşullarının kabul edilebilir olduğunun, yeterli malzemenin bulunduğu, bu malzemelerin yalnızca uygun gönüllülere protokolde belirtilen dozlarda verildiğinin, gönüllülere uygun kullanım, uygulama, saklama ve iade talimatlarının verildiğinin, uygulamanın düzenleyici kurum ve destekleyici gerekliliklerine uygun olduğunun teyit edilmesi.
- Araştırmacının protokolü ve protokol değişikliklerini anladığının ve takip ettiğinin teyit edilmesi.
- Tüm gönüllüler için yazılı bir bilgilendirilmiş olur bulunduğu ve tüm gönüllülerin protokolde belirtilen kriterlere uygun bir şekilde araştırmaya dahil edildiğinin teyit edilmesi.

- Kaynak belge doğrulaması (SDV) gerçekleştirilerek tüm araştırma kayıtlarının doğru, orijinal, eksiksiz ve güvenilir olmasının sağlanması, olgu rapor formu girişlerinin kaynak belgelerle karşılaştırılarak doğru ve eksiksiz olup olmadıklarının kontrol edilmesi.
- Araştırmacının gerekli tüm raporları, başvuruları ve istenen bilgileri temin ettiğinin, bu belgelerin okunabilir, eksiksiz, doğru, tarih atılmış ve imzalanmış olduğunun, araştırmayı uygun bir şekilde tanımladığının teyit edilmesi, araştırmacının temel belgeleri protokolde belirtildiği şekilde saklamasının sağlanması.
- Araştırmacının ve klinik ekibin çalışma süreci konusunda bilgilendirilmesi, araştırma belgelerindeki her türlü hatanın, eksik bilginin ya da okunaksızlığın ve sorumlulukları altındaki protokolde gerçekleştirilen sapmaların bildirilmesi.
- Tüm advers olayların incelenmesi ve raporlama işlemlerinin üzerinde anlaşılan yönteme uygun bir şekilde yürütülmesinin sağlanması.
- Faaliyet planı ve (olası) sonraki toplantılar üzerinde anlaşmaya varılması.

Hazırlık ve başlangıç, gönüllü alımı ve tedavi (aktif faz), çalışma kapanışı ve sonuç raporu aşamalarının formatı pek çok klinik araştırmada benzerdir. İzleyicinin gerçekleştirdiği faaliyetlerinin çoğu araştırma programında tekrar edecektir ancak tüm izleyici ziyaretlerinin aynı olduğu söylenemez. Her ziyaretin özel bir amacı ya da amaçları olmalıdır. Buna yardımcı olması için ziyaretler, Kritik Yol zerindeki yerlerine göre alt kategorilere ayrılabilir.

Hazırlık ve planlama önemlidir. Altyapı önceden hazırlandığında izleyici ziyaretlerinin başarılı olma olasılığı daha yüksektir. Ziyaret tarihi ve saati konusunda araştırmacıyla yazılı olarak teyitleşmek, ziyaretin gerekçesini açıklamak gibi basit noktalar büyük fark yaratabilir. Ziyareti en iyi şekilde değerlendirmek de faydalı ve beklenen bir davranış olacaktır. Dikkatli bir planlama sayesinde İzleyici, yalnızca selam vermek ya da çalışma konusunda bilgilendirme yapmak için dahi olsa çalışma ekibinden mümkün olduğunca çok kişiyle görüşebilir.

En iyi motivasyon araçları bazen en basit olanlardır. Tüm toplantıların ve ziyaretlerin ardından takip gerçekleştirilerek bulgular ve toplantı sonuçlarını teyit etmek çok önemlidir. En basit yöntem araştırmacıya bir mektup yazarak tartışmaları, sonuçları ve çalışma amaçlarını özetlemek olabilir, bu bile hatırlatmak ve motive etmek için fırsat olarak görülebilir. Öncelikle ziyaretlerin, bulguların ve faaliyetlerin belgelemesi araştırma izlemesinin önemli bir parçasıdır. Bu sayede yapılan çalışmalar yoklama (şirket içi ve şirket dışı) ve denetimlere açık olur, klinik bulgular doğrulanabilir ve klinik araştırmanın uygun bir şekilde yürütüldüğüne yönelik kanıtlar sağlanabilir.

İyi planlanmış ve iyi hazırlanmış bir çalışmada protokolün yanı sıra ek izleme kılavuzları (İzleme Planı olarak da adlandırılabilir) da bulunmalıdır. İzleme kılavuzları destekleyici şirket ya da kurumdaki İzleyici ve temel çalışma ekibinin yeleri tarafından geliştirilir. Temel ekip yeleri arasında çalışma yöneticisi, diğer İzleyiciler ve olgu kayıtlarının ya da olgu rapor formlarının (CRF) işlenmesinden sorumlu veri yönetim çalışanları bulunur. İzleme kılavuzları yalnızca protokol ve CRF kapsamında ele alınmamalıdır, bu kılavuzlar merkezler ve İzleyiciler arasında tutarlılık sağlamak açısından çok önemli araçlardır. Araştırma ilerledikçe bu belge uygun bir şekilde güncellenmelidir. İzleme kılavuzları da yoklama ve denetimlerde incelemeye açıktır.

ÇALIşMA ÖNCESİ İZLEME ZİYARETLERİ - ARAşTIRMACI VE ALIşMA MERKEZİ SEÇİMİ

Araştırmacıların ve tesislerin sürdürülebilirliğini değerlendirmek ve düzenleyici kurum gereklilikleri, etik kurul incelemeleri ve maliyetler dahil çalışmanın gerekliliklerini ayrıntılı

bir şekilde tartışmak için tüm çalışma tesislerine (veya merkezlere) çalışma öncesi ziyaret gerçekleştirilmelidir. Yalnızca istisnai durumlarda bu ziyaretler yapılmayabilir. Örneğin araştırmacı, araştırma personeli ya da tesislerinin destekleyici tarafından çok iyi tanındığı ve çalışmanın çok kısa sürede gerçekleştiği durumlarda bu ziyaretler gerçekleştirilmeyebilir. Böyle bir durumda bile bazı kılavuzlar ve şirket SOP'leri ziyaret yapılmasını şart koşabilir. Uygun araştırmacının ve merkezin seçilmesi çalışmanın başarısına yön vereceğinden, çalışma öncesi ziyaret en önemli ziyaretlerden biri olarak görülmektedir. Diğer izlem ziyaretlerinin aksine, tüm konular eşit öncelikte ele alınır. İlerleyen zamanlarda aktif fazda gerçekleştirilecek izlem ziyaretleri, araştırmanın gidişatına göre kendi önceliklerini belirleyecektir.

Çalışma öncesi ziyaretler araştırmacı seçimi, merkez uygunluğu ve çalışmanın geneline yönelik unsurlar şeklinde üç bölüme ayrılabilir. Bu listelerin amacı, temel unsurların ve önemli gerekliliklerin belirlenmesidir. İzleme faaliyetinin en güzel ancak zorlayıcı yönlerinden biri de tüm çalışmaların, araştırmacıların ve merkezlerin yönetiminin birbirinden farklı olmasıdır.

Araştırmacı seçimi

- Araştırmacının klinik araştırmalar konusundaki deneyimleri hakkında bilgi alınır (yürütülen araştırma sayısı ve tedavi ilgi alanları, GCP standartları çerçevesinde gerçekleştirilen çalışmalar gibi).
- Araştırmacının çalışmayı gerekli standartlara uygun bir şekilde yürütecek zamanı olup olmadığı kontrol edilir, araştırmacının halihazırda yürüttüğü araştırmaların sayısı belirlenir, çıkar çatışması ve zaman açısından çakışma olmaması sağlanır.
- Araştırmacının araştırma için yeterli gönüllü popülasyonuna sahip olması garanti altına alınır. Gönüllü popülasyonuna yönelik geriye dönük bilgiler sorulur.
- Araştırmacının ve gerekli olduğu durumlarda çalışma arkadaşlarının yeterli niteliklere sahip olmasını garanti altına almak için bu kişilerin imzalı ve tarih atılmış özgeçmişleri temin edilir.

Merkez uygunluğu

- Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için yeterli sayıda merkez personeli olması ve ekibin uygun niteliklere ve deneyime sahip olması garanti altına alınır, merkez personelinin zaman ya da çıkar çatışması olmadığı doğrulanır.
- Tesislerin ve ekipmanın çalışma için yeterli olması garanti altına alınır. Ekipman servis belgeleri, sertifikaları ve bakım kayıtları incelenir. Çalışma alanı, başka kullanıcı ve maliyet unsurları dikkate alınır.
- Dağıtım ve imha işlemleri de dahil araştırma ürünü için uygun depolama ve mutabakat yapılması garanti altına alınır.

Çalışmanın yürütülmesi

- Araştırmacının araştırmacı broşürünü ya da ürün özelliklerine ilişkin belgeleri okuması ve anlaması sağlanır, ilacın toksisitesine ve etki şekline yönelik önemli noktaların altı çizilir.
- Araştırmacının ve çalışma arkadaşlarının protokolü ve CRF'yi tam olarak anlaması, çalışmadaki yükümlülüklerinin farkında olması garanti altına alınır.
- Bağımsız etik kurul (IEC) ya da kurumsal inceleme kurulu (IRB) onayına yönelik gereklilikler ve bir sonraki etik kurul toplantısının tarihi tartışılır.
- Bilgilendirme kitapçığı ve bilgilendirilmiş gönüllü oluruna yönelik gereklilikler tartışılır.
- Gerekli olduğu durumlarda laboratuvar normal değerlerinin bir kopyası temin edilir. Laboratuvarın sorumlulukları netleştirilir ve akreditasyon için ayrıntılar toplanır.

- Maliyet, kaynak belgelere doğrudan erişim, başlangıç ve sona erme tarihleri belirtilecek şekilde çalışma süresi, çalışma yönetimine ve izlemesine yönelik yöntemler ve çalışmanın sonunda verilerin saklanmasına ilişkin gereklilikler gibi idari yönler gözden geçirilir.
- Araştırmanın sorumlulukları, araştırma eczacısının sorumlulukları ve tüm gerekli belgeler dahil olmak üzere ilaç muhasebesine ilişkin tüm araştırma yöntemleri teyit edilir.

Çalışma öncesi ziyaret tek bir ziyareti değil, birden fazla ziyareti içerebilir. Örneğin tüm merkez, eczane ve laboratuvar personeliyle tek bir toplantıda görüşmek lojistik olarak mümkün olmayabilir. Çalışma öncesi ziyaretleri aslında seçim ziyaretleridir. Bu ziyaretler tamamlandıktan sonra İzleyici, araştırmanın gerçekçi sayıda gönüllüyü çalışmaya dahil edip edemeyeceğini ya da merkezin araştırmaya devam etmeye uygun olup olmadığını belirtecek yeterli bilgiye sahip olmuş olması gerekmektedir.

ARAŞTIRMACI TOPLANTISI

Çalışma öncesi aşamada araştırmacıya ve yardımcı ekibe ilaç, çalışma yöntemleri, GCP kılavuzlarının gereklilikleri ve araştırmanın tüm unsurlarına yönelik eğitim vermek amacıyla toplantı düzenlenmesi yaygın bir uygulamadır. Bu toplantılar bilgi alışverişi alıştırmaları olmanın yanı sıra tüm katılımcıların motivasyonlarını yükseltmektedir. Ekip ruhunun oluşmasıyla çalışmanın düzgün bir şekilde yürütülmesi sağlanır ve İzleyicinin zorlayıcı konuları ele alması kolaylaşır. Araştırma toplantıları klinik araştırmalarda eskiden olduğundan daha yaygındır ve iletişim, bilgi ve motivasyon açısından beklenen zemini oluşturmaktadır. Bu toplantılar genellikle çalışma boyunca ve çalışma sonunda, sonuçlar ortaya çıktığında da gerçekleştirilir.

BAŞLANGIÇ İZLEME ZİYARETİ

Araştırma ve çalışma merkezi onaylandığında, tüm klinik araştırma malzemeleri hazır olduğunda çalışma başlatılır. Tüm başlangıç faaliyetlerinin tek seferde gerçekleştirilmesi faydalı olsa da bu işlemin tek bir ziyarette yapılması zorunlu değildir. Ziyaretin amacı başlangıcından önce çalışmanın, tüm katılımcılar tarafından eksiksiz bir şekilde anlaşılmasını sağlamak, ayrıca idari açıdan gerekli tüm temel belgeleri toplayarak doğrulamaktır. Bu ziyaretin kapsamlı olması gerekmektedir. Bu fırsat değerlendirilerek araştırmacıya ve ekibine eksiksiz bir eğitim verilmeli, araştırma toplantısında ya da daha önceki iletişimlerde değinilen noktalar pekiştirilmelidir.

İzleyicinin üstlenmesi beklenen faaliyetlere açıklık getirmek amacıyla izleyicinin öncelikli görevleri aşağıda listelenmiştir:

- Tüm temel noktaların vurgulanması ve soruların yanıtlanması için protokolün ve ilgili belgelerin sunulması ve tartışılması.
- Nihai CRF'nin ayrıntılı bir şekilde sunulması ve tartışılması, CRF'nin nasıl tamamlanacağını ve değişikliklerin nasıl yapılacağını açıklanması. Sorguların nasıl ele alınacağını açıklanması.
- Bilgilendirilmiş olur formu, gönüllü bilgilendirme kitapçığı ve kaynak belgelerin doğrulanmasına ilişkin yöntemlerin sunulması, tartışılması.
- Çalışma ilacı dağıtımına, sorumluluğuna ve depolanmasına yönelik yöntemlerin doğrulanması. Körlenmiş çalışmalarda ilgili kod kırma ve randomizasyon yöntemlerinin incelenmesi.
- Çalışmanın yürütülmesi için araştırma ya da ilgili ekibe yönelik gerekli tüm eğitimlerin (özel ekipmanların kullanımı, örneklerin yönetimi, değerlendirme ölçeklerine ilişkin eğitim gibi) çalışma başlamadan önce başarılı bir şekilde

tamamlanmasının sağlanması, uygun olduğu durumlarda eczane görevleri ve personele ilişkin sorumlulukların açığa kavuşturulması.

- Tüm klinik araştırma materyallerinin ve ekipmanının (ilaçlar, olgu rapor formları, laboratuvar paketleri, santrifüjler gibi) merkezde hazır olmasının ve tüm teslim alma belgelerinin uygun şekilde imzalanmasının sağlanması.
- Laboratuvar programının, normal değerlerin ve laboratuvara ilişkin sorumlulukların incelenmesi.
- Araştırmacıyla advers olay raporlama yöntemlerini görüşerek bu yöntemlerin anlaşılmasının sağlanması.
- Araştırmacı Merkez Dosyasının (ISF) içeriklerini inceleyip Araştırma Ana Dosyası (TMF) ile karşılaştırarak bu ziyarette özellikle gerekli destekleyici belgelerin imzalanmasının ve/veya temin edilmesinin sağlanması, örneğin:

Araştırmacının çalışma protokolünü kabul ettiğini gösteren imzalı beyanname ("protokol sözleşmesi").

Araştırmacının ve çalışma arkadaşlarının özgeçmişleri.

Çalışma ücretlerini ve ödeme düzenlerini onaylayan imzalı mali anlaşmalar.

CRF'lere ve idari belgelere giriş ve değişiklik yapma yetkilerine sahip tüm personelin imzalarını ve paraflarını içeren imza dokümanı.

Çalışma için tarih atılmış ve imzalanmış IEC/IRB onayı ve IEC/IRB kurul üyelerinin listesi.

İlaç tedarik belgelemesi.

Gönüllü kimlik listesi.

İzleyicinin ziyaret kayıtları.

Tazminat belgeleri ve/veya yasal belgeler.

- İzleme ziyaretlerine ayrılacak süre konusunda tam anlaşmaya varılabilmesi için izleme programının ve yöntemlerinin araştırmacıyla görüşülmesi ve teyit edilmesi.
- Kalite güvence yöntemlerinin ve olası merkez ziyaretlerinin gözden geçirilmesi.
- Araştırmacının ve ekibinin, çalışma boyunca iletişim isimlerini ve telefon numaralarını bilmesinin sağlanması (özellikle çalışma saatleri dışında).

İzleme ziyaretinin ardından izleyici, ziyaretin resmi kaydı olarak uygun notları tutmalıdır. Bu işlem genellikle önceden tasarlanmış bir rapor formu kullanılarak yapılır. Bu formlar genellikle çalışma belgelemesinin bir parçası olarak destekleyicinin SOP'sinden ya da tasarımı ve onayını ardından çalışma yöneticisi tarafından temin edilir. Hiçbir şeyin eksik kalmaması ve yapılacak işlemlerin riske atılmaması için bu formun ziyaretin hemen ardından, mümkünse 24 saat içinde doldurulması önerilir. Belgelerin bir bölümünün ziyaret sırasında doldurulması tavsiye edilir. Bu mümkün değilse toplantı ve ziyaret sırasında not almaktan çekinilmemelidir. Hiç kimse bunda bir sakınca görmeyecektir, ayrıca çalışma arkadaşları faaliyet planının kayıt altına alındığı konusunda güvence almış olacaktır. İzleyiciler, resmi belgelerin doldurulmasından önce bilgileri işleme ve toplama konusunda kendi yöntemlerini geliştirirler, örneğin ses kayıt cihazları bu konuda faydalı olabilir. Teknik ne olursa olsun, kullanılan yöntem yoklama ya da denetim yapan kişinin incelemesine açık olacaktır. Bu bölümün Ekinde bulunan üç tablo, yakın zamanda yayımlanan çalışmalardan alınmıştır ve izlem raporlarına örnek olarak kullanılabilir³.

ÇALIŞMA SIRASINDA İZLEME ZİYARETİ

Rutin izleme ziyaretlerinin sıklığı çalışmanın karmaşıklığına, fazına ve tedavi dönemine bağlıdır. Bir çalışmanın başlangıç aşaması kritik olduğundan, ilk izlem ziyaretleri ilk birkaç gönüllünün tedavisinin ardından ya da ilk değerlendirmeler tamamlandıktan sonra gerçekleştirilmelidir. İdeal olarak, ilk gönüllünün çalışmaya dahil edilmesinin ardından bir

ziyaret gerçekleştirilmelidir. Bu sayede protokolde yaşanan her türlü sorun çözülebilir ve araştırmacı, çalışmaya daha fazla gönüllü dahil etme ve çalışmayı doğru bir şekilde yürütme konusunda kendine daha fazla güvenir. Zaman konusundaki kısıtlamalar, çalışmaların boyutları ve ne yazık ki iletişim sorunları nedeniyle bu ziyaret genellikle gerçekleştirilememektedir. İlk ziyaret ve başlangıç dönemindeki ziyaretler tam olarak sorun belirlenmesine odaklanmaz. Merkezlerdeki çalışmaların yönetimine ilişkin yeni ve daha etkili yöntemler bulmak, bu yöntemleri diğer araştırmacı merkezlerinin de faydalanacağı şekilde erkenden paylaşmak çok büyük fayda sağlar. İyi uygulamaları paylaşmak, araştırmacının tüm aşamalarında dikkate alınması gereken bir noktadır.

İzleme ziyaretleri genel olarak Faz III ve IV çalışmalarına (4-8 haftada bir) kıyasla Faz I ve II çalışmalarda (2-6 haftada bir) daha sık gerçekleştirilmektedir. Bunun nedeni, Faz III ve Faz IV çalışmalarda sürenin ve tedavi dönemlerinin daha uzun olması, güvenilirlik önemlerinin daha fazla olmasıdır (ama daha az önemli değildir). Bununla birlikte tüm çalışmaların, tüm merkezlerin ve tüm araştırmacıların ayrı olarak, kendi gereksinimlerine ve araştırmacının gereklerine göre incelenmesi gerekmektedir. Araştırmaya gönüllü dahil etmemiş araştırmacıların da ziyaret edilmesi gerekmektedir. Bu durum destekleyicinin çalışan ve bütçe kaynaklarını etkileyecektir. Hiçbir şey yapılmaması çalışma sürecini etkileyebileceğinden, bu araştırmacıların gönüllü dahil etmeme gerekçelerinin erkenden ele alınması ve çözülmesi gerekmektedir. Süre ve/veya gönüllü dahil etme oranı söz konusu olduğunda pek çok kişi "iki kez ikiye katla" ilkesini uygular. Başka bir deyişle, İzleyicinin çalışmanın başında umduğu ziyaret sürelerine ya da gönüllü dahil etme oranlarına sadık kalınabilmesi nadir görülen bir şeydir. Aksaklıklar çok sık görülen ve beklenen bir etken olduğundan İzleyicinin bunları gerçekleşmeden önce ele alması gerekmektedir. Gönüllü dahil etme oranını net bir şekilde belirlemek mümkün olmasa da en azından ziyaret tarihleri dikkatli ve disiplinli bir şekilde ajanda kullanılarak önceden planlanabilir. Belirli bir merkeze yapılacak ziyaretlerin çalışma başlangıcında ajandaya eklenmesini (hem İzleyici hem de Araştırmacı tarafından) engelleyecek hiçbir unsur bulunmamaktadır.

Çalışma öncesi ziyaretlerde olduğu gibi İzleyicinin, Araştırmacıyla görüşmeden önce tüm belgeleri inceleyebileceği bir alanın olması gerekmektedir. CRF'ler, olur formları ve ISF'deki laboratuvar sonuçları gibi temel belgeleri bulmak kolay olsa da bazı belgeler araştırma merkezinde farklı yerlerde bulunabilir (eczane, merkez, diğer ofisler gibi). İzleme ziyaretinin planlanabilmesi için bu belgelerin nerede olduğunu bilmek önemlidir. Zaman yönetimi ve organizasyonel beceriler, bir İzleyicinin yetkinlikleri arasında vazgeçilmez özelliklerdir. Bu nedenle İzleyici, planlama ve hazırlık aşamalarına yeterli süre ayırmalıdır. Araştırmacının genel olarak tüm yönleriyle incelenmesi, ardından tüm merkezlerin özel olarak incelenmesi İzleyicinin ziyaretin temel nedenini belirlemesini sağlayacaktır. Ziyaret nedeni "süresi gelen ziyaret" gibi belirsiz olmamalıdır. Mevcut iletişimler araştırmacının yolunda gittiğini gösteriyorsa, ziyaret nedeni öncelikli olarak "CRF girişlerinin incelenmesi ve kontrol edilmesi, beklemede olan verilerin toplanması" olmalıdır. "Çalışmayla ilgili güncel bilgilerin ekiple paylaşılması", "belgeleme ve ISF kontrolü", "ilaç muhasebe kayıtlarının kontrolü" ve "sürelerin ve kaydedilen aşamaların doğrulanması" da ikinci önceliğe sahip gerekçeler olabilir.

"Rutin" izleme ziyaretlerinde İzleyicinin temel işlevleri ve görevlerinden bazıları aşağıda sıralanmıştır ancak "rutin" izleme ziyareti gibi bir kavram olmadığı unutulmamalıdır:

- Tesislerin, ekipmanın ve kaynakların halen çalışma için kabul edilebilir ve yeterli olup olmadığının incelenmesi.
- Çalışma sürecini etkileyebilecek değişiklikleri belirlemek için çalışan listesinin gözden geçirilmesi. CRF doldurma yetkisine sahip yeni çalışanların imzalarının alınması ve bu kişilerin araştırma yöntemleri konusunda eksiksiz eğitim almalarının sağlanması.

- Tüm CRF'lerin gözden geçirilmesi, yeterli bir şekilde tamamlanan ya da çözülmeyi bekleyen CRF'lerin dikkatli bir şekilde belgelenmesi, CRF'lerdeki verilerin kaynak belgelerle ve araştırmayla ilgili diğer belgelerle karşılaştırılarak kontrol edilmesi.
- CRF'lerdeki tüm tutarsızlıkların çözülmesi ya da düzeltilmesi için araştırmacının veya klinik ekip yetkilisinin dikkatine sunulması; değişikliklerin ilgili bilginin üstü orijinal metin okunabilecek şekilde yatay olarak çizilerek, doğru yanıt ya da yorum boşluklara yazılarak ve değişikliğin tarihi atılarak yapılmasının sağlanması (elektronik veri yakalama gibi özel izleme yöntemleri sayesinde bu işlemin yapılmasına gerek kalmayabilir).
- Alımı devam eden ve tamamlanan gönüllüler ve çalışmadan çekilen gönüllülerin sayıları dahil olmak üzere gönüllü alımına odaklanarak çalışmanın mevcut durumunun kontrol edilmesi, toplam sayının CRF sayısıyla, araştırmacı görüşüyle ve laboratuvar, eczane gibi diğer kaynaklarla karşılaştırılması.
- Advers olay yaşayan gönüllülere ilişkin tüm ayrıntıların incelenmesi ve dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi; laboratuvar sonuçları, eczane dağıtım kayıtları, günlük kartları gibi diğer belgelerle karşılaştırılması, advers olay raporlama yöntemlerine ilişkin doğru yöntemlerin kullanıldığının doğrulanması.
- Araştırmadan çekilen gönüllülere ilişkin tüm ayrıntıların incelenmesi ve dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi; laboratuvar sonuçları, eczane dağıtım kayıtları, günlük kartları gibi diğer belgelerle karşılaştırılması, çekilen gönüllülerin yönetimine ilişkin doğru yöntemlerin kullanıldığının doğrulanması, çekilen gönüllülerin yerine yeni gönüllüler alınacaksa doğru numaralandırma sisteminin kullanıldığının teyit edilmesi.
- Protokol değişikliklerinin eğitime ve belgelemeye yansıtıldığının doğrulanması, protokol ihlallerinin belirlenmesi (ihlal olmaması gerekir), ihlallerin belgelenmesi ve uygun eylemlerin gerçekleştirilmesi.
- Gönüllü olur formlarının doldurulup doldurulmadığının incelenmesi, CRF tarihlerine ve imzalarına bakarak geçerliliklerinin kontrol edilmesi.
- İlaç dağıtım ve sorumluluk prosedürlerinin kontrol edilmesi, sorumluluk kayıtlarının kontrol edilmesi ve referanslarla karşılaştırılması, gerekli olduğu durumlarda kullanılmamış ilaçların toplanmasına ve/veya imha edilmesine yönelik düzenlemelerin yapılması, araştırma malzemelerinin dahil edilen ve dahil edilebilecek gönüllü sayısına uygun bir şekilde stoklandığının doğrulanması ve son kullanma tarihlerinin kontrol edilmesi.
- Diğer bölümler ya da dış ortaklarla (laboratuvar gibi) çalışma yöntemlerinin tatmin edici olduğunun ve araştırmacının yeterli lojistik desteğe sahip olduğunun teyit edilmesi, laboratuvar normal değerleri gibi idari materyallerin incelenmesi. Anormal tüm laboratuvar değerlerinin incelenmesi ve bu konuda gerekli işlemlerin yapılması (bu değerlerin klinik açıdan önemlerinin araştırmacı ve/veya destekleyicinin tıbbi danışmanı ve/veya Farmakovijilans Birimiyle teyit edilmesi).
- Körlenmiş çalışmalarda acil durum kod kırma sisteminin bozulmamış olduğunun kontrol edilmesi. Kod kırma sisteminin bozulduğu durumlarda araştırmacının kod kırma yöntemlerini eksiksiz bir şekilde anladığının ve kodları kırmak için ilgili tüm gerekçeleri belgelendirdiğinin teyit edilmesi, advers olaylar ve araştırmadan çekilmeler konusunda ilgili eylemlerin gerçekleştirilmesi.
- Bir önceki ziyaretten sonra ortaya çıkan tüm sorunların ya da bir önceki iletişimden sonra ortaya çıkan çözülmemiş sorunların incelenmesi; çalışmanın güvenliliğini, etik durumunu ya da yürütülmesini etkileyebilecek her türlü bilginin araştırmacıya verilmesinin sağlanması.
- ISF'nin incelenmesi, bu belgenin tamamlanmasının ya da tamamlanmasına yönelik çalışmalar gerçekleştirilmesinin sağlanması.

- Bir sonraki ziyaret tarihinin ya da yaklaşık tarihin belirlenmesi.
- Ziyaretin tüm ilgili dosyalarda belgelenmesi, araştırmacıya çözülen ya da çözüm bekleyen sorunlara, gelecekteki hedeflere ve teşvik edilecek konulara ilişkin bir mektup (ya da yoklama yapılabilecek uygun bir iletişim formu) gönderilmesi.

Yukarıdaki listede bulunan son madde izleme ziyareti sırasında gerçekleştirilemeyebilir ancak bu görevi destekleyecek belgeler ziyaret sırasında toplanabilir ve bu işlem genellikle İzleyicinin ofisinde gerçekleştirilebilir. Ancak ziyaretin bittikten hemen sonra belgelendirilmesi son derece önemli olduğundan, ziyaretin bir parçası olarak bu maddenin de vurgulanması gerekir. Belgelerin doldurulmasındaki gecikmeler eksikliklere ve notların yanlış yorumlanmasına neden olacaktır. İzleme görevlerinin son derece disiplinli olması gerekir. Görevlerin çoğu benzer ya da zahmetli görünebilir. Düzenli bir kontrol listesi ya da not alma yöntemi kullanılmadığında karşılaştırılmalı kontroller ya da referanslar karışıklığa neden olabilir. Advers olaylar ve araştırmadan çekilen gönüllülere yönelik görevler gibi birbiriyle bağlantılı noktaların birbirine karışması çok kolaydır. Özellikle de gönüllülerin çakıştığı noktalarda bu karışıklık gerçekleşir.

Güvenlilik ve Advers Olaylar

Tüm klinik araştırmalar "İlaç Güvenliliği" konusunu ele almalıdır. İzleyici, güvenlilik izlemesine tüm yönleriyle hakim olmalıdır. Araştırma protokolünde advers olayların kayıt altına alınma yöntemleri, komplikasyonların ele alınmasına yönelik hükümler, advers olayların kim tarafından, kime ve ne hızla raporlanması gerektiği gibi noktalar ayrıntılı bir şekilde açıklanmaktadır. Çalışmanın aktif gönüllü dahil etme aşamasında advers olayları ve bulgularını yalnızca İzleyici ilk elden görebilir. İzleyicinin bir yandan ayrıntılara dikkat ederken bir yandan da gönüllüleri, merkezleri ve hatta diğeri çalışmalarını genel olarak takip edebilmesi gerekmektedir. Genellikle bu bağlantı kurma görevi destekleyicinin İlaç Güvenliliği ya da Farmakovijilans Birimlerinin sorumluluğundadır ancak daha önce de belirtildiği gibi, verileri ilk elden gören tek kişi izleyicidir.

İzleyiciler, mikro seviyede etkililiğe yönelik herhangi geçerli bir değerlendirme yapmanın zor olduğunu düşünebilir. Ancak sürece yönelik bilgilerini makro seviyede değerlendirdiklerinde güvenlilik özelliklerini de göz önünde bulundurabilirler. Başarılı bir İzleyici, gönüllülerin kimlikleri tamamen gizli olsa da, araştırma ilerledikçe tüm gönüllüleri daha yakından tanıyarak çalışmaya ve çalışma verilerine kendini daha yakın hissedebilir. Bu bağımsız sahiplik sayesinde İzleyici, gözlemleyici araştırma bilim insanı görevini yerine getirir.

İzleyici, genel incelemelerini ve konuyla ilgili görüşlerini bir kenara bırakarak tüm rutin izlem ziyaretlerinde CRF'lerde yer alan advers olayları protokole ve izleme kılavuzlarına uygun bir şekilde ayrıntılı olarak incelemelidir. İzleyici ciddi advers olaylar, değerlendirmelerde olayların şiddetine yönelik yorumlar ve gerekli raporlama sorumlulukları konusunda dikkatli olmalıdır. Farmakovijilans ile iş birliği içinde çalışan İzleyici tüm advers olayların protokolde ve CRF'lerde anlatıldığı şekilde sonuca bağlanmasını sağlamalıdır. Araştırmacıya advers olayların IEC/IRB'ye raporlanmasına yönelik ayrıntılı yöntemler temin edilmiştir. İzleyici, bu yöntemlerin doğru ve zamanında takip edilmesini sağlamalıdır.

Laboratuvar, Genetik Araştırma, Eczane ve diğeri kilit bağlantılar

Klinik laboratuvar aşaması içeren araştırmalarda İzleyicinin, gerek örnek alma teknikleri gerekse gönüllü endikasyonlarının tedavi edilmesindeki zorlukları ya da farklılıkları nedeniyle hematoloji ve biyokimya testlerine aşına olması gerekmektedir. Bu bilgi sayesinde İzleyici, anormal değerlerin ya da değerlerdeki değişikliklerin önemini en temel seviyede fark edecektir. Destekleyicinin tıbbi danışmanının (ya da eşdeğer pozisyonundaki kişinin) herhangi bir anormalite ya da potansiyel anormalite durumunda hızlı bir şekilde

konsültasyon sağlayabilecek olması önemlidir. Bu bilgiler sayesinde İzleyici, klinik önem taşıyan tüm bulguların CRF'ye kaydedilmesini ve advers olaylarla ilişkilendirilebilmesini sağlayacaktır.

Pek çok laboratuvar analiz yöntemindeki teknolojik ilerleme sayesinde günümüzde genetik araştırma için doku örnekleri kullanılabilir. Etik konular üzerinde yankıları süren bu yeni yaklaşım, sağlık sonuçlarını kökten değiştirecek niteliktedir. Bu tür örnek alma yöntemleri protokolda ayrıntılı bir şekilde açıklansa da İzleyicilerin bu konuda araştırmacıların, çalışma ekibinin ve doğrudan gönüllülerin sorularını yanıtlaması gerekebilir. İzleyicilerin bu tür sorulara karşı hazırlıklı olması gerekmektedir.

İzleyicinin en önemli görevlerinden biri ilaç muhasebesinin, mutabakatının ve gönüllü uyumunun değerlendirilmesidir. Araştırmacının tek başına hareket ettiği durumlar haricinde bu görev, dağıtım yapan eczaneler ve özellikle klinik araştırma eczacısı ya da dağıtım işlemini yapan uzman ile yakın bir ilişki kurulmasını gerektirmektedir. Eczane ile ilişkilere bu bölümün ilerleyen kısımlarında değinilecektir. Bu ilişki, tüm merkez ekibiyle aynı şekilde kurulmalıdır. İlaç muhasebesinde hata yapılmasına neden olabilecek tuzaklar belirlidir, böyle bir hata hem etkililik hem de güvenlilik ölçütlerine yönelik verilerin geçersiz sayılmasına yol açabilir. İlaç muhasebesi konusunda aşırıya kaçılması da tehlikelidir. Dağıtılan, alınan ve/veya iade edilen ilaçların kayıtları aynı anda araştırmacı, eczacı, İzleyici, destekleyicinin eczacısı (iade edilen ürünlerin imhasından sorumlu olabilir) ve günlük kart kayıtları sisteminin kullanıldığı durumlarda gönüllü tarafından tutulursa, tek bir farklılık tespit edildiğinde dahi karmaşıklık yaşanması kaçınılmaz olacaktır. Hatanın kaynağını İzleyicinin bulması gerekecektir. İlaç muhasebesi konusunda verilebilecek en iyi öneri tüm formların basit tutulması ve yalnızca ilgili bilgilerin eklenmesi, ilaç sayılarını ve ilaçla ilgili genel işlemlerini takip etmekle sorumlu çalışan sayısının sınırlandırılması olacaktır.

Gerek temel gerekse diğer tüm iletişim kişilerinin sayısı çalışmadan çalışmaya değişmektedir, buna bağlı olarak bu kişilere harcanan zaman da değişiklik gösterir. Araştırmanın diğer tüm yönlerinde olduğu gibi, tek bir göreve harcanacak zaman, bu görevin değerini araştırmanın genelindeki önemi göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde belirlenmelidir. İzleyici bunların ne kadar "derin" hazırlandığını bilmeli, diğer görevlerle çakışmaya neden olmadan bireysel ilgileri tatmin edebilmelidir. Bununla birlikte, bir konuyu çözüme kavuşturmadan bir kenara bırakmak sorunlara neden olabilir, pek çok faaliyetin böyle bir "zincirleme etkisi" vardır. İzleyicinin sorun çözme, karar verme, iletişim, motivasyon ve öngörü yetkinliklerine en çok bu noktada gereksinim duyulur.

Veri Doğrulama, Kaynak Belge Doğrulama ve Sorgularda Ayrıntılara Önem Verme

İnsanlarla iletişim gibi aktarılabilir becerileri bir kenara bırakıp disiplinli analitik çalışmalara geçecek olursak, bu noktada İzleyicinin görevi verilerin doğrulanması ya da daha basit bir ifadeyle CRF'lerin ve ilgili belgelerin kontrol edilmesi olacaktır. CRF'lerin eksiksizlik, doğruluk, tutarlılık ve güvenilirlik açısından dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Girilen verilerin okunamaz olduğu bir durumda bu işlemlerden hiçbiri gerçekleştirilemez. CRF verilerindeki düzeltmelerin büyük çoğunluğu bilgilerin netleştirilmesi amacıyla yapılmaktadır. Bu durum İzleyicinin, araştırmacının ve merkezdeki çalışanların motivasyonunu kırabilir. Evrak işleri ve gereksiz iş yükü nedeniyle verilerin "temiz" bir şekilde raporlanmasını engelleyebilir.

Çalışmanın ilk aşamalarında sabır, diplomasi ve otoriter bir ısrar göstermek sürekli olarak evrak takibi yapılmasının önüne geçebilir ve hata riskini azaltabilir.

Veri doğrulama işlemi zaman alır, sessiz bir ortamda çok az ara vererek ya da hiç ara vermeden yapılması gerekir. Yoğun, sıkışık bir ortamda CRF'lerin kontrol edilmesi imkansızdır ancak genellikle durum böyle olur. Bu nedenle İzleyicinin belgeleme yönetimi için düzenli, iyi yapılandırılmış bir sistem kullanması gerekmektedir. Pek çok CRF ve içerikleri birbirine benzer görünür, gönüllü notları ise karmaşıktır. Bu işlemlerin uygun bir

zamanda ve yerde yapılması çok önemlidir. Karşılaştırılmalı kontrol süreçlerinde not almak ve liste yapmak şarttır. Farklı İzleyiciler farklı yöntemleri benimseyebilir, örneğın farklı veriler için farklı renkte kalemler kullanılabilir. Bu yöntemlerin üçüncü bir tarafça çözülmesi gerekebileceğinden çok karmaşık olmamalıdır. CRF kontrolüyle veri doğrulama sürecinin tamamlanması, ilgili izlem kayıtlarının ya da değerlendirme belgelerinin doldurulmasıyla teyit edilir.

Veri doğrulama ve kaynak belge doğrulama işlemleri her çalışmada çok farklı olabileceğinden bu bölümde ayrıntılı bir şekilde ele alınmaları mümkün değildir. Ancak İzleyicinin, CRF'deki temel etkililik ve güvenilirlik verilerini kaynak belgelerle karşılaştırarak teyit etmesi ve netleştirmesi beklenmektedir. Temel etkililik ve güvenilirlik değişkenleri çalışma başlamadan önce belirlenir. İstatistiksel analizlerden elde edilen bilgilere dayanan bu değişkenler izleme kılavuzlarına eklenir. Bu veriler yalnızca verimlilik ölçütleri ve tolerans sorularıyla sınırlı değildir. Vizit tarihi, bilgilendirilmiş olur ayrıntıları, dahil edilebilirlik, ilaç muhasebesi gibi pek çok verinin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir. Karşılaştırılmalı kontroller arasında tüm CRF'lerde ve ilgili belgede doğru gönüllü numarasının yazması gibi zahmetli görevler de bulunur. Bu çalışmaların yanı sıra İzleyicinin beklenmedik durumları tespit etmesi ya da bu tür bulguların ortaya çıkması olasılığına karşı dikkatli olması da gerekmektedir. Klinik ya da tıbbi eğilim İzleyiciden beklenen yetkinlikler arasında olmasa da etkin bir İzleyici olabilmek için ilgili gözlem becerilerinin gelişmiş olması gerekmektedir. İzleyici, klinik önem taşıyan unsurları çalışma analizinde değil, çalışma esnasında "izlemelidir".

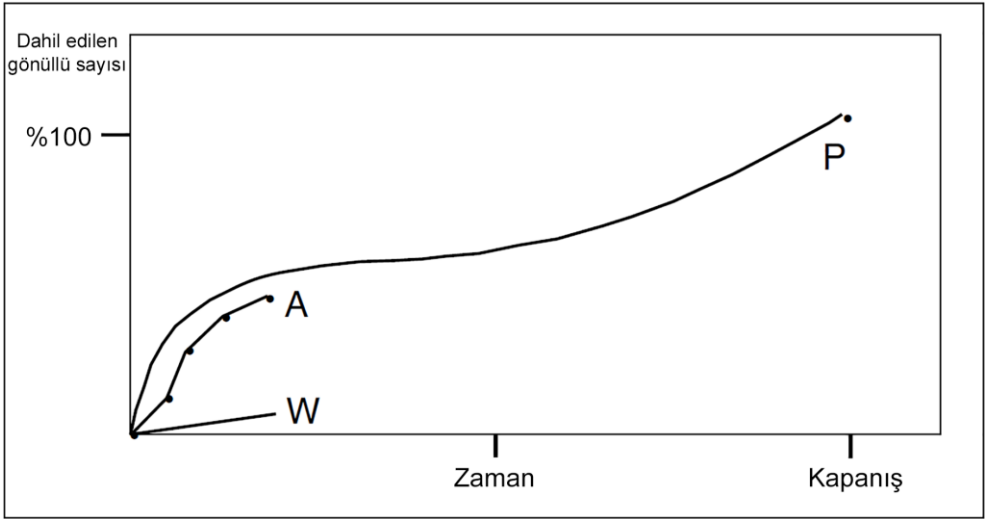
İzleme ziyaretlerinde ortaya çıkan soruları netleştirmek ve çözüme kavuşturmak herkesin yararına olacaktır. Bu sayede evrak işlerinin artması ve karmaşa yaşanması önlenir, hatalar dikkatli bir şekilde vurgulanarak tekrarlanmamaları sağlanır. Destekleyici şirketlerde ya da kurumlarda çeşitli sorgu formları bulunmaktadır. İzleyici, istatistik uzmanları ve veri yönetim birimleriyle yakın iş birliği içinde çalışarak belgelerin benzer ve tutarlı olmasını sağlamalıdır. Bir izleyici, merkezdeki araştırmacının ya da destekleyicinin veri yönetim ekibinin özenle tamamlanmış ve dikkatli bir şekilde bir araya getirilmiş belgeler temin etmesini istiyorsa kendisi de aynı şekilde davranmalıdır.

İlerleme ve Motivasyon

İzleyicinin herhangi bir zamanda bir merkezde kaydedilen gelişmeleri ya da merkezin güncel durumunu bilmemesi mazur görülemez. İzleyici elbette tüm merkezlerde bulunamaz ya da günün her anında merkezle iletişim halinde olamaz. Tüm araştırmacıların her gün aranması da hem pratik bir uygulama değildir hem de nazik bir yaklaşım olmaz. Araştırma ilerledikçe İzleyici, deneyimleri ve yaşadıkları sayesinde her bir merkezden bilgi almanın en iyi yolunun ne olduğunu keşfedecektir. Pek çok gönüllü alım sisteminde mesajla bildirim özelliği bulunur. Örneğın araştırmacı ya da görevlendirdiği bir kişi, çalışmaya bir gönüllü katıldığında bir kart gönderebilir. Başka bir yöntem olarak otomatik telefonla randomizasyon kullanılabilir. Tüm dahil edilebilirlik kriterlerini karşılayan gönüllülerin tedavileri, destekleyici kurum tarafından randomize edilir. İzleyici, merkezi bir laboratuvar hizmeti yoluyla laboratuvar tarama sonuçlarını internet ortamında alabilir. Kullanacağı yöntem ne olursa olsun İzleyici, her bir merkez ve çalışmanın geneli için gönüllü alım bilgilerini nasıl alacağını ve kaydedeceğini önceden belirlemelidir.

İzleyici ayrıca sürece ilişkin bilgileri aldıktan sonra nasıl kullanacağını da bilmelidir. Gönüllü alımı yapmayan ya da çalışmaya dahil edilen gönüllü oranı endişe verici olan merkezlere acilen odaklanmak gerekecektir. Her iki durumun da sayısız gerekçesi olabilir ve bunlar, diğer merkezleri de etkileyebilir. Tek gerekçenin gönüllü alımlarını gerçekleştiren kişinin başarısızlığı olduğu düşünülmemelidir. Bir merkezde gönüllü sayısının az olmasının nedeni merkezin protokoldeki dahil etme kriterlerine çok katı bir şekilde sadık kalması olabilir ve diğer merkezlerdeki çalışmalarda da kusurlar olabilir.

Merkezdeki kaynaklarda ya da ilgide değişiklik olması veya çalışanlar arasında anlaşmazlık yaşanması da alınan gönüllü sayısının az olmasına neden olabilir. Beklenenden fazla gönüllü alınması da endişe vericidir. Dahil etme kriterleri, gönüllü bilgileri ve olur, etkililik ve güvenilirlik verilerinin toplanması aşamalarında gönüllü girişlerinde hata gerçekleşmiş olabilir. Giriş oranları doğru olsa da ekstra çalışmalar İzleyicinin zaman ve kaynaklarını etkileyecektir, bu süreçte diğer "yavaş" merkezlerin göz ardı edilmemesi gerekir. Her durumda İzleyicinin harekete geçmesi gerekecektir. Bu durum, destekleyici şirket ya da kurum bünyesinde bu durumdan etkilenecek kişilere raporlanmalıdır (örneğin bütçe planlaması için çalışma yöneticilerine, sorgu haritalaması için veri yöneticilerine, tedarik hazırlanması için eczacılara). Tüm araştırmacıların ve merkezlerin hem kendi merkezlerinde hem de çalışma genelinde eşit seviyede tutulması da önemlidir. İnsan doğası gereği, teşvik edilmese bile merkezler arasında bir rekabet oluşabilir. Bu rekabet doğru bir şekilde izlendiğinde sağlıklı bir avantaja dönüştürülebilir.



Şekil 1. Öngörülen ve gerçek rakamları gösteren örnek gönüllü dahil etme tablosu (çekilmeler dahil A: gerçek; W: çekilmeler; P: öngörülen)

Gönüllü dahil etme oranlarını takip etmek için sektörde yıllardır standart olarak kullanılan araç basit bir gönüllü dahil etme grafiğidir (**Şekil 1**). X ve Y çizgileri sırasıyla gönüllü sayısını ve süreyi temsil eder. Çalışma başlangıcı ve sıfır gönüllü noktalarından gerekli sona erme tarihi ve gerekli gönüllü sayısına uzanan bir çizgi çekilebilir. Gönüllü dahil etme süreci devam ederken, dahil edilen gönüllüler gerçek zamana göre işaretlenebilir. Bu sayede, gönüllü dahil etme işleminin programın gerisinde mi yoksa ilerisinde mi olduğu kısa sürede ortaya çıkacaktır. Çekilen gönüllü sayısı gibi ek bilgiler de eklenebilir ya da tablolar merkezlere, bölgelere ve pek çok farklı etkene göre bölünebilir. Gerekli oran düz çizgi şeklinde düşünülse de genellikle çalışmanın başında gönüllü alım oranında hızlı bir yükseliş olabilir, çalışma ortalarında ilgi ve motivasyon azlığı nedeniyle gönüllü alımında azalma görülür. Sonlara doğru ise zamanında tamamlama gerekliliğinin verdiği motivasyonla kaçınılmaz bir artış görülür. Önceki çalışmalar (aynı alanda, aynı araştırmacılar tarafından) temel alınarak yapılan istatistiksel öngörüler, dönemsel değişiklikler, popülasyon demografikleri ve veri yönetimindeki CRF akışı potansiyeli fizibilite göstergelerine katkıda bulunan unsurlardır. Gönüllü dahil etme eğrilerinin oluşturulması ve yönetimi günümüzde uygulamalı bilim haline gelmiştir ve zaman, para ve insan kaynakları üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. İzleyicinin rolü, gönüllü dahil etme grafiğinden ayrılmaz ve en az onun kadar önemlidir. Günümüzdeki elektronik ortamlar

ilaç muhasebesi ve mutabakattan CRF işlemeye ve hata oranlarının değerlendirilmesine kadar klinik araştırmanın tüm alanlarında günlük süreçlerin hızlı ve etkili bir şekilde kayıt altına alınmasını sağlayan yöntemler sunar. Bu yöntemler, temel aşamaların kaçırıldığı ya da başarıyla tamamlandığı zaman uyarı verecek şekilde programlanabilir.

İzleyici, gönüllü dahil etme grafiğini dikkatli bir şekilde yönetmelidir. Grafiğin gereğinden fazla kullanılması etkisini azaltacaktır. Tüm araştırmacıların gönüllü dahil etme oranlarını ayrı ayrı gösteren grafiklerse yalnızca önde giden araştırmacıyı motive etmeye yarayabilir. Bültenler, merkezdeki herkesin ve destekleyicinin sürece dahil olmasını sağlamaları açısından faydalı araçlardır. Bu nedenle günümüzde klinik araştırma yöntem biliminin beklenen parçalarından biridir. Bu noktada da İzleyiciler, kendilerini adanmış Merkez İzleyicisinden ziyade bülten editörü konumuna düşmemelidir. Son olarak yardım ya da gerçekçi olmayan vaatler yerine motivasyon ruhu aşılanmalıdır. İzleyicinin protokolü, GCP kılavuzlarını, etik hükümleri ve klinik araştırma ilkelerini takip etme konusunda katı olması gerekmektedir.

KAPANIŞTA İZLEM ZİYARETİ

Çalışmaların başlatılması için olduğu gibi sona erdirilmesi için de birkaç ziyaret gerçekleştirilmesi gerekir. Bu ziyaretler sona erme ya da tamamlanma gibi nihai bir anlam taşımadığından, "kapanış" terimi kullanılmaktadır. Her bir destekleyicinin kendine özgü bir terminolojisi ve süreçlere yönelik destekleyici SOP'si bulunur. Önceki ziyaretler özenli bir şekilde gerçekleştirilmişse kapanış ziyareti formaliteden ibaret olacaktır. Yine de anormallikler ve netleştirilmesi gereken noktalar olacağından, bu ziyaretlerin de daha öncekiler gibi katı bir disiplinle yürütülmesi gerekir. Son gönüllünün son değerlendirmesi tamamlandığında merkez ekibi başka çalışmalara geçmek isteyeceğinden araştırmacının ve ekibin sorulara yanıt vermesi daha zor olabilir. İzleyicinin bundan kaçınması gerekir.

İzleyici, kapanış yöntemlerinin tüm gerekliliklerini bilmelidir. Çalışmanın başlaması için gerekli temel işlemler (IEC/IRB onayı, laboratuvar sertifikasyonu, araştırma ilaçlarının hazırlanması gibi) olduğu gibi, çalışma kapanışlarında da yerine getirilmesi gereken temel işlemler bulunur (IEC/IRB bildirimleri, laboratuvar sonuçları ve ödemeler, ilaç mutabakatı ve imhası gibi). Araştırmacı elbette yaptığı çalışmaların maddi karşılığını almak isteyecektir. Bu noktada İzleyicinin çok erken ödeme yapmaması, üzerinde anlaşılan mali programa ve bütçe programına uygun hareket etmesi gerekmektedir. Kapanış ziyaretinden sonra araştırmacıyla iletişime geçilmesini gerektirecek en olası neden, veri yönetimi ve istatistiksel analiz aşamasında ortaya çıkan sorular olacaktır. Daha önce raporlanan kapanış belgelerin araştırmacıya iadesi uygun bir şekilde kayıt altına alındığı sürece bu belgelerin dikkate alınmaması için hiçbir gerekçe bulunmaz. Bu ilke her zaman geçerlidir.

Kapanış ya da sona erdirme ziyareti, araştırma devam ederken bir araştırmacının ya da merkezin durduğu ya da durdurulduğu zaman da gerçekleştirilebilir. Bunun gönüllü alım oranının az olmasından koşulların değişmesine kadar pek çok nedeni olabilir.

Böyle bir durumda İzleyicinin son derece diplomatik ve kararlı olması gerekmektedir. Farklı ilgileri olan bir araştırmacının, resmi kapanış yöntemlerini tamamlamak için yeterli motivasyonu olmayacaktır. Genellikle araştırmacılar, çalışmanın sonunda İzleyicinin "toparlama" işlemine yardımcı olmasını memnuniyetle karşılayacaktır. Merkezden ayrılırken herkesin motivasyonunun yüksek olmasını ve çalışmaktan memnun olmasını sağlamak önemlidir. Sonuç, son araştırmacı toplantısı ve uygun olduğunda yayımlamaya yönelik sürelerin teyit edilmesi de ilerleyen çalışmalar için araştırmacıyla olan ilişkiyi pekiştirecektir. Araştırmacıya ve ekibine teşekkür edilmeli, çalışmanın durumu konusunda bilgi verilmeli ve kapanışın tamamlanması için gerekli ödemeler yapılmalıdır.

Raporlar

İzleyici açısından çalışmanın sağlıklı bir şekilde yürütülmesini sağlayacak tek yöntemin belgeleme olduğu tüm izleme programlarında vurgulanır. Basit bir telefon görüşmesi sonrasında yapılacak işlemlerin kayıt altına alınmasından ciddi advers olayların takibi için gerekli bilgilerin tamamlanmasına kadar araştırmanın tüm aşamalarında resmi raporlara gereksinim duyulur. Düzenli bir belgeleme sistemi, yoklama ve düzenleyici kurumların denetimlerinin yanı sıra arşivleme açısından da CRF'ler ve temel belgeler için çok önemli olan şeffaflığı sağlayacaktır. Tüm destekleyiciler, farklı çalışmalar ve farklı merkezler için farklı çekirdek rapor sayfalarını ayrıntılı bir şekilde hazırlar ve tasarlar. Teknik ve teknolojideki gelişmeler ve idari talepler doğrultusunda yapılan değişikliklerle bu formlar da evrimleşir.

Gösterilen izlem raporları, örnek olması amacıyla yakın zamanda yayımlanan çalışmalardan alınmıştır. Çalışmalara özel olmadıklarından bire bir kopyalanmamaları gerekir. Daha da önemlisi, kopyalama işlemi fark edilmesi zor hataların oluşturulmasına zemin hazırladığından bu örneklerin kopyalanmaması gerekir. Destekleyici şirketin zamanı ve yöntemleri izin vermediğinden, her çalışma için izlem rapor formlarının en başından tasarlanması mümkün olmayabilir. Ancak her çalışma başlangıcında bu formların ilk kez kullanılacakmış gibi incelenmesi faydalı olacaktır.

ÖZET VE SONUÇ

İlaç araştırma ve geliştirme alanındaki disiplinlerde İzleyicinin rolü en değişken görevlerden biridir. Bununla birlikte, İzleyicinin zaman yönetimi ve önceliklendirme konularında yetkin olması gerekir. İzleyicinin daha en başta araştırmacıyı teşvik etmesi, çalışma yöneticisine karşı da dürüst olması gerekir.

Çalışmanın başında fazladan harcanan bir saat, çalışmanın sonunda bir günü kurtarabilir. Tüm sorunların hızlı bir şekilde çözülmesi ve yeniden oluşmalarının önlenmesi için çalışma boyunca iletişim becerilerinin kullanılması gerekir. Belgeleme konusunda sabırlı olunmalı ve özenli bir kayıt tutma yöntemi kullanılmalıdır. Öngörü becerileri, iyi uygulama ve hasar sınırlama bilgilerinin olumlu bir şekilde paylaşılmasını sağlayacaktır. Başka bir deyişle, bir İzleyicinin en iyi özelliği deneyimi olabilir. Öte yandan, izlem çalışmalarını uzaktan izlemek de her zaman faydalıdır. Örneğin CRF'leri ve izlem kayıtlarını tasarlar ve kullanırken her şeyin yeni baştan oluşturulmasına gerek yoktur ancak formların yeniden yazılması ve yeniden tasarlanması "güncel" kalmalarını ve toplanan bilgilerin değerinin yeniden değerlendirilmesini sağlar.

İzleyici, zor ve zorlayıcı konulardaki olgu çalışmalarını toplayarak ve tartışarak temel becerilerini geliştirebilir. Bu yöntem araştırmacı seçimi, IEC/IRB onayı, farmakovijilans, yoklama, zaman yönetimi, teşvikler ve dolandırıcılık konularında uygulanabilir. GCP kapsamında verilerin doğruluğu ve tekrar edilebilirliği, çalışmaların şeffaflığı ve gönüllü haklarının korunması yönündeki talepler artıkça izleme görevi de gelişecektir.

Teknolojik gelişmeler sayesinde klinik araştırma alanı çeşitlendikçe ve uluslararası sınırlar kendi kendilerini şekillendirmeye devam ettikçe İzleyicinin görevi de değişim geçirecektir. Yakın zamanda hem ticari olmayan çalışmalar gibi kurumsal araştırmaların artması hem de elektronik iletişimlerin gelişmesi bu göreve meydan okumaktadır. Elektronik klinik araştırmanın yaygınlaşması kaçınılmazdır, bu sayede sektör içinde yeni ve geçerli başka bir sektör doğmuştur. Günümüzde e-CRF, hatta e-TMF ve e-ISF'lerin kullanılmasına olanak sağlayan izlem araçları bulunmaktadır. Büyük destekleyici şirketler "uzaktan izlem" ya da verilerin kalite kontrollerinin internet ortamında gerçekleştirilmesi gibi olanaklar sunmaktadır. Tüm bunlar veri yönetim faaliyetleri açısından avantaj sağlasa da "yüz yüze" doğrulama, merkez motivasyonu ve hatta çalışma performansı açısından ciddi zorluklar da yaratabilir.

Teşekkür

Yazar, bu çalışmanın bir önceki yazarı olan Shirley Wildey'e yorumlarına temel hazırladığı için ve "Klinik Araştırma İlkeleri" kapsamındaki izleme belgelerindeki katkıları ve Klinik Araştırma Enstitüsüne ilgili kitaptan doğrudan alıntı yapmasına izin verdiği için John Illingworth'e teşekkür eder.

KAYNAKLAR

ICH Guideline for Good Clinical Practice: E6 CPMP/ICH/135/95; 2001/20/EC and 2005/28/EC of the European Parliament and CFR21, Food and Drug Administration, USA.

To be a CRA, Information on the Pharmaceutical Industry, Clinical Research and the role of a Clinical Research Associate; The Institute of Clinical Research Booklet 2002.

Principles of Clinical Research, Edited by Ignazio Di Giovanna and Gareth Hayes, Wrightson Biomedical Publishing Ltd., ISBN 1 871816 45 9, 2001.

OKUNMASI ÖNERİLEN DİĞER KAYNAKLAR

Careers with the Pharmaceutical Industry, Edited by Peter Stonier, John Wiley & Sons Ltd, ISBN 0470 843284, 2003

İzlem konularıyla ilgili uzman dergilere ulaşmak ve seçili makalelerin baskısını almak için aşağıdaki adresleri ziyaret edebilirsiniz:

The Monitor www.acrpnet.org/monitor

Clinical Research Focus www.icr-global.org

Applied Clinical Trials www.actmagazine.com

12

İyi Klinik Araştırma Uygulamaları

David Talbot

Diamond Clinical Ltd, High Wycombe, BK

GİRİŞ

İyi klinik uygulamalar (GCP) konusundaki literatürün genişliği, klinik araştırma alanında çalışanların bu konuya ne kadar önem verdiklerini ve nasıl bir ciddiyetle yaklaştıklarını göstermektedir. En temel tanımıyla GCP, klinik araştırmaların yürütülmesi ve belgelendirilmesine yönelik standartların belirlenmesidir. Bu sayede klinik araştırmalara katılan gönüllüler korunur ve çalışma verilerinin ülke genelindeki klinik araştırma uzmanları ve düzenleyici kurumlar tarafından kabul görmesi sağlanır.

TARİHÇE

Nürnberg duruşmaları sırasında Nazi hekimlerinin esirler üzerinde onların onayı olmadan ve sağlıkları gözetilmeden gerçekleştirdikleri korkunç tıbbi araştırmalar ortaya çıkmış ve bu konu basında geniş yer almıştır. Bunun ardından 1947 yılında Nürnberg İlkeleri yayımlanmıştır. Bilgilendirilmiş Olur kavramı ilk kez Nürnberg İlkeleri'nde tanımlanmıştır. Bu ilkeler, 1964 yılında Dünya Tıp Birliğinin Helsinki'deki yıllık toplantıları esnasında belirlediği Helsinki Bildirgesi'nin temelini oluşturmuştur. Hemen öncesinde ise 1962 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde İlaç Düzenlemeleri Yasası onaylanmıştır. Tüm bunlar, klinik araştırmalar için geçerli olan FDA Düzenlemelerini şekillendirmiştir. Bu düzenlemeler önerilen klinik araştırmalar öncesinde araştırmacıların FDA' yı bilgilendirmesini zorunlu kılmakta, önerilen araştırma öncesinde klinik öncesi verilerin sunulmasını, araştırma gönüllülerinden bilgilendirilmiş olur alınmasını ve araştırma sonuçlarının bildirilmesini gerektirmektedir.

1962 tarihli FDA düzenlemelerine 1963 yılında İyi Üretim Uygulamaları, 1971 yılında Kurumsal İnceleme Kurulu ve 1977 yılında İyi Klinik Uygulamaları dahil edilmiştir. Günümüzde neredeyse tüm ülkelerdeki klinik araştırmaların büyük bir bölümünü kapsayan düzenlemeler ve kılavuzlar bu şekilde oluşmaya başlamıştır.

Diğer ülkeler, İyi Klinik Uygulamaları konusunda kendi kılavuzlarını oluşturmuştur. 1971 yılında Londra'daki Royal College of Physicians tarafından yayımlanan kılavuz buna örnek olarak gösterilebilir. Etik araştırma kılavuzları İsrail tarafından 1980 yılında, Kuzey Avrupa ülkeleri ve Avusturya tarafından 1983 yılında, Yunanistan tarafından 1984 yılında uygulamaya konmuştur. Araştırma Genel Uygulamalarını kapsayan kılavuzlar, Birleşik Krallık İlaç Firmaları Derneği (ABPI) tarafından 1986-1987 yıllarında yayımlanmıştır. Finlandiya, Fransa, Almanya ve İrlanda kendi GCP kılavuzlarını 1987 yılında, Kanada ve Japonya ise 1989 yılında yayımlamıştır. Avrupa Tescilli Tıbbi Ürünler Komitesi (CPMP) kılavuzları 1990 yılında yayımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, GCP kılavuzunu 1993 yılında yayımlamıştır. Bu dönemde, GCP'ye yönelik global standartların benimsenmesi gerektiği gittikçe daha belirgin olmaya başlamıştır. 1991 yılında, Beşeri Tıbbi Ürünlerin

Ruhsatlandırılmasına İlişkin Teknik Gereklilikler Hakkında Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) bu gereksinim farkına vararak bir GCP kılavuzu taslağı hazırlamaları için Uzman Çalışma Grubu kurmuştur. Nihai kılavuz (ICH E6 GCP Birleştirilmiş Kılavuz) Mayıs 1996 tarihinde yayınlanmış ve üç ana ICH bölgesinde kabul edilmiştir: Avrupa'da CPMP tarafından benimsenmiş, ABD'de Resmi Gazete'de yayınlanmış ve Japonya'da Sağlık ve Refah Bakanlığı tarafından bir yıl sonra uyarlanmıştır. GCP kılavuzu Kanada, Güney Afrika, Avusturalya ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi üç ana ICH bölgesi dışında kalan ülke ve kurumlarda da büyük ilgi görmüştür. Bu sayede ICH' ın GCP Kılavuzu, hızlı bir şekilde dünya genelinde en çok kabul gören GCP kılavuzu olmuştur. Avrupa Birliğinde, 2001 yılında 2001/20/EC* sayılı Direktif ile 1 Mayıs 2004 tarihinden itibaren üye ülkelerin beşeri tıbbi ürünlere yönelik klinik araştırmalarda GCP'yi uygulamaya koymasını zorunlu hale getirilmiştir. Yirmi beş Üye Ülkenin büyük bir kısmında bu zorunluluğun gerçekleştirilmesine yönelik düzenlemeler bulunmaktadır. Bir diğer Avrupa Birliği Direktifi olan Klinik Araştırmalar Direktifini desteklemek amacıyla 2005 yılının başlarında 2005/28/EC sayılı Direktif yürürlüğe girmiştir. Bu direktif, beşeri tıbbi araştırma ürünlerine yönelik iyi klinik uygulamaları ile bu ürünlerin üretilmesine ve ithal edilmesine ilişkin onayları ayrıntılı bir şekilde belirtmektedir. Bu Direktifin 29 Ocak 2006 tarihine kadar ulusal kurallara aktarılması şart koşulmuş ve tüm üye ülkeler bu koşulu yerine getirmiştir.

GCP son yıllarda tıbbi cihaz çalışmalarını, Avrupa' da 2012 yılında uluslararası standart haline gelen 2011 yılı ISO 14155'i güncelleyerek daha iyi tanımlamaktadır. Bu gönüllü bir standarttır ve henüz AB mevzuatının bir parçası değildir. Çoğu durumda, ISO standardı ICH GCP nin ilk kullanımından bu yana neredeyse 20 yıl içinde alınan derslerden daha net tanımlanmış gerekliliklere sahip olmasına rağmen ilaç gereklilikleri ile tıbbi cihazlarda denemeler yapılırken gerekli olan ilaç gereksinimleri arasında hemen hemen kesin bir uyum vardır. ICH GCP' nin bazı alanlarda modası geçmiştir ve klinik araştırmadaki mevcut ihtiyaçlarla uyumlu olacak şekilde kısaca güncellenmiştir (R2 sürümü). Belgede, bazı genel tanımların eklenmesi ve açıklanması, çalışma tasarımının ve klinik araştırmaların izlenmesi için riske dayalı yaklaşımların tanımı, elektronik sistemlere yapılan atıflar ve araştırmacının ve sponsorların sorumlulukları üzerine bazı açıklamalar gibi önemli değişiklikler görülmektedir.

Hem aynı çalışmaların farklı ülkelerce tekrarlanmamasının sağladığı mali tasarruf hem de yeni tedavilerin hızlı bir şekilde uygulamaya konması açısından ilaç gelişimine yönelik global standartların bulunmasının yararları çok büyüktür.

ICH GCP kılavuzunun ve ardından yayımlanan Avrupa Birliği Direktiflerinin, Faz IV çalışmalar da dahil olmak üzere klinik araştırmaların tüm fazlarını kapsamaları önemlidir. Klinik araştırmaları doğası gereği çok uluslu olması ve verilerin dünya genelindeki düzenleyici kurumlar tarafından eşit derecede kabul edilebilir olması için etik, davranış ve süreç açısından ortak standartlara duyulan gereksinim nedeniyle standart bir GCP oluşturulması gereklidir. Düzenleyici kurumlara sunulmak üzere klinik veriler toplanırken kılavuza uygun hareket edilmelidir. İlgili ilkeler, insan gönüllülerin güvenliği ve esenliğini etkileyebilecek her türden klinik araştırmada kullanılabilir. Akademik çevrelerde, ruhsat başvurusunda kullanılmayacak tıbbi araştırmalarda GCP'ye tamamen uyum sağlanması konusunda belirli bir direnişle karşılaşmıştır. Ancak araştırma katılımcılarının akademik bir araştırmada yer aldıklarında daha düşük koruma standartlarına tabi olması haklı kabul edilebilir bir durum değildir. GCP Direktifi üye ülkelerde, onaylı endikasyonlara ilişkin ticari olmayan çalışmalara yönelik özel düzenlemeler getirilmesine izin vermektedir. Örneğin Araştırmacı Broşürü, Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) ile değiştirilebilir ancak bu durumda da GCP geçerlidir.

**Ceviri Editörünün Notu: 2001/20/EC tarihli direktif 16 Nisan 2014 tarihli ve 536/2014 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü ile değiştirilmiş ve 2016 Nisan' ında yürürlüğe girmiştir.*

İYİ KLİNİK UYGULAMALARI NEDİR?

ICH GCP kılavuzunun giriş bölümünde GCP "gönüllülerin katılımını içeren klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin uluslararası etik ve bilimsel kalite standardı" olarak açıklanmaktadır. Bu standarda uyum sağlanması Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkelere uygun olarak araştırmaya katılan gönüllülerin hakları, sağlığı ve mahremiyetlerinin korunduğu ve klinik araştırma verilerinin güvenilir olduğuna dair topluma güvence vermektedir. Başlangıçta kılavuz olarak ortaya çıkmış olsa da klinik araştırmalarda GCP standartlarına uygun hareket edilmesi artık dünyanın pek çok bölgesinde yasal bir zorunluluktur.

ICH GCP kılavuzu sözlük, ICH GCP İlkeleri, Kurumsal İnceleme Kurulu/Bağımsız Etik Kurul (IRB/IEC), Araştırmacı, Destekleyici, Klinik Araştırma Protokolleri, Araştırmacı Broşürü ve Klinik Araştırmanın Gerçekleşmesi için Gerekli Belgeler olmak üzere sekiz bölümden oluşmaktadır. Aşağıda her bir bölüm sırasıyla ele alınmaktadır.

SÖZLÜK

ICH GCP kılavuzunun dünyanın beş kıtasında geçerli olması ve pek çok farklı dilde anlaşılması hedeflenmiştir. Mümkün olduğunca fazla konunun muğlak olmadan, net bir şekilde tanımlanması amacıyla kılavuzun son derece kapsamlı bir sözlük kullanılarak hazırlanması önemlidir.

Sözlük "advers ilaç reaksiyonu (AİR)" ve "sağlıklı" dahil olmak üzere, klinik araştırmalarda sık olarak kullanılan 62 terimin tanımını içermektedir. ICH GCP kılavuzu tek bir kılavuz olsa da diğer ICH kılavuzlarıyla bağlantılıdır. Bu nedenle kılavuzlardaki tanımların tutarlı olması önemlidir. Örneğin advers ilaç reaksiyonunun tanımı, klinik güvenlik verileri yönetimine ilişkin ICH kılavuzundaki tanımla aynıdır.

Sözlüğe eklenen önemli tanımlardan biri advers olay tanımıdır. Bu terim, "uygulanan tedavi ile nedensellik ilişkisi olsun veya olmasın gönüllüde ortaya çıkan istenmeyen tüm tıbbi olaylar" şeklinde tanımlanmaktadır. Buna göre advers olay, bir tıbbi ürünün (araştırma ürününün) kullanımıyla geçici olarak bağdaştırılan her türlü istenmeyen belirti (anormal laboratuvar bulguları dahil), semptom ya da hastalık olabilir. Sözlükte açığa kavuşturulan konulardan biri de klinik araştırma ve klinik çalışma arasındaki farktır. ICH'ye göre arada bir fark yoktur ve bu iki terim eş anlamlıdır.

İyi Klinik Uygulamaları (GCP) verilerin ve bildirilen sonuçların güvenilir ve doğru olması ve araştırma gönüllülerinin haklarının, vücut bütünlüğünün ve gizliliğinin korunması konularında güvence sağlayan; klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, performansı, izlenmesi, yoklaması, kaydedilmesi, analizi ve raporlanmasına yönelik standartlar olarak tanımlanmıştır. Bu sayede GCP'nin ilk protokol tartışmalarından çalışma raporunun hazırlanmasına kadar olan tüm klinik araştırma aşamalarını kapsadığı görülmektedir. Bilgilendirilmiş gönüllü oluru, bir gönüllünün araştırmaya yönelik olan ve katılım kararıyla bağlantılı tüm konularda bilgilendirildikten sonra, belirli bir çalışmaya kendi isteğiyle katılım gösterdiğini onayladığı süreç olarak tanımlanmaktadır. Bilgilendirilmiş gönüllü oluru yazılmış, imzalanmış ve tarih eklenmiş bir bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile belgelendirilmektedir.

"Araştırmacı" teriminin tanımı ICH GCP kılavuzu ilk yayımlandığında tartışmalara neden olmuştur çünkü araştırmacının tıbbi yetkinliğe sahip olmasını gerektirmemektedir. Belirtilen tek gereklilik, araştırmacının "*araştırma merkezinde klinik araştırmanın yürütülmesinden sorumlu kişi*" olması şeklindedir. Bir araştırmacının, araştırma merkezinde farklı kişilerden oluşan bir ekip tarafından yürütüldüğü durumlarda araştırmacı, ekibin lideri konumundadır ve sorumlu araştırmacı olarak anılabilir. Ancak kılavuzun 2. bölümünde, ICH GCP gereğince araştırmaların Helsinki Bildirgesi'ni temel alan ilkelere uygun bir şekilde yürütülmesi gerektiği belirtilmektedir, bu da araştırmacının tıbbi yetkinliğe sahip olması gerektiğini ima eder. Bu durum günümüzde herhangi bir sorun oluşturmamaktadır.

Standart Çalışma Yöntemleri (SOP), izlem, izlem raporları, kaynak veriler ve kaynak belgeler gibi terimler de sözlükte yer almaktadır. Bunlar, yaklaşık 10 yıl öncesine kadar klinik araştırmaların rutin bir parçası olmayan terimler ve faaliyetlerdir. Sözlükte "doğrudan erişim" tanımı da bulunmaktadır. Bu terim "klinik araştırmanın değerlendirilmesi açısından önemli olan kayıt ve raporları inceleme, analiz etme, doğrulama ve kopyalama izni" olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca doğrudan erişime sahip tüm tarafların (düzenleyici kurum, destekleyiciler, izleyiciler ve yoklama yapan kişiler) gönüllülerin kimlikleri ve destekleyicinin mülkiyetindeki bilgilerin gizliliğini korumak amacıyla, geçerli idari gerekliliklerle getirilen sınırlamalar çerçevesinde gerekli önlemleri almakla yükümlü olduğu da belirtilmektedir.

ICH GCP İLKELERİ

Klinik araştırmalar temeli Helsinki Bildirgesi'nde atılan, GCP'ye ve geçerli idari gerekliliklere uygun olan etik ilkelere uygun bir şekilde yürütülmelidir. ICH GCP'nin 13 ilkesinden ilki budur. İkinci ve üçüncü ilkelere araştırma gönüllüleri, öngörülebilir risklerin gönüllünün elde edeceği düşünülen yararlar açısından değerlendirilmesi gerekli kılınacak ölçüde korunmaktadır. Ayrıca bu ilkelere, araştırmanın yalnızca risk-yarar oranı kabul edilebilir olduğunda başlatılabileceği ve devam ettirilebileceği belirtilmektedir. Araştırma gönüllülerinin hakları, güvenliği ve esenliği, bilimin ve toplumun çıkarlarından daha önde gelmelidir. Dördüncü ve beşinci ilkeler araştırma destekleyicilerine yöneliktir. Klinik öncesi verilerin ve mevcut tüm diğer bilgilerin önerilen klinik araştırmayı yeterli bir şekilde desteklemesi, klinik araştırmaların bilimsel açıdan mantıklı olması ve açık, ayrıntılı bir protokolle tanımlanması gerektiğini belirtmektedir. Protokole nelerin eklenmesi gerektiği bu kılavuzun ilerleyen bölümlerinde anlatılmaktadır. Altıncı ilke, araştırmaların önceden IRB/IEC onayı/olumlu görüşü almış bir protokole uygun olarak yürütülmesi gerektiğini doğrulamaktadır. Yedinci ve sekizinci ilkelere klinik araştırmalarda yer alan çalışanların, klinik araştırmaya yönelik görevleri yerine getirebilmeleri için yeterli öğrenime, eğitime ve deneyime sahip olmaları gerektiği, araştırma gönüllülerine sağlanan tıbbi bakım ve gönüllüler adına alınan tıbbi kararlardan yetkin bir hekimin ya da uygun olduğu durumlarda yetkin bir diş hekiminin sorumlu olduğu belirtilmektedir. Dokuzuncu ilke, klinik araştırma başlatılmadan önce tüm gönüllülerden özgür iradeyle verilen bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınması gerektiğini doğrulamaktadır. Onuncu ilke klinik araştırmaya ilişkin tüm bilgilerin, bu bilgilerin doğru bir şekilde raporlanmasına, yorumlanmasına ve doğrulanmasına olanak verecek şekilde kaydedilmesi, işlenmesi ve tutulması gerektiğini belirtmektedir. On birinci ilke ise bu süreç boyunca gönüllülerin gizliliğinin korunmasını gerektirmektedir. On ikinci ilke araştırma ürünlerini kapsamaktadır. Bu araştırma ürünlerinin iyi üretim uygulamalarına (GMP) uygun olarak üretilmesi, işlem görmesi, saklanması ve ayrıca protokole uygun şekilde kullanılması gerektiğini belirtmektedir. Son ilke, araştırmanın kalitesini her yönüyle garanti edecek kalite sistemleri uygulamaya koyulması gerektiğini belirtmektedir.

Bu ilkelerin bir dereceye kadar yorumu açık olduğu ve ilkelerin nasıl gerçekleştirileceğine kişilerin, destekleyicilerin, araştırmacıların ve diğer kişilerin karar vermesi gerektiği anlaşılmalıdır. Örneğin son ilkede araştırmanın kalitesini her yönüyle garanti edecek kalite sistemleri olması gerektiği belirtilmektedir. Bu noktada üst sınır ne olmalıdır? Sınırların belirlenmesinin gerektiği ve araştırmaya katılan herkesin amaçlanacak mantıklı standardın ne olacağını dikkate almak zorunda olduğu açıktır.

Hem destekleyiciler hem de araştırmacılar açısından standart çalışma yöntemlerinin (SOP) önemi bu noktada ortaya çıkmaktadır. Bu sayede görevler tutarlı bir şekilde yerine getirilebilmekte ve ilk seferinde uygun kaliteye ulaşılabilir. Örneğin tüm araştırmacılar çalışma raporunun bir kopyasını imzalamak zorunda mıdır yoksa çok merkezli bir çalışmada sorumlu araştırmacının tüm araştırmacılar adına imza atması makul olur mu? Pek çok şirketin SOP'leri artık tüm araştırmacılar adına tek imza atılmasına izin vermektedir.

KURUMSAL İNCELEME KURULLARI/BAĞIMSIZ ETİK KURULLAR (IRB/IEC)

GCP kılavuzunun etik kurulları ele alan bu bölümü sorumluluklar, yapı, işlev ve faaliyetler, yöntemler ve kayıtlar olarak farklı başlıklara ayrılmaktadır.

Sorumluluklar

GCP gereğince bir etik kurul tüm araştırma gönüllülerinin haklarını, güvenliğini ve esenliğini korumakla yükümlüdür. Etik kurulun araştırma önerisini ve önerilen araştırmanın hangi merkezlerde gerçekleştirileceğini incelemesini de içermektedir. Çalışmanın gözden geçirilmesi için kapsamlı bir belge listesinin incelenmesi gerekmektedir. Bu belgeler arasında elbette protokol ve araştırmacı broşürü bulunmakla birlikte gönüllü dahil etme yöntemleri, uyarılar, yazılı hasta bilgileri ve bilgilendirilmiş gönüllü oluru imza formları da listede yer almaktadır. Gönüllülere verilebilecek her türlü tazminat açıklanmak zorundadır. Ayrıca kurul, sorumluluklarını yerine getirmek için gerekli gördüğü takdirde her türlü ek belgeyi de inceleyebilmektedir. Kurul kararını makul bir süre çerçevesinde vermeli, onaylanmış protokolda yapılan her türlü değişikliği uygulamaya koyulmadan önce incelemelidir. Tüm araştırma merkezlerinin incelenmesi için diğer ilgili belgelerle birlikte araştırmacı özgeçmişlerinin de incelenmesi önerilmektedir.

IRB/IEC'nin araştırmayı sürekli olarak incelemesi gerekmektedir. Örneğin yıllık aralıklarla inceleme gerçekleştirebilir ya da araştırma gönüllülerinin haklarını, güvenliğini ya da esenliğini korumak için gerekli gördüğü takdirde ek yazılı bilgiler isteyebilir. Bir araştırmada kendi adına olur veremeyecek yetişkinlerin yer alması durumunda olur, yasal olarak kabul edilebilir temsilcilerden alınmalıdır. Mayıs 2004 tarihinden itibaren klinik araştırmalarda Avrupa Birliği Direktifinin uygulamaya konması, bu gerekliliğin Avrupa Birliğinde uyumlu hale getirilmesini sağlamış ve pek çok Avrupa Birliği üye ülkesinde kendi adına olur veremeyecek kişiler için kabul edilebilir bir yöntem bulunmuştur. GCP, olur almanın mümkün olmadığı acil durumlarda araştırma yapılmasına izin vermektedir. Araştırmanın devam etmesi gerekiyorsa, kabul edilebilir bir "olur" şeklinin sağlanmasında etik kurul önemli bir rol oynamaktadır.

GCP kapsamında gönüllüler, özellikle de araştırmadan herhangi bir yarar sağlamayacakları durumlarda ödeme alabilirler (örneğin faz 1 çalışmalar), ancak ödemelerin eşit bir şekilde dağıtılması ve önceden IRB/IEC onayı alınması gerekmektedir.

Yapı, İşlev ve Faaliyetler

Önerilen araştırmanın bilimsel, tıbbi ve etik yönlerinin incelenmesi için gerekli uzmanlığın sağlanması amacıyla IRB/IEC'nin en az beş üyeden oluşması önerilmektedir. Gerekli olduğu durumlarda IRB/IEC, özel destek sağlaması için uzman davet edebilir. Önerilen araştırma için yalnızca destekleyiciden ve araştırma merkezinden bağımsız olan üyeler görüş bildirmelidir. Ayrıca üyelerin ve yetkinliklerinin bulunduğu bir liste tutulmalıdır. IRB/IEC yazılı çalışma yöntemlerine uygun bir şekilde faaliyet göstermelidir ve faaliyetlerinin yazılı kaydını tutmalıdır. Kararlar, yeterli çoğunluğun sağlandığı toplantılarla alınmalıdır.

Yöntemler

IRB/IEC yazılı yöntemleri yapısı, toplantıların planlanması ve üyelere bildirilmesi, araştırmanın ve araştırmada yapılan değişikliklerin başlangıçta ve devamlı olarak incelenmesini içermelidir. IRB/IEC kararları araştırmacılara yazılı olarak ve ivedilikle iletmeli, bu kararlarda gerekçe belirtmeli, önerinin kabul edilmediği durumlarda ise başvuruya yönelik yöntemler açıklanmalıdır. Araştırmacılar onaylanan protokolda gerçekleştirilen sapmaları ya da yapılan değişiklikleri, ciddi ve beklenmeyen advers olayları ivedilikle raporlamalıdır.

Kayıtlar

IRB/IEC ilgili tüm kayıtları çalışmanın tamamlanmasından sonra en az üç yıl boyunca saklamalı, düzenleyici kurumların erişimine açık tutmalı ve talep edildiğinde üye listesini ve yazılı yöntemleri temin etmelidir.

Burada özetlenen etik kurul görevleri mantıklı görülebilir ancak etik kurullara yönelik GCP kılavuzları hazırlanırken etik kurulların ICH sürecinin bir parçası olarak gösterilmediği unutulmamalıdır. Bazı kurullar etiği kanunun üzerinde gördüğünden, dışarıdan gelecek her türlü müdahale başlarda infiale neden olmuştur. Hatta kısa süre öncesine kadar Birleşik Krallık gibi bazı ülkelerde etik kurullar, yasal çerçevenin tamamen dışında faaliyet göstermiştir ve bazı kurullar tam bağımsızlıklarını kaybetmeye tepki vermiştir. Üyelerin eğitilmesi sayesinde etik gözden geçirme sisteminin belirli bir çerçeveye alınmasına yönelik muhalefet başarılı bir şekilde azaltılmıştır.

Birleşik Krallık'ta Etik Kurullar, araştırma sonuçlarının Ruhsat için kullanılmayacağı durumlarda dahi GCP'nin tüm yönleriyle gerçekleştirilebilmesi ve gönüllülerin korunabilmesi amacıyla kapsamlı ve ayrıntılı SOP'ler hazırlamaktadır.

ARAŞTIRMACI SORUMLULUKLARI

Klinik araştırmanın tatmin edici bir şekilde tamamlanmasından sorumlu olan araştırmacılar elbette ekibin önemli bir parçasıdır. Bu nedenle, araştırmacıların GCP kapsamındaki sorumlulukları bu kılavuzda ayrıntılı bir şekilde ele alınmaktadır.

Araştırmacının Yetkinlikleri ve Sözleşmeler

Araştırmacı, araştırmanın doğru bir şekilde yürütülebilmesi amacıyla öğrenim, eğitim ve deneyim açısından da yetkin olmalıdır. Ayrıca bu nitelikleri kanıtlayan belgeleri etik kurullara ve düzenleyici kurumlara sunmalıdır. Araştırma ürününe yönelik destekleyici tarafından sunulan bilgilere tamamen hakim olmalıdır, araştırmayı yürüttüğü sırada izlem, yoklama ve denetim yapılmasına izin vermelidir ve elbette GCP'ye uygun hareket etmelidir. Görevlerini ya da sorumluluklarını gerçekleştirmesi için başka birini görevlendirdiği durumlarda verilen görevlerin ve sorumlu kişilerin listesi tutulmalıdır.

Yeterli Kaynaklar

Araştırmacının çalışma için yeterli sayıda potansiyel gönüllü bulunduğunu ve ayrıca araştırmanın düzgün ve güvenli bir şekilde yürütülebilmesi için yeterli zamana, ekipmana, yetkin çalışanlara ve yeterli tesislere sahip olduğunu göstermesi gerekmektedir.

Araştırma Gönüllülerinin Tıbbi Bakımı

GCP kapsamında, araştırmayla ilgili tıbbi kararlardan yetkin bir hekim (ya da uygunsuz dış hekim) sorumlu olmalıdır. Tıbbi bakımından sorumlu olan bir hekim söz konusu olduğu durumlarda, gönüllünün kabul etmesi koşuluyla, bu hekimin gönüllünün klinik araştırma kapsamında olduğu konusunda bilgilendirilmesi önerilmektedir. Gönüllünün araştırmadan erken çekilmesi durumunda araştırmacı, advers olaya bağlı olup olmadığını belirlemek amacıyla çekilmenin nedenini öğrenmek için mantıklı bir çaba göstermelidir ancak gönüllünün herhangi bir neden göstermeden herhangi bir zamanda araştırmadan çekilebileceği unutulmamalıdır.

IRB/IEC ile İletişim

Araştırmacı, araştırma başlamadan önce araştırma protokolüne ve ilgili belgelere yönelik yazılı ve tarih belirten onayı/olumlu görüşü incelemeye sunmalıdır. Gönüllüye yönelik olası bir zararın ortadan kaldırılması haricinde güncellenen tüm belgeler, uygulamaya konulmadan önce araştırmacı tarafından inceleme ve onaya sunulmalıdır.

Protokole Uyum

GCP, araştırmacının protokolün onaylı güncel versiyonuna uygun hareket etmesini ve her türlü sapmanın belgelenmesini gerektirmektedir.

Araştırma ürünleri

Araştırma ürünlerinin sorumluluğu araştırmacıya aittir. Uygulamada ise araştırma ürünlerinin depolanması, merkezlere yapılan gönderimlerin kayıtlarının tutulması, dağıtılması ve klinik araştırmada gönüllülerce kullanılmış ürünlerin iadesinin sağlanması ve araştırma ürününün imha edilmesi ya da destekleyiciye iade edilmesi görevi eczacıya verilmektedir.

Araştırma Gönüllülerinden Alınan Bilgilendirilmiş Olur

Helsinki Bildirgesi'nin temel etik ilkelerinden biri de araştırmacının, gönüllülerin hem sözlü hem de yazılı olarak bilgilendirilmesini ve gönüllü olurunun geçerli idari gerekliliklere uygun bir şekilde belgelenilerek IRB/IEC tarafından onaylanmasını sağlama sorumluluğudur. Gönüllüler araştırmaya katılmak ya da katılımlarını devam ettirmek için zorlanmamalı veya etki altına alınmamalıdır. Ayrıca hiçbir bilgi, gönüllünün yasal ya da diğer haklarını veya araştırmacının ve kurumun ihmale yönelik sorumluluğunu geçersiz kılmamalıdır. Araştırma esnasında gönüllünün güvenliğine yönelik yeni bir bilgi ortaya çıktığında yazılı bilgi ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu güncellenmeli ve IRB/IEC tarafından onaylanmalıdır. Gönüllünün bilgilendirilmiş gönüllü oluru veremediği durumlarda, gönüllünün yasal olarak kabul edilen temsilcisi aynı şekilde bilgilendirilmelidir. Bilginin sunulması için hem sözlü hem de yazılı olarak kullanılan dil mümkün olduğunca teknikten uzak olmalıdır. Ayrıca katılım kararını vermeden önce gönüllüye (ya da yasal temsilcisine) soru sormak için yeterli süre verilmelidir. Katılımdan önce bilgilendirilmiş gönüllü olur formu gönüllü ya da gönüllünün yasal olarak kabul edilen temsilcisi ve bilgilendirilmiş gönüllü oluru görüşmesini gerçekleştiren kişi tarafından imzalanmalı, forma tarih atılmalıdır. Gönüllü (ya da yasal temsilcisi) okuma bilmiyorsa, görüşmede tarafsız bir tanığın bulunması ve uygun sözlü bilginin verildiğini teyit etmek amacıyla olur formunu imzalaması gerekmektedir.

Sözlü ve yazılı bilgilere nelerin dahil edilmesi gerektiği de GCP tarafından tanımlanmıştır. Çalışmanın bir araştırma olduğu belirtilmeli, amacı açıklanmalı, araştırmaya katılacak gönüllü sayısı ve araştırmanın süresi, uygulanacak tedavinin ve her türlü prosedürün ayrıntıları, olası riskler ve yararlar, seçenek tedaviler, araştırmayla ilişkili bir zararlanma durumunda verilecek tazminat, masraflar ve/veya ödemeler açıklanmalı, katılımın gönüllülük esasına dayalı olduğu, gönüllünün tıbbi kayıtlarının üçüncü taraflarca incelenebileceği, gizliliklerinin korunması için her türlü çabanın gösterileceği, yeni bir bilginin ortaya çıkması durumunda gönüllüye bilgilendirme yapılacağı, daha fazla bilgi almak için kiminle iletişime geçilmesi gerektiği ve hangi koşullar altında araştırmanın sona ereceği net bir şekilde belirtilmelidir. Gönüllü ya da temsilcisine imzalanmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir kopyası verilmelidir. Tedavi edici olmayan araştırmalarda yer alan olur veremeyen gönüllülere ya da acil durum ilaçlarına yönelik araştırmalar gibi özel durumlara ilişkin daha fazla yönlendirme bulunmaktadır. GCP hastalara bol miktarda bilgi verilmesini gerektirmektedir. Araştırmacılar ise bu bilgilerin kısa, doğru ve anlaşılır bir şekilde iletilmesi konusunda zorluk yaşamaktadır.

Kayıtlar ve Raporlar

Araştırmacı, destekleyicilere raporlanan verilerin doğruluğu, tamlığı, zamanında iletilmesi ve okunaklı olmasından sorumludur. Hastaların tıbbi kayıtları gibi kaynak belgelerden alınarak raporlanan verilerin ilgili belgelerle tutarlı olması ve CRF üzerinde yapılan her türlü değişiklik ya da düzeltmede tarih ve paraf atılması ve açıklama eklenmesi

gerekmektedir. Araştırmacılar, destekleyicinin elektronik dosyalarındaki verileri kaynak belgelerle karşılaştıracaktır. Her türlü düzeltmenin ya da değişikliğin takip edilebilmesi için hem kağıt üzerindeki hem de elektronik belgeler için bir yoklama izleminin olması gerekmektedir. GCP kılavuzunun sonunda klinik araştırma esnasında destekleyici ve araştırmacı tarafından oluşturulması ve araştırma ürününün son ruhsatından en az 2 yıl sonrasına kadar saklanması gereken önemli belgelerin bir listesi bulunmaktadır. Destekleyicinin son ruhsatın ne zaman verildiğini bilmesi çok zordur. Destekleyiciler, uygulamada kanıtlar ile ilgili ürüne yönelik tüm sorumlulukların süresi dolana kadar, örneğin ürünün satıştan çekilmesinden beş yıl sonrasına kadar saklamak isteyebilirler.

Araştırmacılar, kurumlar ve destekleyiciler arasındaki mali sözleşmelerin belgelenmesi gerekmektedir. Araştırmacı, yetkili otoriteler tarafından talep edildiğinde araştırmayla ilgili tüm kayıtları doğrudan erişime açabilmelidir. Araştırmacı, ilerleme raporlarının genellikle yıllık olarak IRB/IEC'ye sunulmasından ve araştırma gönüllülerinde ortaya çıkan ciddi advers olayların (CAO) hemen destekleyiciye iletilmesinden de sorumludur.

Araştırmacılar, araştırma ürünüyle ilgili Ciddi Advers Olayları düzenleyici kurumlara ve etik kurullara bildirmekle de yükümlüdür. Bir araştırmanın final raporu hazır olduğunda ya da araştırma erken sonlandırıldığında da araştırmacının gönüllüleri, etik kurulları ve düzenleyici kurumları bilgilendirme yükümlülüğü vardır.

DESTEKLEYİCİNİN SORUMLULUKLARI

ICH GCP kılavuzunun en kapsamlı bölümünde destekleyicinin sorumlulukları ele alınmaktadır. Buna rağmen bu bölümde, destekleyici sorumluluklarının yalnızca küçük bir bölümü aktarılabilmektedir. Kılavuzda kalite güvenceden çok merkezli araştırmalarda kalite kontrol kadar pek çok konuyu kapsayan 23 madde bulunmaktadır. Ana sorumluluklar özetle aşağıdaki şekildedir. Destekleyicilerin, yazılı SOP'lerde bulunan kalite güvence ve kalite kontrol kriterlerini yerine getirmek için oluşturdukları bir sistemleri olmalıdır. Bir destekleyici, görevlerinden herhangi birini ya da tamamını sözleşmeli araştırma kuruluşuna (SAK) devredebilir ancak kalite ve bütünlük konularında nihai sorumluluk destekleyiciye aittir. Başka bir deyişle destekleyici görevlerini dış kaynaklara devredebilir ancak sorumluluğunu devredemez. Bu durum uygulamada destekleyicinin, SAK'lara devredilen görevleri denetlemesi gerektiği anlamına gelmektedir. Dış kaynaklara devredilen görevler için yazılı bir sözleşme hazırlanması, hangi kurumun SOP'sinin takip edileceğinin belirtilmesi, güvenlik raporlarının (SUSAR, CAO) zamanında sunulup sunulmadığı, IMP'nin ruhsat onayıyla pazara sürülmesi ya da acil durumlarda körlemenin kaldırılması için sistemin test edilip edilmediği gibi konularda GCP'ye uygunluğun kontrol edilmesi gerekmektedir. Görevlerin dış kaynaklara devredildiği durumlarda destekleyicilerin kontrolü halen ellerinde tuttuğunu gösterebilmesi gerekmektedir.

Destekleyici, araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek tıbbi sorular ya da sorunlar için uygun yetkinliklere sahip tıbbi personel görevlendirmelidir. Destekleyici, araştırma sürecinin protokol ve CRF tasarımından veritabanı hazırlanmasına, analize ve rapor yazmaya kadar tüm süreçleri için yetkin kişiler (biyoistatistikçi, farmakolog, vb.) ile çalışmalıdır. GCP kılavuzunda karşılaştırma ürünü seçimi (E8), istatistiksel sorunlar (E9) ve klinik çalışma raporunun içeriği (E3) gibi diğer ICH kılavuzlarına da referans vermektedir. Ayrıca, güvenilirliği ve kritik etkililik sonlanım noktalarını değerlendirmesi için bağımsız veri izlem kurullarının oluşturulmasını da önermektedir.

Araştırma verilerinin büyük bir kısmı artık destekleyiciler tarafından elektronik olarak işlenmekte ve saklanmaktadır. Kılavuz, elektronik verilerin tamlığının ve doğruluğunun sağlanması için destekleyici tarafından alınması gereken önlemleri de içermektedir. Ayrıca kılavuzun sonunda bulunan ve klinik araştırmanın yürütülmesi için gerekli olan belgeleri içeren listeye de referans verilmektedir. Ürün piyasadan çekilse dahi yerel idari

gerekliliklere uygunluk açısından destekleyicinin bu belgeleri saklaması gerektiği hatırlatılmaktadır.

Araştırmacının seçilmesinden destekleyici sorumludur. Araştırmacıya protokol ve araştırmacı broşürünü temin etmeleri gerekmektedir. Ayrıca araştırmacının araştırmayı GCP ve protokole uygun bir şekilde yürüteceğini, izleme, yoklama ve denetime izin vereceğini, araştırmayla ilgili önemli belgeleri saklayacağını bir sözleşmeyle belgelendirmekle yükümlüdür. Destekleyici aynı zamanda, araştırmacı kaynaklı yanlış uygulama veya ihmalden doğan olaylar hariç, araştırmadan doğacak herhangi bir talep karşısında gönüllülere ve araştırmacılara tazminat sağlamakla yükümlüdür. Destekleyiciler genellikle düzenleyici kurumlara yapılacak bildirimlerin ya da başvuruların hazırlanmasına yardımcı olur ve araştırmacıdan, ilgili tüm belgelerin etik kurul tarafından incelendiğine dair uygun teyit belgesini de alır.

Araştırma ürününe (IP) yönelik bilgiler, önerilen araştırmayı desteklemeye yeterli olmalıdır. Araştırmacı broşürü hazırlayarak ve broşürü güncelleyerek çalışma programını gerektiren destekleyicinin sorumluluğundadır. Destekleyiciler, IP'nin İyi Üretim Uygulamalarına (GMP) göre tasarlanmasını, üretilmesini ve ambalajlanmasını sağlamalıdır. Ayrıca etiketleme, depolama, işleme ve körlenmiş çalışmalarda körlemeyi kaldırma konusunda bilgi temin etmelidir. Destekleyiciler, etik onay alındıktan sonra araştırmacılara IP temin etmekle ve IP'nin gönderimi, iadesi ve imhasına yönelik ayrıntılı kayıtlar tutmakla yükümlüdür. Destekleyiciler IP için devamlı güvenilirlik değerlendirmeleri gerçekleştirmek, advers ilaç reaksiyonu durumunda araştırmacılara ve düzenleyici kurumlara bildirim yapmakla sorumludur. Ciddi ve beklenmeyen advers ilaç reaksiyonu durumlarında hızlandırılmış raporlamayı gerçekleştirmek de bu sorumluluklar arasındadır.

Destekleyicilerin önemli işlevlerinden biri de araştırmacının GCP'ye, geçerli idari gerekliliklere ve protokole uygun yürütüldüğünü, gönüllülerin haklarının korunduğunu, raporlanan verilerin eksiksiz, doğru ve kaynak belgelerle karşılaştırılarak doğrulanabilir olduğunu teyit etmek için izleyici görevlendirmektir. Destekleyici tarafından yetkin izleyiciler seçilmeli ve araştırmacının tüm yönleri konusunda izleyicilere eğitim verilmelidir. İzlem kapsamı destekleyici tarafından belirlenmelidir. İzlem kapsamı, araştırmacının tasarımına ve karmaşıklığına bağlı olsa da genellikle araştırma öncesinde, esnasında ve sonrasında düzenli merkez ziyaretlerini içermektedir. İzlem faaliyetleri belgelendirilmelidir. İzleyicinin sorumlulukları GCP kılavuzunda belirtilmiştir. Bu sorumluluklar temel olarak araştırmacının protokole uyum, kaynak veri doğrulama işlemi, araştırma gönüllülerine yönelik CRF'de yer alan ya da destekleyiciye elektronik olarak gönderilen kayıtların doğruluğunun kontrolü gibi görevlerini GCP'ye uygun bir şekilde yürütüp yürütmediğini kontrol etmeyi içermektedir.

Birleşik Krallık mevzuatına göre bir klinik araştırmacının destekleyicisi, araştırmayla ilgili iyi klinik uygulamaların ya da araştırmayla ilgili protokolün ciddi bir şekilde ihlal edilmesi durumunda ruhsatlandırma otoritesini, ihmalden haberdar olduktan sonraki 7 gün içinde yazılı olarak bilgilendirmek zorundadır.

Bu mevzuatta "ciddi ihlal", araştırma gönüllülerinin güvenliğini ya da fiziksel veya zihinsel sağlığını ya da araştırmacının bilimsel değerini önemli ölçüde etkileyebilecek ihlal olarak tanımlanmaktadır. Birleşik Krallık mevzuatına bu gerekliliğin eklenmesinin nedeni bu tür ciddi ihlallerin gerçekleşmesi durumunda ruhsatlandırma otoritesinin ivedilikle bilgilendirilerek araştırma gönüllülerinin güvenliğini artırmaktır. Bu sayede ihlale yönelik uygun adımlar atılabilir ve/veya gelecekteki klinik araştırma ya da ruhsat başvuruları ciddi ihlallerden etkilenen araştırmaları da içerdiğinden, bu bilgiler başvurularda dikkate alınabilir. Ciddi ihlallerin MHRA GCP Denetim Kuruluna, GCP.SeriousBreaches@mhra.gsi.gov.uk adresinden bildirilmesi gerekmektedir. Ciddi ihlallerin raporlanması için özel bir form bulunmaktadır. Çok uluslu bir çalışmada, Birleşik Krallık'taki gönüllülerin güvenliğini ya da verilerin bütünlüğünü etkileyecek ciddi bir ihlal gerçekleşmesi durumunda da Birleşik

Krallık otoritelerinin bilgilendirilmesi gerekmektedir. Bu mevzuat ilk olarak Birleşik Krallık'ta yürürlüğe girmiş olsa da diğer otoriteler de benzer gereklilikler getirmeyi düşünmektedir.

Çalışmanın GCP'ye uygun yürütülebilmesi için çoğu destekleyici, standartların ne derece karşılandığını ve olası eğitim ihtiyaçlarını belirlemek amacıyla kendi yoklamacıları ya da dışarıdan görevlendirilen yoklamacılar yoluyla yoklamalar düzenlemektedir. Yoklamacıların araştırma sisteminden bağımsız olması ve yoklamaları gerçekleştirmek için uygun eğitimleri alması gerekmektedir. Destekleyicilerin yoklamaların nasıl, ne zaman ve ne şekilde gerçekleştirilmesi ve raporlanması ancak bu bulguların düzenleyici kurumlara düzenli olarak iletilmesine gerek yoktur. Düzenleyici kurumlar kendi denetimlerini gerçekleştirmekte ve ciddi bir uyumsuzluk belirlendiğinde destekleyicinin yoklama raporlarının kopyasını talep etmektedir. İzleme, yoklama ya da denetim esnasında araştırmacının, kurumun ya da destekleyicinin ekibinin uyumsuz davrandığı tespit edildiğinde, uyum sağlamak için hızlı bir şekilde harekete geçilmesi destekleyicinin sorumluluğundadır. Uyumsuzluğun ciddi ve/veya sürekli olduğu ve destekleyicinin bir araştırmacının merkezini kapattığı durumlarda düzenleyici kurum bilgilendirilmelidir. Bir araştırmanın erken sonlandırıldığı durumlarda araştırmacılar, düzenleyici kurumlar ve etik kurullar bilgilendirilmeli, sonlandırmanın gerekçesi açıklanmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ VE PROTOKOL DEĞİŞİKLİKLERİ

Bir klinik araştırmaya ait en önemli belgelerden biri protokoldür. Protokollerin yapısı ve içeriği benzer olduğundan pek çok destekleyici protokollerin oluşturulduğu bir şablon hazırlamıştır. GCP gereğince protokolde bir başlık, tanımlayıcı numara, tarih olması ve içinde destekleyicinin, araştırmacıların ve izleyicilerin belirtilmesi gerekmektedir.

Protokolde ayrıca giriş, araştırma ürününe ait geçmiş bilgiler, klinik olmayan araştırmalardan elde edilen bulgular, insanlardan daha önce elde edilmiş deneyimlere dayanan risk ve yarar özeti, önerilen dozaj, uygulama yolu ve tedavi sürelerinin gerekçelendirilmesi, referanslar ve ilgili literatürlerin de bulunması gerekmektedir. Araştırma hedeflerinin net bir şekilde belirtilmesi ve seçilen primer ve sekonder sonlanım noktalarını temel alarak tasarımın gerekçelendirilmesi gerekmektedir. Randomizasyon, körleme ve kodların kırılması gibi konularda tarafsızlığı en aza indirmek için alınan önlemlerin açıklanması gerekmektedir. Ayrıca protokole gönüllü katılımı için öngörülen süre, araştırma dönemlerinin sıraları ve süreleri dahil edilmelidir. Araştırma ürününe yönelik sorumluluk yöntemleri ve araştırmanın erken sonlandırılması durumunda ne yapılması gerektiğinin de protokole dahil edilmesi gerekmektedir.

Tüm protokollerde gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri, geri çekilme kriterleri, araştırmadan çekilen gönüllülerden toplanacak veriler ve araştırmadan çekilen gönüllülerin nasıl takip edileceğine yönelik öneriler de bulunmalıdır. Araştırma öncesinde ve sırasında izin verilen/izin verilmeyen ilaçların ve gönüllü uyumuna yönelik izlem yöntemlerinin belirtilmesi gerekmektedir. Etkililik ve güvenlilik parametreleri belirtilmeli, bunlara yönelik bilgilerin nasıl analiz edileceği açıklanmalıdır. İstatistik yöntemleri belirtilmelidir. Ayrıca örneklem boyutunun, araştırmanın gücünün, anlamlılık derecesinin gerekçelendirilmesi; eksik, gerçeğe uygun olmayan ya da kullanılmayan her türlü verinin nasıl işleneceğinin, analiz topluluklarının nasıl belirleneceğinin açıklanması; istatistiksel analiz planındaki her türlü sapmanın tanımlanacağı ve final çalışma raporunda gerekçelendirileceğinin teyit edilmesi gerekmektedir.

Son olarak, protokole araştırma, kalite kontrol ve kalite güvence yöntemleri, finans, sigorta ve yayımlama politikasına yönelik etik konuları belirten bölümlerde eklenmelidir. Pek çok araştırmacı için araştırmaya katılmanın doğrudan finansal bir getirisi

bulunmamaktadır ancak araştırmacılar ya da kurumlar için yazar olarak adını duyurmak güçlü bir motivasyon kaynağıdır. Protokoller sık sık değiştirildiğinden değişikliklerin açık bir şekilde belirlenebilir olması gerekmektedir. Tüm araştırma merkezleri için herhangi bir zamanda hangi versiyonun geçerli olduğunun açık olması için destekleyicinin SOP'leri bu belgelerin oluşturulmasını ve kontrol edilmesini açık bir şekilde kapsmalıdır. Değişikliklerin çok fazla olması durumunda, tüm değişikliklerin tek bir belgede toplandığı birleştirilmiş bir protokol de oluşturulabilir.

ARAşTIRMACI BROŞÜRÜ

Araştırmacı Broşürü (IB) araştırma ürünlerine ait ve ürünün insanlar üzerinde araştırılmasıyla bağlantılı tüm klinik ve klinik olmayan verilerin derlemesidir.

Bu belgenin amacı, araştırmacıların protokolün kilit özelliklerini anlamasını sağlamak ve çalışma gönüllülerinin klinik yönetimine ilişkin kararlar vermesine yardımcı olmak için araştırmacılara ürünle ilgili bilgi sağlamaktır. IB bölümleri verilerin büyük bir kısmını hazırlayan uzmanlar tarafından yazılmalıdır. Broőürün içerdiği bilgiler kısa, dengeli, tarafsız ve tanıtım amacı gütmeyen bir şekilde sunulmalıdır. Dokümanın hazırlanmasında bir hekimin editör görevini üstlenmesi faydalı olabilir. Ayrıca IB şablonu kullanılarak süreç iyileştirilebilir.

ICH GCP kılavuzu, bir IB'de yer alması gereken asgari bilgileri belirtmekte ve düzenine yönelik öneriler sunmaktadır. Araştırma ürününün pazara sürüldüğü ve araştırmanın onaylanan ruhsat dahilinde ürünün kullanımını içerdiği durumlarda IB yerine başka bir belge kullanılabilir. Örneğin Avrupa'da Kısa Ürün Bilgisi, ABD'de Onaylı Etiket ya da Kanada'da Ürün Monografi kullanılmaktadır. IB en azından yıllık olarak incelenmeli ve gerektiğinde revize edilmelidir. Ciddi Advers Olay güncellemeleri gibi önemli bilgilerin IB güncellemesine dahil edilmeden önce doğrudan araştırmacılara, etik kurullara ve düzenleyici kurumlara bildirilmesi gerekmektedir.

IB'de aşağıdaki bölümlerin bulunması ve uygun olduğu durumlarda ilgili referansları içermesi gerekmektedir:

- İçindekiler
- Özet (kısa, iki sayfayı aşmayacak şekilde)
- Giriş (kimyasal, jenerik ve ticari isimler, etkin maddeler, farmakolojik sınıf, öngörülen profilaktik, terapötik veya diyagnostik endikasyonlar ve araştırma yapma gerekçesi)
- Fiziksel, kimyasal ve farmasötik özellikler ve formülasyon (kullanılacak dozaj formlarının yardımcı maddeleri, diğer bilinen bileşiklerle yapısal benzerlikler dahil)
- Klinik olmayan çalışmalar (hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen ilgili farmakolojik, toksikolojik, farmakokinetik ve metabolizma çalışmalarının sonuçlarının özeti ve bunların araştırma ürününe önerilen insan maruziyetini nasıl desteklediğine yönelik bir tartışma dahil edilmelidir)
- İnsanlar üzerindeki etkiler (farmakokinetik özellikler, metabolizma, farmakodinamik etkiler, doz yanıtı, güvenilirlik, etkililik, diğer farmakolojik etkiler ve pazarlama deneyimi dahil olmak üzere insanlar üzerinde bilinen etkileri tartışılmalıdır)
- Verilerin özeti ve araştırmacı için rehberlik (araştırmacının mevcut tüm verileri yorumlamasına yardımcı olacak klinik ve klinik olmayan veriler kapsamlı bir şekilde tartışılmalı, advers reaksiyonlar ile gerçekleştirilecek her türlü test ve önlemler özellikle ele alınmalıdır)

Protokoller, olgu rapor formları ve diğer araştırma belgeleri gibi IB'ler de gizli belgelerdir ve kontrollü bir şekilde oluşturulmaları, dağıtılmaları ve güncellenmeleri gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ İÇİN GEREKLİ TEMEL BELGELER

GCP'nin önemli özelliklerinden biri de araştırmanın tüm yönleriyle doğru standartlara uygun bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamanın yanı sıra araştırma sırasında belgesel kanıtları hazırlanarak çalışmanın üçüncü taraflarca incelenmesini ve araştırmanın tüm yönleriyle doğru bir şekilde yürütüldüğü konusunda bu tarafların tatmin olmasını sağlamaktır. Gerekli temel belgeler, tek başına ve toplu olarak, bir araştırmanın yürütülmesini ve elde edilen verilerin kalitesinin değerlendirilmesini sağlayan; destekleyici, araştırmacı ve izleyicinin GCP standartlarına ve geçerli idari gerekliliklere uyduğunu gösteren belgelerdir. Araştırma için gerekli temel belgelerin toplanması genellikle Araştırma Ana Dosyası olarak anılır. Bu dosya, Yetkili Otorite denetimlerine hazır olmalıdır.

GCP kılavuzunda asgari temel belge listesi, normalde düzenlenecekleri aşamaya göre gruplanmıştır:

1. **Klinik faz başlamadan önce:** IB, protokol, gönüllü bilgileri, finansal özellikler, sözleşmeler, onaylar, özgeçmişler, normal laboratuvar aralıkları, etiketler, araştırma ürünlerinin sevkiyat kayıtları, randomizasyon ve kod kırmaya ilişkin ayrıntılı bilgi, araştırma öncesinde ve araştırmanın başlangıcına ait izleme raporları.
2. **Araştırmanın klinik aşaması gerçekleştirilirken:** Protokol ya da IB güncellemeleri/değişiklikleri ve onayları, yeni araştırmacı özgeçmişleri, normal aralıklar ya da teknik yöntemlerdeki güncellemeler, araştırma ürünü sevkiyatları ve sorumluluk, izleme ziyaret raporları, merkez ziyaretleri dışındaki iletişimler, imzalı gönüllü bilgilendirilmiş olur formları, kaynak belgeler, imzalı CRF'ler, CAO bilgileri, etik kurullara gönderilen ara ya da yıllık raporlar, gönüllü tarama kayıtları, araştırmaya alınma kayıtları ve tanım kodu listesi, atanan görevler listesi ve tutulan örneklerin kaydı.
3. **Araştırma tamamlandıktan veya sona erdikten sonra:** Ürün sorumluluğuna yönelik nihai muhasebe, gönüllü dahil etme listesi, kapanış izlem raporu, tedavi atama kod çözme listesi, nihai çalışma raporu, etik kurula ve gerekli olduğu durumlarda düzenleyici kuruma yönelik nihai rapor.

Bu belgelerden her biri araştırmacı ve/veya destekleyici dosyalarında saklanabilir. Kılavuzda bu belgelerin hangi dosyalarda bulunmasının beklendiği belirtilmektedir. GCP Direktifi, araştırmacıların ve destekleyicilerin temel belgeleri klinik araştırmanın tamamlanmasından en az 5 yıl sonrasına kadar saklamasını gerektirmektedir.

GCP UYGULAMALARI

Standart Çalışma Prosedürleri

Bir klinik araştırma programını başlatmadan önce kapsamlı standart çalışma yöntemleri (SOP) hazırlanması ön koşuldur. Herhangi bir uygulamada kaç adet SOP'ye ihtiyaç duyulacağı ve bu SOP'lerin ne kadar kapsamlı ve ayrıntılı yazılması gerektiğini net bir şekilde belirlemek zordur. Genel ilke olarak SOP'lerin, uygun eğitime ve makul zeka seviyesine sahip profesyonel bir kişinin incelediğinde grubun çalışmalarını nasıl yürüttüğünü anlayacağı ve ortama hızlı bir şekilde uyum sağlayacağı yeterlilikle olması gerekmektedir. Bu durumda SOP'lerin okunabilir, anlaşılabilir ve güncel olması gerekmektedir. Grubun çalışmalarını tüm yönleriyle kapsamlı ancak bundan fazlasını içermemelidir. Örneğin bir şirket, ülke içinde küçük bir operasyon yürütüyorsa ve izlem çalışmalarını her zaman sözleşmeyle dışarıdan gerçekleştiriyorsa, izleme yönelik SOP'lere gereksinimi olmayabilir. Ancak bu çalışmaları gerçekleştirecek sözleşmeli araştırma kuruluşunun (SAK) seçilmesine yönelik SOP'lere gereksinimi olacaktır. SOP'lerin bu belgeleri kullanacak kişiler tarafından yazılması ve bu görevin dışarıdan başka bir gruba

verilmemesi daha iyi olacaktır. Bunu gerçekleştirmek her zaman olası olmayabilir. Bu durumda kullanıcıların en azından SOP'leri incelemesi ve uygulamaya konulmadan önce yorumlarını iletmesi gerekmektedir.

SOP'ler, ICH GCP kılavuzuna uyum sağlamak amacıyla yazılmaktadır. Bu noktada yoruma açık alanlar olduğundan, standartların nasıl elde edileceğine yönelik kapsam farklılıkları bulunur. Pek çok destekleyici kendi SOP'lerini yazmaktadır ancak yayımlanmış pek çok SOP örneği de bulunmaktadır. Bu örnekler, gereksinim duyulduğunda şablon olarak kullanılabilir. SOP'nin düzenli olarak incelenen ve gerektiğinde güncellenen pratik bir belge olması gerekmektedir. Hatta SOP'lerin hazırlanmasına yönelik SOP'ler bulunmalı, bu belgelerde SOP'leri kimin yazacağı, kimlere yönelik olduğu, kimin onaylayacağı, ne zaman yazılacağı, ne zaman güncelleneceği ve revize edileceği belirtilmelidir. Pek çok şirket, SOP'lerini en azından yıllık olarak incelemekte ve güncellemektedir.

Eğitim

Kılavuzların ve idari gerekliliklerin çoğunda eğitimden kısaca bahsedilmiş olsa da eğitim GCP sürecinin en kritik alanlarından biridir. Özellikle şirketler, izleme görevini yerine getirecek personeli çok iyi bir şekilde eğitmelidir. Hekimler ya da klinik araştırma uzmanlarına (CRA) odaklanmak kolay olsa da veri işleme uzmanlarının ve çalışma yöneticilerinin de unutulmaması gerekmektedir.

Eğitim programının iyi yapılandırılması ve sistematik olması gerekmektedir. Her bir kişinin aldığı eğitimlerin kaydı tutulmalı, kişiler yalnızca eğitimini aldıkları işlerde görevlendirilmelidir.

Buna göre SOP, klinik araştırma temel ilkeleri ve GCP konularında eğitim almamış hiç kimse çalışma ekibinde yer almamalı ya da klinik araştırma sorumluluğunu üstlenmemelidir. Diğer eğitimler, kişinin çalıştığı tedavi edici alana yönlendirilmeli, ayrıca görüşme becerileri, sunum becerileri, proje yönetimi gibi aktarılabilir becerileri içermelidir.

Büyük kuruluşlarda eğitimin büyük bir bölümü ekibin deneyimli üyelerinin yeni gelen kişileri kanatları altına alarak ilk birkaç haftada ya da ayda bu kişiye yardımcı olmasıyla gerçekleştirilmektedir. Küçük gruplarda bu sistemi kullanmak mümkün olmayabilir ancak klinik araştırma ve GCP'yi tüm yönleriyle ele alan eğitim kursları bulunmaktadır, bu nedenle eğitim sağlamamanın herhangi bir bahanesi olamaz.

Ayrıca eğitimin asla sona ermediği, klinik araştırma ekibinin en deneyimli üyelerine dahi yeni bilgiler sunmak gerektiği de unutulmamalıdır.

Klinik Gelişim Planı

Bir ilaç şirketinin gerçekleştirdiği tüm çalışmalar, bir ürünün klinik gelişim planının bir parçası olmalıdır. Tek başına bir protokol olamaz. Yeni bilgiler ortaya çıktıkça planlar da değişecektir. Dolayısıyla bu planlardan birinin içinde yer alan çalışma da değişime tabi olacaktır. Klinik gelişim planları genellikle ruhsat başvurularında kullanmak üzere hedef ürün profilini destekleyecek veriler elde etmek için tasarlanan çalışmaları içerir. Destekleyicinin bakış açısına göre hedef ürün profili, tedavi için ideal profil ve endikasyonlar ya da etiketlemeyi göstermektedir.

"İnsanda ilk kullanım" olan Faz I (insan farmakolojisi) çalışma, ürünün temel güvenilirlik profil programını belirleme amaçlıdır. Ayrıca ürünün farmakokinetik profili ve belki de farmakodinamik özelliklerinin ilk belirtileri elde edilir. Bunlar, ilerlemek için hangi bileşenlerin gerekli olduğunun belirlenmesine yardımcı olabilir. Faz II (tedavi edici araştırma) çalışmalarda seçilen endikasyondaki etkililiğin ilk kanıtları ve ilk güvenilirlik kanıtları aranır. Faz II sonuçlarının ortaya koyduğu yarar/risk profilini doğrulamak amacıyla uygun faz III (tedavi edici doğrulama) araştırma programlarının yürütülebilmesi için faydalı etkinin boyutuna yönelik bir fikir oluşturulması önemlidir. Gelişimin tüm aşamaları için karar verme noktaları belirlenmelidir. Bu sayede, bileşenlerden birinin yeterli

yarar sağlamaması ya da advers etkilerin çok yaygın olması durumunda gelişim için seçenек bir strateji izlenebilir ya da gelişim sona erdirilebilir. Faz III programı başarılı bir şekilde tamamlandığında tüm klinik öncesi ve klinik veriler ruhsat başvurusu için toplanır ve onay için düzenleyici kurumlara iletilir.

Ruhsat alındıktan sonra, ürünün önemli rakip ürünlere kıyasla değerini araştırmak veya yeni bir tedavinin güvenlilik profilini daha net bir şekilde belirlemek için Faz IV ya da tedavi edici kullanım çalışmaları gerçekleştirilebilir. Günümüzde "ekonomik" çalışmalara yönelik gereksinim de artmaktadır. Ekonomik çalışmalar, bir tedavinin etkililik yararlarına ve güvenlilik risklerine ek olarak farmakoeconomik yararlarına yönelik kanıt toplamak amacıyla gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmaların GCP kavramının dışında, hatta şirketlerin pazarlama departmanları tarafından yönetilecek şekilde düzenlenmesine yönelik bir eğilim görülmüştür. Ancak günümüzde Avrupa'da bu araştırmaların çoğu uygun standartlar çerçevesinde yürütülmek ve uygun eğitim almış klinik araştırma uzmanları tarafından denetlenmek zorundadır. Dünya genelinde çok sayıda sağlık teknolojileri değerlendirme şirketi kurulmaktadır. İngiltere ve Galler'deki Ulusal Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) ve İskoç ekonomik yararına dayanarak tedavi kullanımı konusunda tavsiyelerde bulunan İskoçya İlaç Konsorsiyumu (SMC) bunlara örnek gösterilebilir. Bu verilerin faz III gelişim aşamasında klinik verilere paralel olarak toplanması gerekmektedir.

Bir planda klinik gelişim programı oluşturulduktan sonra her özgül çalışmanın tasarımının yapılması ve çalışmaların yürürlüğe konması olasıdır.

Araştırmacı Seçimi

Bir araştırmacının ilk adımı protokol taslağının hazırlanması olsa da sürecin ilk aşamalarında araştırmacı seçimi de yüksek önceliğe sahiptir.

Araştırmacı seçiminin en önemli unsuru, belirli programlar için doğru kişilerin seçilmesidir. Başlıca kanaat önderleri belirli bir alanda en gelişmiş çalışmalar sergilese de bu kişiler genelde ruhsat başvurularına yönelik çok merkezli Faz III projelerde çalışmak istemez.

Faz I çalışmalar için çoğu büyük şirketin "şirket bünyesinde" birimleri bulunmaktadır. Diğer şirketler, Faz I tesisleri olan çok sayıda SAK'tan birine başvurmaktadır. Yıllardır faaliyet gösteren bu birimler, çalışma yürütme konusunda çok deneyimlidir. Bu birimler protokolün tasarlanması konusunda yerinde önerilerde bulunabilir ve çalışmanın ne kadar süreceğine dair doğru görüşler sunabilir. Faz II çalışmalar genellikle akademik klinik birimlerde gerçekleştirilse de SAK'lar bu çalışmaların bir bölümünü de üstlenebilir.

SAK seçiminde kilit noktalar birimin büyüklüğünü kontrol etmek, özgeçmişleri ve ekibin eğitim kayıtlarını incelemek, SOP'leri incelemek ve ilgili çalışmayı nasıl yürüteceklerini açıklamalarını istemektir.

İlgili SAK konusunda diğer şirketlerdeki meslektaşların deneyimlerini öğrenmek de sağduyulu bir davranış olabilir.

Faz II-IV çalışmaların akademik/hastane/aile hekimliği birimlerinde gerçekleştirileceği durumlarda hiçbir varsayımda bulunmamak ve tüm gerekli noktaların ele alınmasını sağlamak için bir "kontrol listesi" oluşturmak akıllıca olacaktır. Buna çalışmayı gerçekleştirecek ekibin belirlenmesi, özgeçmişlerin toplanması, potansiyel çalışma topluluklarının belirlenmesi ve birimin çalışmayı gerçekleştirecek ekipmana sahip olmasının sağlanması da dahildir. Çalışmanın başında araştırmacının verilerin toplanması ve aktarılması konusunda iş birliği yapacağı ve ICH GCP kılavuzuna uygun hareket edeceği konusunda anlaşmaya varmak önemlidir.

Araştırmacı seçerken kaçınılması gereken tuzaklardan biri de bu kişinin görevini düzgün bir şekilde yapmasını engelleyecek, hasta topluluğu ya da personel kaynaklarıyla ilgili başka çalışmaları olmadığına emin olmaktır. Düzenleyici kurum denetçileri, sorumlu araştırmacı olarak belirtilen kişinin en azından hastaların bir bölümünü görüp görmediğini

kontrol etmektedir. Birim başkanının kongreler ya da başka çalışmalar nedeniyle hiçbir hastayı göremeyebileceği durumlarda, uluslararası üne sahip birini birim başkanı olarak seçmek uygun olmayabilir.

Protokol

Tüm klinik araştırmaların yazılı ve onaylı bir protokolü olmalıdır. Tüm klinik protokoller eksiksiz ve kapsamlı olmalıdır. Protokoller uzun olduğundan, bu belgeleri kontrol ederek makul bir boyuta getirmek için gerekli çaba gösterilmelidir ancak protokolün kapsamlı kalması önemlidir. Protokol, araştırmacının çalışma haritası olarak görülebilir, bu nedenle temel GCP belgelerinden biridir. Protokol ve ekleri, araştırmacıların ve yardımcı araştırmacıların çalışmayı gerçekleştirebilmeleri için gerekli tüm yazılı belgeleri içermelidir. Protokolün içeriği, bu bölümün başında belirtilmiştir.

Olgu Rapor Formu Tasarımı

Olgu rapor formları (CRF), ürünün etkililiğinin ve güvenliliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılacak bilgilerin toplanmasında kritik önem taşıyan belgelerdir. Genellikle araştırmacılar ya da asistanları tarafından dosyalanmaktadır ve verilerin çoğu başka belgelerden aktarılmıştır. Verilerin ilk olarak kaynak belgelerde kayıt altına alındığı durumlarda kaynak belgelerin araştırmacının kontrolü altında kalması gerekmektedir.

CRF tasarımında basit bir ilkenin göz önünde bulundurulması gerekir. Bu belge kullanıcı dostu olmalıdır!

Çoğu çalışma artık elektronik veri yakalama sistemi üzerinden yürütülmektedir. Bu sistemde araştırmacılar ya da ekip üyeleri verileri bilgisayara girer ve veriler, elektronik bir araştırma veritabanına aktarılır. Elektronik veri yakalama sistemi, bazı verilerin girildikleri sırada kontrol edilmesini ve temizlenmesini sağlamakta, araştırmanın sonunda veritabanının daha hızlı kilitlenmesine olanak vermektedir. Ancak toplanan tüm veriler için kaynak verinin ne olduğunun belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca kaynak veriden analiz edilen elektronik veritabanına ve çalışma raporuna kadar uzanan bir yoklama sistemi olması gerekmektedir.

CRF tasarımının standart hale getirilmesi büyük bir avantaj sağlar. Bu sayede araştırmacılar sizin tarzınıza, izleyiciler sayfaların nasıl izlenmesi gerektiğine ve olası sorunların nerelerde ortaya çıkacağına, veri giriş ekibi sayfaların işlenmesine alışkın olur; veri yönetim ekibi doğrulama kontrolleri için benzer programlar kullanabilir, istatistik uzmanları analiz için benzer programlar kullanabilir ve raporları yazan kişiler çalışma raporunda benzer şablonlar kullanabilir. Ayrıca düzenleyici kurumlar için gerekli olan klinik etkililik özeti ve klinik güvenlilik özetlerinde bulunan, pek çok araştırmadan elde edilen bilgilerin entegre bir etkililik ve güvenlilik özeti olarak hazırlanmasına olanak tanıyabilir.

Tüm çalışmalarda temel demografi verileri, eşzamanlı ilaçlar ve güvenlilik verileri gibi ortak veriler bulunur. Bazı veriler, belirli bir tedavi edici alandaki (örneğin tüm kardiyovasküler çalışmalar) tüm protokollerde ortaktır, bazı veriler belirli bir hastalık alanındaki (örneğin tüm kalp yetmezliği çalışmaları) tüm araştırmalarda ortaktır, bazı veriler ise planlanan çalışmaya özeldir. Bu sayede, veri toplama işleminin pek çok diğer protokolle ortak olduğu durumlarda çalışmaya özel olan alanları en aza indirmek olasıdır.

Etik Gözden Geçirme

Tüm protokollerin bağımsız bir etik gözden geçirme kurulu tarafından incelenmesi ve onaylanması gerekmektedir. ICH GCP taslağı hazırlanırken etik kurulların görüşü alınmamış ve sektör destekli araştırmacılar bir anda kurullardan belgeler konusunda ek taleplerde bulunmaya, kurulun GCP'ye uygun olup olmadığını, yazılı bir tüzükleri olup olmadığını, hangi üyelerin katılım sağladığını ve belirli bir araştırmayı kimlerin incelediğini

sorgulamaya başlamıştır. Pek çok kurul, çalışmalarına bu şekilde müdahale edilmesine tepki göstermiştir. Günümüzde ise üyelerin öğrenimi ve eğitimi sayesinde pek çok kurul görevlerini profesyonel ve sorumluluk sahibi bir şekilde yerine getirmektedir.

Araştırmacı Toplantıları

Araştırmacı toplantıları, birden fazla merkez içeren çalışmaların önemli bir parçasıdır. Bu toplantılar araştırmacılara protokolün ya da CRF'nin tanıtıldığı toplantıları değil, araştırmacılar ve araştırma hemşiresi gibi projenin uygulamaya konulmasında önemli göreve sahip çalışanlara yönelik son eğitimi ifade etmektedir.

Gönüllü dahil etme çalışmalarının ve ölçütlerinin herkes tarafından tam olarak anlaşılmasını ve projenin başlatılmasını amaçlamaktadır. Bu tür toplantılar günün büyük bir bölümünü kaplamaktadır. Araştırmacıların araştırmayla ilgili belgeleri incelemesinin üzerinden uzun zaman geçtiğini ve pek çok başka çalışmaya dahil olduğunu varsaymak en iyi yaklaşım olacaktır. Bu nedenle toplantı, çalışmayı tüm yönleriyle ele almayı amaçlamalıdır. Araştırma ürününe ilişkin temel verilerden başlayarak protokol ve CRF'ye geçilmeli, klinik araştırma tedarikleri ve laboratuvar örnek toplama işlemleri gibi lojistik konular ele alınmalı, araştırmacıların karşı karşıya kalabileceği sorunlar ve izleme hizmeti boyunca verilecek destekler tartışılmalıdır.

İzleme

Bir çalışmanın izlemi, bir araştırmacının belirli bir protokole katılmaya ilgi ve istek gösterdiği anda başlamaktadır. İzleme ziyaretleri üç aşamaya ayrılmıştır: Hastaların çalışmaya dahil edilmeye başlanmasından önce, hastaların dahil olduğu ve verilerin kayıt altına alındığı etkin çalışma döneminde ve son olarak hastalar için tüm ziyaretlerin tamamlandığı, veritabanının temizlendiği ve çalışmanın tamamlandığı dönemde. Çalışmanın karmaşıklığına, yakın zamanda merkezin destekleyici tarafından başka çalışmalar için kullanılıp kullanılmadığına, eczane, röntgen, hematoloji gibi bölümler ve/veya kurumlarla yapılması gereken sözleşmelerin sayısına bağlı olarak çalışma öncesinde iki ila altı ziyaret gerçekleştirilmesi gerekecektir. Çalışma öncesi son ziyaret, çalışmanın başlatılacağı ziyarettir. Çalışma için gerekli tüm unsurların merkezde olması, araştırmacı ve ekibinin bilgilendirilmiş ve ilk gönüllüyü çalışmaya dahil etmeye hazır olması gerekmektedir.

Çalışma sırasında gerçekleştirilen izlemelerin sıklığı çalışmanın yapısına, araştırmacının yoğunluğuna ve çalışmanın süresine bağlı olarak değişmektedir. Çok karmaşık ölçümler gerektiren Faz II çalışmalarının bazılarında izleyiciler, her şeyin sorunsuz ilerlemesini sağlamak amacıyla ilk iki ya da üç hastanın çalışmaya dahil edilme sürecine katılmak isteyebilir. Çalışma programlarının başlangıç aşamasında bir hastanın çalışmaya dahil edilme ziyareti gerçekleştirilirken şirketin gözlemci hekiminin ya da kıdemli klinik izleyicinin katılım göstermesi ilkesi, tüm klinik çalışmalarda kullanılabilir. Bu sayede şirket çalışanları protokolün yürütülmesinde ya da olgu rapor formunun tamamlanmasında karşılaşılan her türlü önemli zorluğu ya da sorunu tespit ederek anında bu konuları ele alabilir, bunların ciddi ve sürekli bir sorun haline gelmesini engelleyebilir. İzlemenin ne sıklıkta gerçekleştirilmesi gerektiğine yönelik net bir kural belirlemek zordur. Düzenleyici kurumlar, destekleyicilerin risk temelli yaklaşım benimsemesine izin vermekle birlikte, çoğu çalışmada izlemeler 3-6 haftada bir kez gerçekleştirilmelidir.

Bu ziyaretler, çalışma merkezinin tüm yönleriyle incelenmesini sağlayacak şekilde yapılandırılmış ve rutin olmalıdır. Çalışma merkezi personeli, ne olacağı konusunda bilgilendirilmelidir. Bu sayede ziyarete daha iyi hazırlanarak zamanın en iyi şekilde değerlendirilmesini sağlayabilirler. Ziyaret, yukarıda anlatılan tüm gerekliliklere uyumlu hareket edilmesini sağlayacak şekilde yapılandırılmalıdır. Ayrıca tamamlanan olgu rapor formlarının incelenmesini, kaynak veri doğrulamasını, tüm advers olayların protokol

gerekliliklerine uygun bir şekilde raporlanmasının sağlanmasını ve araştırma ürününün uygun bir şekilde depolanmasının, imha edilmesinin ve uygun olduğu durumlarda iade edilmesinin sağlanmasını içermelidir. Aynı zamanda bu ziyaretler, laboratuvar örneklerinin merkezi bir kargo hizmetiyle toplanması ya da yeterli oranda klinik araştırma materyalinin zamanında temin edilmesinin sağlanması gibi lojistik sorunları ele almak için de bir fırsat olarak görülmelidir.

Çalışma sonrası ziyaretler mevcut veri sorunlarını çözmek, kalan klinik araştırma malzemelerini ya da araştırma ürününü toplamak, ödünç verilen ekipmanı geri almak, araştırmacının temel belgeler dosyasının eksiksiz olup olmadığını kontrol etmek ve bu dosyanın nerede arşivleneceğini kayıt altına almak, araştırmacı ile çözülmeyi bekleyen sorun olmadığını ve uygun ödemeler için gerekli düzenlemelerin yapıldığını teyit etmek için gerçekleştirilmektedir.

Araştırmacı Sözleşmeleri

Araştırmacı sözleşmesi ya da anlaşması, şirketin araştırmacıya çalışmayı etkili bir şekilde yürütebilmesi için gerekli olan tüm bilgileri sunmasını ve hastaların tıbbi çıkarlarını koruyabilmesi için araştırmacıya düzenli olarak yeni güvenilirlik bilgilerinin iletilmesini sağlamalıdır. Şirket aynı zamanda CRF'ler ve araştırma ürünleri gibi araştırma için gerekli olan tüm materyallerin temin edilmesini, düzenleyici kurumlardan onay alınmasını ve finansal programda belirtildiği şekilde ödemelerin yapılmasını kabul eder. Araştırmacı GCP'ye uygun hareket etmeyi, verileri kayıt altına almayı, izleme, yoklama ve denetime izin vermeyi ve araştırmanın sonunda araştırmayla ilgili temel belgeleri saklamayı kabul eder. Araştırmacı aynı zamanda etik kurul onayı almayı, protokolü takip etmeyi, anlaşmaya varılan sayıda hastayı çalışmaya dahil etmeyi, CRF'leri doğru bir şekilde doldurmayı ve kaynak veri doğrulamasına izin vermeyi kabul eder.

Veri Toplama ve Yönetimi

Kağıt üzerinde ya da elektronik veri toplama sistemleri araştırmacının ziyaret mantığını takip etmesini sağlar ve işaretlenebilir kutucuklar sayesinde serbest metin oranı en aza indirilir.

Veri giriş sürecinin olası olduğunca kolaylaştırılması önemli olsa da kaynak verilerin araştırmacı merkezinde kayıt altına alınmasının çalışmanın en kritik aşaması olduğu ve destekleyicinin en az kontrol edebildiği süreç olduğu unutulmamalıdır.

CRF'lerin kağıt üzerinde ya da elektronik ortamda olmasına bakılmaksızın, kaynaktan rapora aktarılan verinin bütünlüğünün korunması çok önemlidir.

Mantık ya da doğrulama kontrolleri elektronik olarak gerçekleştirilir. Bu süreçte örneğin ikinci ziyaret tarihinin birinci ziyaret tarihinden sonra olup olmadığı kontrol edilir.

Ayrıca eksik ya da yanlış veriler tespit edilerek araştırmacı bilgilendirilir ve gerekli düzeltmeleri yapması sağlanır. Elektronik CRF'ler bazı verilerin giriş esnasında kontrol edilmesini sağlamakla birlikte yine de veritabanının oluşturulmasından itibaren sistemde tam bir veri noktaları yoklaması yapılmalıdır.

Tüm veriler temizlendikten sonra veritabanı "kilitlenebilir" ve istatistiksel analizler yürütülür.

Çalışma Raporu

Çalışma raporu, çalışmada yer alan kişilerin tüm çalışmalarıyla oluşturulan nihai üründür. Bu raporda nelerin yapıldığı ve bulguların ne olduğu kapsamlı bir şekilde anlatılır. Toplamda yaklaşık 20 eki bulunur, büyük bir çalışmada binlerce sayfadan oluşabilir. Klinik çalışma raporunun yapısı ve formatına ilişkin olarak hazırlanan ICH kılavuzunda (E3) raporun içeriği ayrıntılı bir şekilde açıklanmaktadır. Pek çok şirketin çalışma raporu hazırlanmasına yönelik bir SOP'si bulunur. Bu SOP'de raporun yapısında temel alınacak

içerikler bulunmaktadır. Ayrıca pek çok şirketin belge yönetim sisteminde elektronik rapor şablonları bulunmaktadır.

Malzemeler

Klinik araştırmalara tedarik edilen araştırma ürünlerinin yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve başka hiçbir amaç için kullanılmaması gerektiği net bir şekilde anlaşılmalıdır. Bu nokta araştırmacı sözleşmesinde de açıkça belirtilmelidir. Malzemeler uygun kalite güvence kontrollerinden geçirilerek dikkatli bir şekilde bir araya getirilmeli ve açık bir şekilde etiketlenmelidir. Tüm izleyici ziyaretlerinde malzemeler denetlenmeli, çalışma sonunda kullanılmayan ve imha edilen malzeme sayısı eşit olmalıdır. Kullanılmayan tüm materyaller şirkete iade edilmeli ya da uygun bir şekilde imha edilerek imha sertifikası alınmalı, bu sertifika çalışma ana dosyasında temel belgelerle birlikte saklanmalıdır.

Sistemler

Tüm klinik araştırmalarda elde edilen verilerin bir noktada bir bilgisayar veritabanına aktarılacağını söylemek yanlış olmaz. Bu noktada ortaya çıkan tek soru, veri toplama ve aktarma sürecinin hangi noktada elle yazma sisteminden bilgisayara aktarılmış veriye dönüştürüldüğüdür.

Verilerin yoklama süreci, bilgisayara aktarıldığı anda yeni ve farklı bir ortama geçtiğinden, sürecin bu parçası GCP açısından önemlidir.

Bilgisayar sisteminin ortamında GCP'ye gereksinim duyulmaktadır. Yoklama sürecinin izlenmesi ve verilerin sistemin bir bölümünden diğerine taşınması sırasında sistemin tasarım ve operasyon açısından verilerin bozulmasına izin vermeyecek güce sahip olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hem doğrulamaya hem de yoklamaya gereksinim duyulmaktadır ve bu iki gereklilik, GCP'nin bir parçasıdır.

Dosyalama ve Arşivleme

GCP klinik araştırmanın düzgün bir şekilde yürütülebilmesi ve üçüncü taraflarca incelenebilmesi için her bir aşamasının belgelendirilmesi sürecidir. Bu nedenle ilgili belgelerin doldurulması, bu faaliyetin çok önemli bir parçası haline gelmektedir. Belgeler temin edilemediğinde yoklama ve/veya denetleme yapan kişiler, kanıtların var olmadığı izlenimine kapılır! Arşivlemenin amacı, projenin tüm kayıtlarının gerekli süre boyunca saklanması ve güvenceye alınmasıdır. ICH GCP kılavuzlarında "son ruhsattan iki yıl sonra" şeklinde süreler belirtilmektedir, bunlar asgari gereklilik olarak görülmelidir. Avrupa'da GCP Direktifine göre araştırma belgelerinin araştırmanın tamamlanmasından sonra en az 5 yıl boyunca arşivlenmesi gerekmektedir. Bazı şirketler, bu gereklilikleri önerilen sürenin ötesine taşımayı tercih edebilir. Hasta dosyalarının ya da diğer kaynak verilerin hastane, kurum ya da klinik tarafından izin verilen azami süre boyunca saklanması önerilmektedir. Bu süre genellikle çeşitli ulusal sağlık otoritelerinin hasta kayıt saklama politikalarına göre belirlenmektedir. Nihai çalışma raporu söz konusu olduğunda, bu raporun destekleyici tarafından ürün ömrünün sona ermesinden beş yıl sonrasına kadar saklanması gerekmektedir. Pek çok şirket, bu durumu uygulamada kayıtların neredeyse ebediyen saklanması gerektiği şeklinde yorumlamaktadır. Avrupa'da destekleyicilerin GCP Direktifi gereğince arşivden sorumlu kişiler ataması gerekmektedir. Arşivlere erişim sınırlı olmalıdır ve kayıt altına alınmalıdır. Arşiv sahipliğinin devredilmesi izlenmeli, kullanılan ortam okunabilirliği ve tamlığı korunmalı, ayrıca kayıtlarda yapılan her türlü değişiklik izlenebilir olmalıdır.

Kalite Güvence ve Denetimler

Kalite güvence konusu muğlaktır, yoklamalar ve denetimler konusunda endişeler bulunmaktadır ancak bunların yöntemlerde bulunan terimlerden ibaret olduğu ve çalışma

sonunda sunulan verilerin, protokoldeki tanımlar çerçevesinde toplanması gereken veriler olduğunu sağlamaya yönelik olduğu unutulmamalıdır.

Tanımlanması ve anlaşılması gereken üç terim bulunmaktadır: Kalite güvence (QA), kalite kontrol (QC) ve yoklama. Aşağıdaki tanımlar ICH GCP kılavuzlarından alınmıştır.

Kalite güvence araştırmanın iyi klinik uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleştirilmesini, raporların buna uygun olarak oluşturulmasını, belgelenmesini, kaydedilmesini ve raporlanmasını güvenceye almak amacıyla planlanmış sistematik eylemlerin tümü şeklinde tanımlanmaktadır.

Kalite denetimi araştırmayla ilgili faaliyetlerin kalite koşullarının yerine getirildiğini doğrulamak amacıyla, kalite güvence sistemi içerisinde kullanılan operasyonel teknikler ve gerçekleştirilen faaliyetleri içermektedir. Kalite denetim faaliyetleri, araştırmanın planlanmasına, yürütülmesine, izlemine, veri işleme sürecine ve raporlanmasına dahil olan destekleyici çalışanları ya da SAK da dahil olmak üzere araştırma ekibinin tamamını ilgilendirmektedir. Bu faaliyetlerin amacı araştırma gönüllülerinin gereksiz risklere maruz kalmasını ya da güvenilir olmayan verilerden yanlış sonuçların elde edilmesini önlemektir.

Yoklama araştırmayla ilgili faaliyetler ile araştırmadan elde edilen verilere ait kayıt, analiz ve doğru raporlama işlemlerinin araştırma protokolü, destekleyicinin standart çalışma yöntemleri, iyi klinik uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği hususlarını araştırmak amacıyla, araştırmayla ilgili faaliyetlerin ve belgelerin araştırma sürecinden bağımsız ve sistematik olarak incelenmesidir.

Yoklama, destekleyicinin klinik araştırmadan sorumlu birimlerden bağımsız bir bölümü ya da şirket dışı bir yüklenici tarafından gerçekleştirilmelidir. Yoklama sertifikası, uygun yoklama işleminin gerçekleştirildiğini belirten bir onay beyanıdır. Yoklama tamamlandığında düzenlenmeli ve çalışma ana dosyasında saklanmalıdır.

Bir klinik araştırmanın belgelerinin ya da yöntemlerinin Yetkili Otorite tarafından incelendiği durumlarda bu işleme genellikle "denetim" adı verilir. GCP Direktifi Avrupa'daki denetimleri yasal bir çerçeveye oturtmaktadır. GCP uyumunun doğrulanması için Denetim yapan kişilerin her üye devlet tarafından atanması, bu kişilerin uygun eğitim alması, ayrıca klinik araştırma, mevzuat, sağlık sistemleri ve SOP kapsamında çalışma konusunda deneyimli olması gerekmektedir. Denetimler klinik araştırma öncesinde, sırasında ya da sonrasında ruhsat başvurusunun bir parçası olarak ya da ruhsat verilmesinin ardından izleme amaçlı olarak gerçekleştirilebilir. Denetimlerin belgelendirilmesi gerekmektedir. Sonuçlar, üye devletler arasında paylaşılabılır.

GCP İÇİN ULUSAL ÇERÇEVE

ICH süreciyle GCP uyumunun sağlanması, ICH bünyesindeki ülkelerde (ABD, AB ve Japonya) bulunan pek çok ulusal kurumun kendilerine özgü GCP oluşturması gereksinimi ortadan kaldırmıştır.

ICH dışındaki ülkelerde bazı kurumlar ICH GCP'yi başlangıç noktası olarak almış, Helsinki Bildirgesi'ni de kullanarak kendi ilkelerini oluşturmuş ve bunları mevzuatlarına eklemiştir. Örneğin Yeni Zelanda'da İlaçlara Yönelik Düzenleyici Kılavuz, Sayı 3: İyi Klinik Araştırma Uygulamaları Ara Kılavuzu bulunmaktadır. 60 sayfalık bu doküman, burada ele alınan tüm GCP maddelerini içermektedir ve Yeni Zelanda'da araştırma yürütenlere yönelik pratik ayrıntılar sunmaktadır. Yeni Zelanda kılavuzu, ICH kılavuzunun GCP'de "dünya" standardı olarak kabul edilmesine kadar kullanılan "ara" kılavuzdur. Benzer şekilde, Güney Afrika Sağlık Bakanlığı da 2000 yılında Güney Afrika'da İnsan Katılımcıların Bulunduğu Klinik Araştırmalarda İyi Uygulamalar adı altında kılavuzlar yayımlamıştır. Bu kılavuzlar, Helsinki Bildirgesi ve ICH GCP'nin 2000 tarihli versiyonlarını temel almaktadır.

Pek çok ülkede GCP çerçevesi halen ülkeye özgü bir şekilde oluşturulmaktadır. Avrupa Birliğinde Klinik Araştırmalara ilişkin olarak hazırlanan Direktifte, ulusal mevzuatın 25

ülkenin tamamında Mayıs 2004 tarihine kadar yürürlüğe konulması zorunlu kılınmıştır. Bunun yanı sıra yetkili otoritelere başvurular, etik kurullar, EudraCT numarasının alınması ve advers reaksiyonların raporlanması konularında daha ayrıntılı bilgiler veren yasal açıdan bağlayıcı beş kılavuz belge de yayımlanmıştır. 2005/28/EC sayılı Direktif, 8 Nisan 2005 tarihinde GCP Direktifine ek olarak yayımlanmıştır ve araştırma ana dosyaları, denetçiler ve GCP denetimlerine yönelik ilgili dokümanların 2006 yılına kadar tamamlanması öngörülmüştür.

GCP yeni bir bilimin keşfinden ziyade süreçle ilgili olsa da çok dinamik bir konudur, sürekli olarak gelişmekte ve iyileştirilmektedir. İlerleyen yıllarda dikkate alınacak konulardan biri de araştırmacıların ve gönüllülerin verileri doğrudan destekleyicinin veritabanına gireceği şekilde elektronik veri toplama yöntemlerinin daha yaygın kullanımı olacaktır. Buna ek olarak elektronik depolama, işleme, raporlama ve yetkili otoriteler için ruhsat başvurularının toplanması gibi süreçler de GCP çerçevesinde gündeme gelecektir.

SONUÇLAR

GCP'nin kalıcı olduğu konusunda şüpheye yer yoktur. Akademik departmanlar da araştırmalarını GCP'nin sunduğu yapılandırılmış ortamda yürütmenin değerinin farkına varmıştır, hatta hastanelerde GCP'yle ilgili kurslar verildiği görülmektedir. Mevzuat, öğrenim ve araştırmalara dahil olan herkesin eğitimi sayesinde, insan gönüllüler üzerinde yapılan araştırmaların standartları iyileştirilmektedir, elde edilen iyileştirilmiş sağlık sistemi de bunun kanıtı niteliğindedir.

KONUyla İLGİLİ DİĞER KAYNAKLAR

- World Medical Association's Declaration of Helsinki. "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects". Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983, 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989, 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996, and the 52nd WMA General Assembly Edinburgh, Scotland, 2000.
- ICH Guideline (1996) Topic E6: Good Clinical Practice – Consolidated Guideline, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers, Geneva. (Issued as CPMP guideline CPMP/ICH/135/95)
- ICH Guideline (1995) Topic E3: Structure and content of Clinical Study Reports. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers, Geneva. (Issued as CPMP guideline CPMP/ICH/137/95)
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4th April 2001 on approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal, L121, 1st May 2001
- 2001 FDA Code of Federal Regulations (21 CFR), part 11 – Electronic Records, Electronic Signatures; part 50 – Protection of Human Subjects; part 54 – Financial Disclosure by Clinical Investigators; part 56 – Institutional Review Boards; part 312 – Investigational New Drug Application; part 314 – Application for FDA Approval to market a new drug.
- The medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004; Statutory Instrument 2004 No. 1031; HMSO
- Directive 2005/28/EC of 8th April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Official Journal of the European Union, L 91/13, 9 April 2005.
- Advanced therapy medicinal products Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.

13

Standart Çalışma Yöntemleri

Pauline Arnott

DAR Ltd, Carnwath, İskoçya, BK

GİRİŞ

Geçmişte kötü tasarım, yetersiz izlem, eksik veri işleme sistemleri ya da klinik araştırma sonuçlarının hatalı yorumlanması nedeniyle yeni ilaçların geliştirilmesi sırasında istenmeyen sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, klinik araştırma verilerinin ve bu verileri elde etmek için kullanılan yöntemlerin kalitesine ilişkin haklı bir kaygı doğmuştur. İyi klinik uygulamaları (GCP) standartlarının gelişmesiyle klinik araştırmaların kalitesi ve şeffaflığı da artmıştır. İyi klinik uygulamalarının gerekliliklerinden biri de Faz I-IV klinik çalışmaların yürütülmesi sırasında sorumlu kurumun belgelere dayalı kalite kontrol ve kalite güvence sistemlerine sahip olmasının, araştırmacının yazılı standart çalışma yöntemlerine (SOP) bağlı olmasının sağlanmasıdır. Bunun amacı, uygun niteliklerdeki kişilere aynı hammaddeler verildiğinde SOP'deki talimatları adım adım izleyerek aynı sonuca ulaşabilmelerini sağlamaktır. Bu sayede gerekli olduğunda klinik araştırma sonuçlarının aynıının üretilebilmesi sürecinin zorluğunu azaltmış, bir yandan da çalışma sonuçlarının tekrar edilebilir olmasıyla araştırmaların güvenilirliği açık bir şekilde artırılmıştır.

SOP'ler ilgili tüm yasal ve düzenleyici gereklilikler ile şirket ve sanayi gerekliliklerini içermelidir. Günümüzde hem EEC hem de FDA düzenleyici kurumları, tüm kuruluşların yazılı bir SOP'sinin olmasını gerekli kılmaktadır. SOP'nin var olması, dünya genelindeki otoritelerin yerel gerekliliklere bakmaksızın, ilaç araştırma faaliyetlerinin kalitesini kabul etme ve bu kaliteye itibar gösterme olasılığını büyük oranda arttırmaktadır. Hatta günümüzde, yoklamaları gerçekleştiren bağımsız kişilerin bir çalışmanın iyi klinik uygulamaları gerekliliklerine uygun olduğunu kabul etmesi için en az elli ayrı belgeden oluşan yazılı SOP'nin hazır bulunması gerekmektedir.

SOP'ler sayesinde iyi klinik uygulamaları standartları korunabilmektedir.

Bir işyerinde SOP'lerin uygulamaya konması sık karşılaşılan bir sorun olsa da bu süreç, doğru SOP oluşturma yaklaşımı ile çok daha kolay bir hale getirilebilir. Aşağıdaki bölümde etkin SOP oluşturma/uygulamaya koyma yaklaşımı ele alınmaktadır. Bu bölümde ayrıca SOP gereksinimi, kontrol süreci ve bunların gerçekleştirilmesini sağlayacak etkin bir yöntem tartışılmakta, ayrıca bir SOP prototipinin ana özellikleri anlatılmaktadır. Başarılı bir SOP sistemi oluşturulabilmesi için isteğin kuruluşun en üst seviyelerinden gelmesi gerekmektedir. Bu kişiler SOP'lere olumlu bir bakış açısıyla yaklaşılmasını sağlayabilir ve SOP'lerin yönetim onayı gerektiren resmi belgeler olmalarına rağmen değişmez olmadıklarını vurgulayarak yeniliğin engellenmesi riskini ortadan kaldırabilir. SOP'lerin mevcut sanayi ve şirket gerekliliklerine uygun olmalarını sağlamak için bu belgelerin düzenli olarak incelenmesi ve güncellenmesi gerekmektedir. Aşağıdaki bölümde inceleme ve yoklama prosedürünü de içeren ideal SOP değişiklik prosedürünün ayrıntıları anlatılmaktadır. Ayrıca GCP standartlarına uygun bir klinik araştırma yürüten tüm kurumlarda uygulamada olması gereken temel SOP'lerin de bir listesi bulunmaktadır.

OLUŞTURMA VE KONTROL SÜRECİ

SOP Yazımı Yaklaşımlarında Ekip Çalışması, Sahiplenme

Bir kurumda SOP yazım sürecinin tamamını denetleyen ve koordine eden bağımsız bir SOP yazarının ya da SOP yazar grubunun olması, SOP yazımına yönelik standart bir yaklaşımın

ve SOP'ler arasında tutarlılığın elde edilmesini sağlar. Ancak bağımsız bir SOP yazarının bulunması genellikle pratik bir uygulama olmadığından, SOP'ler genellikle kullanıcılar/yöneticiler tarafından yazılmaktadır. Bu durumda, SOP yazımına ilişkin yaklaşımı tutarlı hale getirebilmek için görevlendirilen SOP yazarlarının bir tür eğitime tabi tutulması gerekmektedir. Belgenin kendi içinde ve belgeleri arasında tutarlılığın sağlanması, SOP'lerin güvenilirliğini ve kullanım sıklığını artırır.

SOP'lerin yöntem kullanıcılarından bağımsız bir şekilde oluşturulması durumunda ise belgenin uygulamaya konulması sürecinde büyük sorunlar yaşanabilir. Örneğin yeni bir uygulamaya yönelik korkular, kaçınılmaz bir direnişe neden olacaktır. Bunun önlenmesi için ekip yaklaşımının benimsenmesi gerekir. İdeal bir ekipte SOP yazarı, uygulamacılar ve ilgili yöneticilerin bulunması gerekir. Ancak ekibin genellikle diğer kullanıcıların, yöntemi uygulayarak sonuç elde eden kişilerin görüşlerine de gereksinim duymaktadır. Yöntemin nasıl yürütülmesi gerektiğinin belirlenebilmesi için sonuca ilişkin gereklilikler hakkında bilgi alınması çok önemlidir.

Yöntemi her gün kullanan kişiler, çalışmalarında düzenli olarak SOP'ye yer vereceğinden ve SOP'lerin hem *gerçekleştirilebilir* hem de *uygulanabilir* olduğuna inanarak belgeye yönelik bir sahiplenme duygusu geliştireceğinden ekipte öncelikle bu kişilere yer verilmelidir. Taslak SOP'nin oluşturulmasından nihai SOP'nin oluşturulmasına kadar sürecin tüm adımlarına dahil olunması ve uygulayıcılara, SOP'de yapılması gereken değişiklikleri bildirme sorumluluğunun yüklenmesi bu sahiplenme duygusunu artıracaktır. Bu sahiplenme duygusu sayesinde uygulayıcılar, ekibin diğer üyelerine uygulamada SOP'ye uyum, değişiklik gereklilikleri gibi geri bildirimlerde bulunacaktır. Bu tür geri bildirimler, başarılı bir SOP oluşturma ve uygulamaya koyma sürecinin göstergeleridir.

Taslak SOP Oluşturulması ve Dolaştırılması

Yöntem uygulayıcıları ya da bölüm yöneticisi tarafından yeni bir SOP gerekliliği belirlendikten sonra, taslak belgenin hazırlanmasına yönelik ilk adım bir ekip toplantısı olmalıdır (ekip üyeleri daha önce belirtilen kişilerden oluşmalıdır). Bu toplantılarda yöntemin tüm yönleriyle ele alınabilmesi için konunun tüm katılımcılar tarafından kapsamlı bir şekilde tartışılması gerekmektedir. Bu aşamada genellikle çok verimli notlar alınır. SOP yazarı ya da SOP yazmakla görevlendirilen kişi, bu notları standart ve şirkete özel SOP formatında bir araya getirerek ilk taslak belgeyi oluşturur. Bu sürece dahil olan tüm kişilerin SOP'nin içeriği konusunda hemfikir olmasını sağlamak amacıyla taslak belge inceleme ve yorumlamaları için tüm ekip üyelerine dağıtılır. İncelemenin ardından tüm yorumlar ve öneriler SOP yazarına iletilir. SOP yazarı bu yorum ve önerilere göre SOP'yi değiştirir ve gerekli olduğu durumlarda değişikliklerin görüşülmesi için bir toplantı düzenler. İlk hazırlık aşamalarının sonunda ikinci taslak belge ortaya çıkar.

SOP'nin Uygulamaya Konulması - Deneme Süreci, Nihai SOP'nin Oluşturulması ve Yayınlanması

SOP'ye son hali verilmeden önce ikinci taslak belgenin, yöntemin karmaşıklığına ve kullanım sıklığına bağlı olarak belirli bir süreliğine (1 ay, 6 hafta gibi) uygulamaya konması en uygun yöntemdir. Bu uygulama süreci kullanıcıların taslak halindeki yeni belgeye alışmalarını sağlar. Kullanıcılar belgenin resmi olarak onaylanmadığını bildiğinde, yapılması gereken değişiklikleri bildirme oranı da daha fazla olur. Uygulayıcılar, yazılı SOP'nin son versiyonunun kullanılan yöntemi bire bir yansıtması için çaba gösterecektir.

SOP deneme uygulama sürecinde, SOP'nin ilgili tüm personelin erişimine açık olması ve yöntemin uygulanması sırasında kullanıcılar tarafından dokümanın sık sık referans alınması gerekir. Daha önce belirtildiği gibi, bu uygulamanın en üst düzeydeki kişiler tarafından teşvik edilmesi önemlidir. Bu süreçte kullanıcılar, yazılı talimatlarla uygulamadaki yöntemle uyumu hakkında notlar almalıdır. Deneme uygulama sürecinin sonunda SOP yazarı ve diğer ekip üyeleri bir ekip toplantısı düzenleyerek tüm notları tartışmalıdır. Toplantı sayesinde ilgili tüm taraflar SOP'nin uygulamaya konulma sürecinin ne kadar başarılı olduğunu görecek ve tüm ekip üyeleri sürece dahil olma olanağı bulacaktır.

Tartışmalar sonucunda SOP'nin nihai versiyonu oluşturulmalı, bu belge bölüm yöneticisi tarafından onaylanmalıdır (orijinal dosya imzalanmalı ve tarih atılmalıdır). Ardından SOP, işyerinde uygulamaya konmak üzere yayınlanır.

SOP'nin resmi olarak onaylanmasından önce uyumun bağımsız bir şekilde incelenebilmesi için deneme sürecinde gayriresmi SOP yoklamaları gerçekleştirmek faydalı olur (bir sonraki bölüme bakınız). Bu aşamada yoklama raporlarının yalnızca bilgilendirme amaçlı olarak SOP ekip üyelerine iletilmesi yeterli olur.

Şekil 1'de SOP oluşturma sürecinin şeması gösterilmektedir.

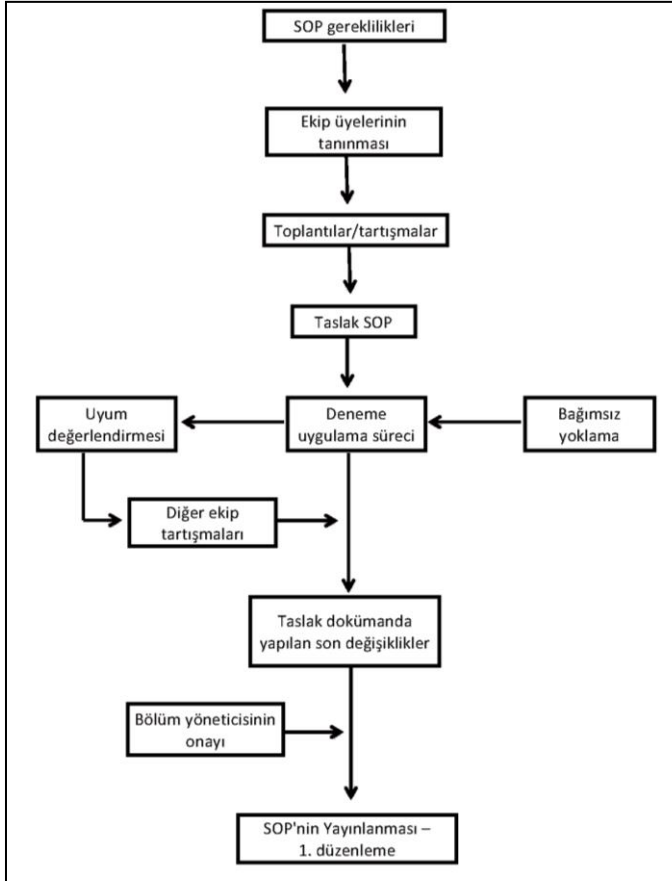
SOP Formatı - Standartlaştırılması, Aşinalık, Numaralama

Doğru bir şekilde yazılan SOP'ler kısa sürede sık kullanılan bir kaynağa dönüşür. Kullanılması ve okunması kolay olmadığı sürece etkileyici, "iyi görünen" SOP'ler hazırlamanın bir anlamı olmayacaktır. Bu nedenle, herhangi bir SOP'nin oluşturulmasından önce standart, şirkete özel, bir SOP formatının hazırlanması çok önemlidir. Bu sayede SOP'ler kolaylıkla belirlenebilir, kullanıcılar belgedeki bölümlere ve alt bölümlere aşına olarak gereksinim duyduğu bilgilere kolayca ulaşabilir. Yöntemin uygulanması sırasında kullanıcılar, prosedürün tek bir bölümüne yönelik ayrıntılara gereksinim duyduğunda ilgili bilgilere ulaşmak için belgenin tamamını incelemek zorunda kalmayacaktır.

Aşağıda pek çok gereksinimi karşılayacak şekilde uyarlanabilecek standart bir SOP formatı örneği bulunmaktadır. SOP yazarı bu kılavuzu takip ederek SOP'lerin kendi içinde ve diğer SOP'lerle tutarlı olmasını sağlar. Format tasarımı ise gerekli tüm ayrıntıların belgelendirilmesini sağlar.

1. Tüm SOP'lerde bir "başlık" sayfası bulunmalıdır. Bu sayfanın içerdiği bilgiler, sayfanın düzeninden daha önemlidir. Başlık sayfasında en azından aşağıdaki bilgilerin bulunması gerekir.

- a) SOP başlığı



Şekil 1: SOP Oluşturma süreci.

- b) SOP numarası }
c) Düzenleme numarası } bu bölümün son paragrafına bakın
 - d) Düzenleme tarihi
 - e) Onay tarihi ve imzası
2. Başlık sayfasının ardından SOP'de bulunan tüm bölümleri ve sayfa numaralarını gösteren "İçindekiler" sayfası gelir. Bu sayfa genellikle faydalı olsa da SOP'nin temel unsurlarından biri değildir.
3. SOP'nin ana metni okumayı kolaylaştırmak için bölümlere ayrılabilir. İdeal olarak aşağıdaki bölümler ya da bu bölümlerin uyarlamaları kullanılabilir.
- a) *Amaç*. Yöntemin amacını açıklayan kısa bir ifade olmalıdır.
 - b) *Giriş/politika*. Bu bölümde belgenin içeriği açıklanmalı ya da yöntem politikası belirtilmelidir. Gerekli olduğu durumlarda bu SOP'nin hangi süreçlerin ardından geldiği ya da hangi süreçlerinden öncesinde yer aldığı belirtilebilir. Ayrıca yöntemin hangi koşullarda uygulanacağı ve sorumlu kişilerin kimler olduğu belirtilmelidir.
 - c) *Kaynaklar*. Diğer SOP'ler, referans el kitapları gibi SOP'de adı geçen diğer tüm belgeler bu bölümde listelenmelidir.
 - d) *Ön Gereklilikler*. Sürecin tamamlanması için kullanıcının gereksinim duyacağı tüm materyaller, ekipman ya da yetkiler burada belirtilmelidir.
 - e) *Yöntem*. Bu bölümdeki bilgiler adım adım ilerleyen talimatlar şeklinde verilmeli ve her adımdan sorumlu kişiler belirtilmelidir. Her SOP'nin uygun niteliklere sahip kişiler tarafından uygulanması amaçlandığından, belirli bir yöntemi (ya da prosedür içindeki bir görevi) gerçekleştirmek için gerekli olan uzmanlık seviyesi SOP'de belirtilmelidir. Bu bölümde tüm olası sonuçlar ele alınmalıdır. Yöntemin doğru bir şekilde yürütülebilmesi için gerekli olan QC denetimleri de ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır.
 - f) *Kalite güvence*. Bağımsız kalite güvence çalışanları tarafından gerçekleştirilecek kalite güvence kontrolleri ya da ilgili kalite güvence SOP'sine yönelik referanslar bu bölümde yer almalıdır.

Gerektiğinde emniyet ve güvenlik önlemleri bölümlerinin eklenmesi de önerilmektedir. Örneğin bir yöntemde bilgisayar şifrelerinin belgelenmesi gerektiği durumlarda SOP'de bu belgelerin kilit altında ve sınırlı erişime tabi olarak saklanması gerektiği belirtilmelidir.

Her SOP'ye belirli bir SOP numarası verilmeli ve bu numara, yalnızca ilgili SOP'yi tanımlamalıdır. Bu numara kullanıcının ilgili SOP ile belgenin oluşturulduğu bölüm arasında hemen bağlantı kurulmasını sağlayacak şekilde oluşturulmalıdır.

SOP onaylandığında başlık sayfasına "Düzenleme 1" ifadesi eklenmelidir. SOP'de yapılan her bir değişiklikte düzenleme numarası sırasıyla büyüyecektir. Küçük değişikliklerde belirli bir düzenlemeye revizyon numarası eklemek daha kolaylaştırıcı olur (örn. Düzenleme 1/Revizyon 1). Düzenleme/revizyon numarası değiştiğinde başlık sayfasındaki düzenleme tarihi de uygun şekilde değiştirilmelidir.

SOP Kontrol Süreci - Yeni Belgelerin Yayınlanması, Eski Kopyaların Kaldırılması, Arşivleme

SOP oluşturulması, onayı ve yayınlanması denetimi zorlu ve zaman alan bir süreçtir ancak şu nedenlerle gereklidir:

1. SOP'lerin istek yazılablmesinin sağlanması.
2. Son hali verilen SOP'nin yalnızca ilgili yöneticinin onayının ardından yayınlanmasının sağlanması.
3. SOP onaylandıktan ya da güncellendikten sonra tüm taslakların ve eski kopyaların kullanımdan kaldırılması ve imha edilmesinin sağlanması. Yayınlanan tüm kopyalarda her bir sayfaya renkli yazıyla "KOPYALANAMAZ" ibaresi eklenmelidir. Bu sayede SOP yazarının SOP yayınlanmasını denetlemesi sağlanır.

4. İlgili SOP'lere ilgili çalışanların ulaşmasının sağlanması.
5. SOP'lerin düzenli olarak incelenmesinin ve yoklamaya tabi tutulmasının sağlanması.

Tüm çalışma alanlarında ilgili güncel SOP'ye tüm çalışanların ulaşmasının sağlanması ve tüm eski SOP versiyonlarının kullanımdan kaldırılması önemlidir. Tüm SOP'lerin durumlarını izlemek çok önemlidir, SOP'lere düzenleme numarası eklenmesi gerekliliği de bundan kaynaklanmaktadır. Tüm kullanıcıların aynı yazılı yönteme uygun faaliyet göstermesini sağlamak için işyerlerinde SOP'nin yalnızca güncel versiyonuna ulaşım olması çok önemlidir. Güncel SOP ile eski versiyonu arasındaki en küçük farklılık bile yöntemin sonuçları üzerinde büyük etkilere sahip olabilir ve SOP'nin tekrarlanabilirlik özelliğini kaybetmesine neden olur. Daha önce belirtildiği gibi, bir kurumda yukarıdaki süreçlerin eşgüdümünden sorumlu bir ya da birden fazla SOP yazarının olması en uygun yöntemdir. SOP durumunun (taslak, onaylanmış, 1. düzenleme, 2. düzenleme), ilgili versiyonların hangi tarihler arasında kullanımda olduğunun, yoklama durumunun, dağıtım listesinin vb. belgelenmesine yönelik SOP izlem formları, bir kurumda SOP durumunu izlemek için en etkili yöntemlerdir. İzlem işlemi kağıt üzerinden ya da elektronik ortamda gerçekleştirilebilir.

Tüm SOP'lerin güncel, orijinal versiyonları merkezi bir dosyalama sisteminde kontrollü ulaşımına tabi olacak şekilde saklanmalıdır. Bu sayede kurumun tüm SOP'lerinin bir arada olması ve SOP'lere kolayca ulaşılması sağlanır.

SOP'ler onaylandığında ya da güncellendiğinde eski versiyonların yerine yeni versiyonlar geleceğinden, tüm eski SOP versiyonlarının orijinal kopyalarının saklanması için bir arşiv oluşturulması gerekmektedir. Böylece herhangi bir zamanda araştırma yürütülürken kullanımda olan SOP'ler belirlenebilir. Ayrıca tüm SOP değişiklik önerisi formları, yoklama raporları ve ilgili belgeler dosyada saklanmalıdır.

ONAYLANMIŞ BİR SOP'İN DEĞİŞTİRİLMESİ

SOP Değişikliği - Önemi ve Gereçesi

SOP'ler güncel olmalıdır. Güncel olmadığı sürece, bir kurumda klinik araştırmanın tüm unsurlarını kapsayan SOP'lerin olması hiçbir anlam taşımaz. Bir SOP'nin her zaman güncel olmasını sağlamak en zor görevlerden biridir ve resmi bir değişiklik yöntemi gerektirir. SOP'de değişiklik yapma gerekliliği aşağıdaki nedenlerle oluşabilir.

1. Kullanıcının değişiklik önerisi
2. SOP incelemesi
3. SOP yoklaması

Kullanıcı Tarafından SOP Değişiklik Önerisi

Daha önce belirtildiği gibi, başarılı bir uygulama programı sayesinde kullanıcıların SOP değişiklik önerisi yöntemine uygun hareket etme olasılığı artacaktır ve bu sistem çok verimli olacaktır. En uygun yöntem, SOP'de değişiklik isteğinin belgelenmesi için isteği yapan kişi tarafından doldurulacak standart bir form olmasıdır. Böyle bir formda olması gereken ayrıntılar isteği yapan kişinin adı, gerekli değişikliğin tanımı, değişiklik gereçesi ve değişikliğe onay vermesi gereken kişilerin (ekip üyelerinin) isimleridir. Bu form öncelikle isteği gerçekleştiren kişinin bölüm yöneticisi tarafından onaylanmalı, ardından ekip üyelerine gönderilmelidir (SOP yazarı dahil). Bu sayede gereksiz ya da mantıksız istekler yapılmasını önüne geçilir. Tüm ekip üyelerinin onayının ardından SOP isteğe uygun bir şekilde değiştirilebilir. Ancak değişiklik isteğinin herhangi bir nedenle bir ya da birden fazla kişi tarafından reddedildiği durumlarda önerilen değişikliğin olumlu ve olumsuz yönleri üzerine bir toplantı düzenlenmesi gerekmektedir. Bu sayede tüm ekip üyelerinin öneriye yönelik görüşlerini bildirmesi sağlanarak değişiklik yöntemi önerisi kontrol altına alınır.

SOP İncelemesi için SOP Uyumunun Periyodik Değerlendirmesi

SOP'nin en azından yılda bir kez periyodik şekilde incelenmesi gerekmektedir. Bu inceleme ekip toplantısı şeklinde yapılabilir. Gerekli tüm değişikliklerin daha önce açıklandığı şekilde ele alınması gerekmektedir. Etkili bir SOP değişiklik yöntemi önerisi olduğunda, yıllık inceleme sonrasında SOP'de yapılacak değişikliklerin oranı da çok az olacaktır.

SOP Yoklaması için Bağımsız Değerlendirme, Olumlu Yaklaşım

Yıllık SOP incelemesine ek olarak yıllık SOP yoklaması gerçekleştirilmeli ve bu işlem SOP'nin performansından sorumlu çalışanlar dışında bir kişi tarafından yürütülmelidir. Bu tür yoklamalar genellikle kurumun kalite güvence departmanındaki çalışanlar tarafından gerçekleştirilir. Bu nedenle kalite güvence çalışanlarının tamamı, tüm operasyonel departmanlardan bağımsız olmalıdır ve doğrudan genel müdüre ya da yönetim kurulu başkanına raporlama yapmalıdır (operasyonel departmanlarla bağlantısı olan kıdemli bir yöneticiye raporlama yapılmamalıdır).

Yoklama yapan kişi SOP'de ya da ürünün kalitesinde hiçbir sapmayı kabul etmemeli ancak yoklamaya olumlu bir şekilde yaklaşmalı, engel oluşturmamalı ve her zaman pasif katılımcı olarak kalmalıdır. Yoklama yöntemine bu şekilde yaklaşılması hem yoklamayı yapan kişi hem de kullanıcılar arasında karşılıklı saygı ortamı oluşmasını sağlar. Böylece kullanıcı ile yoklama yapan kişi arasında anlaşmazlık oluşması olasılığı büyük oranda azalır ve yoklamaya daha olumlu bir bakış açısıyla yaklaşılır. Anlaşmazlık yaşanması, kaçınılmaz olarak kullanıcı ile yoklama yapan kişi arasında, dolayısıyla da kullanıcı ile SOP oluşturma, uygulamaya koyma ve değiştirme süreçlerinin tamamı arasında engel oluşmasına neden olacaktır.

Tüm SOP yoklamalarının hemen ardından yine standart ve bilinen formatta bir yoklama raporu hazırlanmalı ve ilgili kıdemli yöneticilere iletilmelidir. Bu raporda SOP'deki her türlü sapma listelenmeli ve bu sapmaların SOP'de değişiklik yapılmasını gerektirip gerektirmediği belirtilmelidir. Değişiklik gerekmesi durumunda daha önce açıklanan SOP değişiklik yöntemi izlenmelidir. Bu raporda ideal olarak yöneticinin yoklamaya resmi yanıt verebileceği bir bölümün de bulunması gerekir. Kullanıcıların yoklamaya olumlu bir bakış açısıyla yaklaşmasını sağlamak için yoklamanın kullanıcılara yönelik değil, yönetime yönelik olduğunu belirtmek önemlidir. Buna göre:

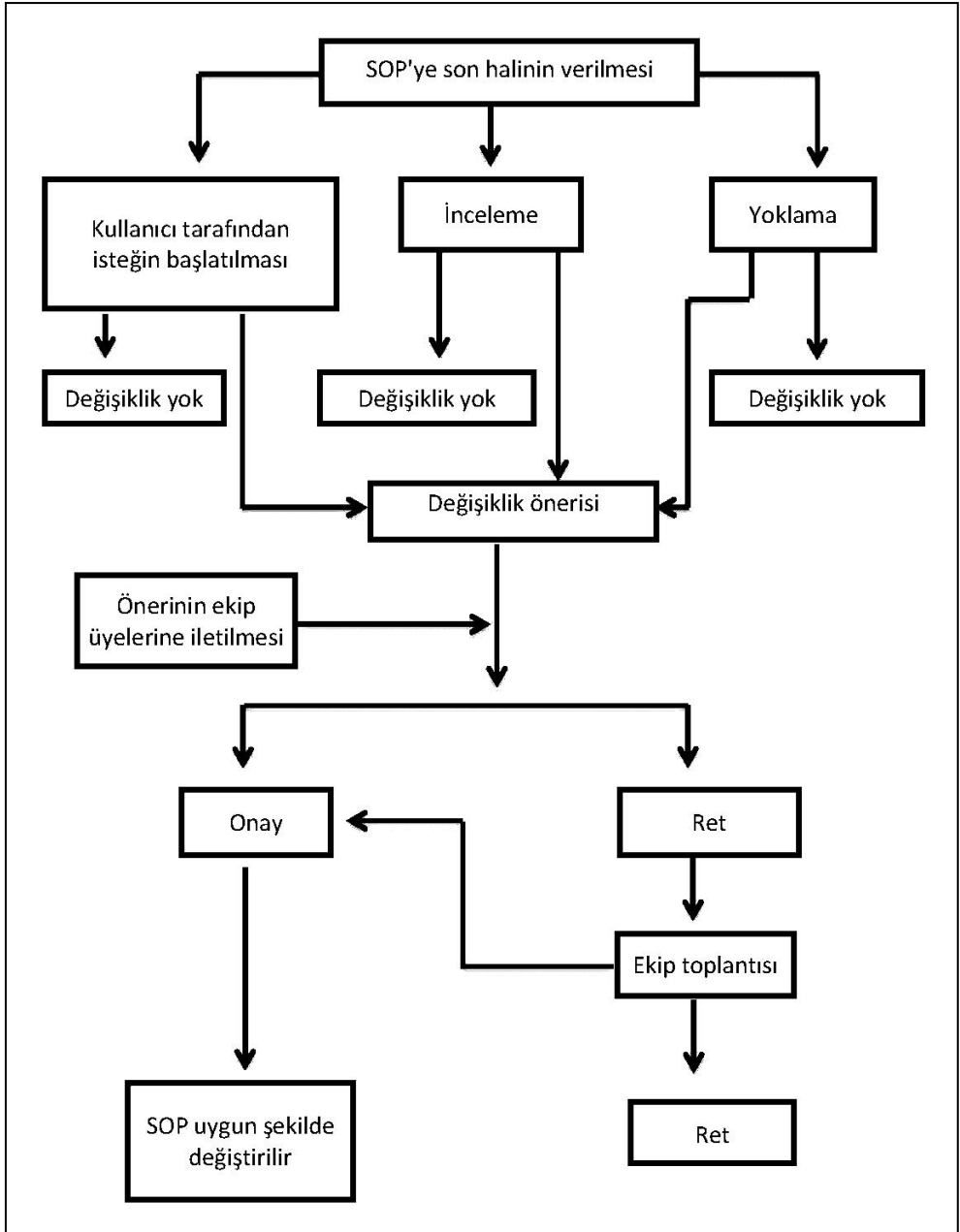
1. Kullanıcılardan birinin SOP'yi izlememesi durumunda SOP'nin tüm kullanıcılar arasında teşvik edilmesi ya da
2. SOP'de değişiklik yapılması gerekmektedir.

Yoklamaya yanıt verilmesinin ardından rapor, yoklama yapan kişi tarafından imzalanır, bilgilendirme ya da varsa gerekli faaliyetlerin gerçekleştirilmesi amacıyla görevlendirilen çalışanlara iletilir (örn. genel müdür).

Buna göre, SOP yoklamaları:

1. Sistemlerin tarafsız ve önyargısız bir şekilde değerlendirilmesini;
2. Yöntemler ve kalite üzerine olumlu geri bildirim verilmesini;
3. İyileştirilmesi gereken alanların belirlenmesini ve
4. Bağımsız inceleme yapılmasını sağlar.

Şekil 2'de SOP değişiklik yönteminin şeması gösterilmektedir.



Şekil 2: SOP değişiklik yöntemi

TEMEL STANDART ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ

Tablo 1: Temel standart çalışma prosedürleri listesi.	
Proje Yönetimi	Klinik araştırmanın planlanması
İzlem öncesi	Çalışma tasarımı Protokolün geliştirilmesi ve onayı Onaylanan protokolün değiştirilmesi Olgu rapor formlarının tasarımı ve geliştirilmesi Araştırmacı broşürü Düzenleyici kurum onayı Etik kurul onayı Tazminat onayı Bilgilendirilmiş olur Araştırmacıların seçimi Randomizasyon ve kod kırma
İzlem	Hazırlık toplantısı
(Araştırmacı toplantıları)	Çalışma başlangıç ziyareti İzlem ziyareti Veri açıklama ve düzeltme Kaynak veri doğrulama Laboratuvar yöntemleri Merkez kapatma yöntemleri
İlaç tedarikleri	Çalışma ilacı isteği ve etiketleme İlaç muhasebesi
Güvenlilik	Advers olay raporlama
Finans	Araştırmacı ücretleri
Veri yönetimi	Veritabanı tasarımı Manual veri doğrulama Veri girişi Veritabanı doğrulama Soruların çözümü Verilere son halini verme
Analiz ve raporlama	Klinik araştırma analiz planı Hasta seçilebilirliğinin ve değerlendirilebilirliğinin değerlendirilmesi Temel hasta tanımlama bilgilerinin körlüğünün kırılması Veri listelerinin oluşturulması ve formatı Tabloların oluşturulması ve formatı Klinik çalışma raporunun hazırlanması İstatistiksel çalışma raporunun hazırlanması
Çalışmanın sonlandırılması	Çalışma raporunun yayınlanması ve onayı Çalışma belgelerinin arşivlenmesi
Kalite güvence	Çalışma tasarımı, başlangıcı, izlem ve merkez kapatma yöntemlerine yönelik yoklama yapılması Veritabanı yoklamaları da dahil veri yönetimi yöntemlerine yönelik yoklama yapılması Nihai raporun eklerinde sunulan verilere yönelik yoklama da dahil olmak üzere analiz ve raporlama yöntemlerine yönelik yoklama yapılması Çalışma arşivine yönelik yoklama yapılması

Tablo 1'de listelenen SOP'ler, daha önce ele alınan tüm unsurları içerdikleri takdirde Faz I-IV klinik çalışmanın iyi klinik uygulamalar çerçevesinde yürütülmesine olanak sağlar.

Pek çok şirket artık çok daha kapsamlı bir SOP listesine sahiptir. Ancak yukarıdaki listede temel faaliyetler sıralanmıştır ve gerekliliklerin büyük çoğunu karşılayacaktır.

SONUÇ

FDA ve EEC düzenleyici kurumları, kurumların yazılı standart çalışma prosedürlerine bağlı kalmasını koşulsuz öngörmektedir. Bu nedenle SOP'ler:

1. GCP'ye uyum sağlanması açısından gereklidir;
2. Referans belge işlevi görür, ayrıca eğitim alıştırmasında çok değerli bir araç olarak kullanılabilir;
3. Standartlaştırma ve tekrarlanabilirlik sağlar;
4. Belgeleme olanağı sunar, bu belgeleme SOP'ye uyumlu hareket edildiğini gösterir.

SOP'ler bu belgeleri kullanılacak kişilerle birlikte hazırlandığında, bu kişilerin amirleri tarafından onaylandığında ve mevcut mevzuatlara uygunluğunu sağlamak için düzenli aralıklarla bağımsız inceleme ve yoklamaya tabi olduğunda başarılı bir SOP oluşturma ve uygulamaya koyma sistemi gerçekleştirilmiş olur. Bu sayede de klinik araştırmanın kalitesi ve şeffaflığı artar.

14

Klinik Araştırmalarda Tedarik

Sue Miles

Brecon Pharmaceuticals Ltd, Hay-on-Wye, Hereford, BK

GİRİŞ

Bu bölümde, dünya genelinde klinik araştırmalara yönelik farmasötik ürünlerin ambalajlama planlamalarında yaşanan sorunların genel bir açıdan ele alınması amaçlanmaktadır. Avrupa'da bu faaliyetleri kapsayan mevzuatlarda yakın zamanda gerçekleşen önemli değişiklikler nedeniyle, Avrupa'da kullanılacak klinik araştırma malzemelerinin hazırlanmasına yönelik bir önyargı oluşmuştur.

Pek çok ilaç şirketinde bu ürünlerin ambalajlanmasına ayrılmış klinik araştırma malzemeleri departmanı bulunmaktadır ve tıbbi araştırma ürünleri (IMP) genellikle şirket bünyesinde üretilmektedir. Daha küçük şirketlerde ürünlerin hem üretim hem de ambalajlama aşamalarında bu alanda uzmanlaşmış şirketlerden faydalanılır. Her iki durumda da planlama sürecinde dikkate alınması gereken noktalar çok benzerdir.

MÜKEMMEL AMBALAJI PLANLAMA

Ürün bütünlüğü

IMP ya da ruhsatlı ürün olması fark etmeksizin, tüm ilaçların ambalajlanmasında temel gereklilik, ambalajın ürün bütünlüğünü korumasıdır. İlacın fiziksel ve kimyasal özellikleri genellikle primer ambalajlama seçeneklerini kısıtlamaktadır. Ambalaj türlerinin mevcut stabilite verilerinin karşılaştırılması, nihai kararın daha kolay verilmesini sağlayacaktır.

Hasta Uyuncu

Mükemmel ambalajlamayı planlarken dikkate alınması gereken önemli unsurlardan biri de bu ambalajın, gerektiğinde hastaların ilaçlarını almasını ne kadar kolaylaştıracadır. Özellikle hastaların ilaçları evde kendilerinin aldığı ve dozlama rejiminin karmaşık olduğu durumlarda bu konu daha fazla önem kazanır.

Örneğin dozlama rejiminin **Şekil 1**'de gösterildiği şekilde olduğu durumlarda A-C ilaçlarını hastalara şişede sunmak bariz bir şekilde yetersiz kalacaktır. Bu durumda blisterli ürünlerin kullanılması daha uygun olabilir, bu konuya ilerleyen bölümlerde değinilecektir. Bir diğer nokta da hastaların gün içinde, örneğin işe giderken, ilaçlarını yanında taşıması gerekip gerekmediğidir. Bu durumda daha küçük ambalajlar daha uygun olacaktır. Ancak hasta topluluğunun yaşlı olduğu durumlarda çok küçük ambalajlar hastalar için zorluk yaratabilir. Bu nedenle hasta topluluğunun değerlendirilmesi, hastaların yaşam tarzı ve becerilerinin planlanan ambalajın kullanılmasını nasıl etkileyeceğinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

İlacın hastalara hastanede uygulanacağı durumlarda bu unsurların ambalajlama tasarımı üzerindeki etkisi daha az kritik olacaktır.

Şekil 1 – Ürünlerin uygun bir şekilde ambalajlanmaması durumunda hasta uyuncunda sorunlara neden olabilecek karmaşık doz rejimi türleri.

	Sabah	Akşam
A İlacı	2 tablet	1 tablet
B İlacı	1 tablet	2 tablet
C İlacı	1 tablet	Yok

Protokol tasarımı

Protokol tasarımı da ambalaj tasarımını büyük oranda etkilemektedir. Daha önce ele alınan dozlama rejiminin yanı sıra araştırmada geçiş (run-in) süresinin olup olmadığı ve çalışmanın toplam süresi de ambalaj planlamasını etkilemektedir.

İlaçların hastalara her vizitte verileceği durumlarda paket tasarımı, vizitler arasında yeterli oranda ürün olmasını sağlayacak şekilde yapılmalıdır. Vizitler düzensiz bir şekilde planlanmışsa (bazı vizitlerin arasında birkaç hafta, bazı vizitlerin arasında birkaç ay bulunduğu durumlarda) vizite özel paketler hazırlamak gerekebilir.

Önemli noktalardan biri de çalışmanın körleştirilip körleştirilmeyeceğidir. Körleştirme uygulanacağı durumlarda pozitif (karşılaştırma ürünü) ya da negatif (plasebo) kontrol ilaçlarından hangisi nasıl kullanılacaktır, kararı önemlidir. Körleme yöntemleri ilerleyen bölümlerde ayrıntılı bir şekilde ele alınacaktır.

Mutabakat

Tüm çalışmaları sonunda her bir tablet, flakon ya da merhem kutusunun sayılması ve mutabakat sağlanması gerekmektedir. Bazı ambalajlama tasarımları bu süreci diğerlerine kıyasla daha kolay hale getirebilir. Bu nokta fazla önemli olmayabilir ancak genellikle tasarım aşamasında göz önünde bulundurulmamaktadır.

IMP ÜRETİMİ

2004 yılında yürürlüğe giren Avrupa Birliği Direktifi'nin (2001/20/EC) en temel etkisi, Avrupa Birliğindeki klinik araştırmalarda kullanılacak IMP'lerin Yetkin Kişi (QP) tarafından dağıtılması gerekliliğidir. Bu durum çok sayıda lojistik ve düzenleyici kuralın dikkate alınmasını gerektirmektedir.

IMP'ler Avrupa Birliği dışında üretildiğinde, Avrupa Birliği pazarı için nihai serbest bırakma işlemini gerçekleştirecek QP, ürünün GMP kılavuzlarına uygun üretilmesini sağlamak zorundadır. Bu durum genellikle üretim tesislerinde yoklama yapılması gerekliliğini doğurmakta, bu da malzemelerin ambalajlanmasını hem zaman açısından hem de mali açıdan etkilemektedir.

Yeni mevzuatın tüm etkilerini açıklamanın en kolay yöntemi teorik bir olayı incelemek olacaktır.

Bir Amerikan ilaç şirketi, Avrupa'da bir araştırma yapmak istemektedir. IMP'nin üretimi için Amerika'daki bir sözleşmeli üretim tesisini görevlendiren şirket, ilaçları ambalajlama, depolama ve dağıtım için Avrupa'daki bir sözleşmeli ambalajlama firmasına göndermek istemektedir. Sözleşme gereği nihai serbest bırakma işlemini ambalajlama şirketindeki QP'nin gerçekleştirmesi gerekir. IMP'nin kalitesinin ve Klinik Araştırma Yetkilendirmesinde (CTA) belirtilen sürece uygun hareket edilmesinin sorumluluğu bizzat QP'ye aittir. QP, ICH-GMP uyumunun sağlanması için genellikle Amerika'daki sözleşmeli üreticiye yoklama düzenlemek isteyecektir. Ayrıca, Avrupa'ya ithal edilen tüm ürünlerde bir kimlik belirleme testi yapılması gerekmektedir.

Elbette bu süreci kolaylaştırmanın çeşitli yolları vardır. Amerika'daki ilaç şirketinin Avrupa Birliğinde bir üretim tesisi varsa, IMP'nin bu tesiste üretilmesi yoklama ya da ithalat kimlik belirleme testi gerekliliğini ortadan kalkacaktır çünkü ilgili QP'ler arasında yapılacak beyanlar ve sözleşmelerle ürünler, verimli bir şekilde QP tarafından serbest

birakılmış olacaktır. Seçenek olarak, Amerika'daki ilaç şirketinin Avrupa Birliğinde bir alt kuruluşu bulunuyorsa, ürünleri sözleşmeli ambalajlama şirketine göndermeden önce IMP'lerin üretim sonrasındaki QP serbest bırakma işlemi için bu alt kuruluşu gönderilmesi daha kolay olacaktır.

IMP'ler için gerekli olan QP serbest bırakma işlemi ilerleyen bölümlerde tüm yönleriyle ele alınacaktır.

PLASEBO VE KARŞILAŞTIRMA ÜRÜNÜ TEDARİKİ

Plasebo ve karşılaştırma ürünlerinin tedarik edilmesine ilişkin pek çok teknik sorun yaşanmaktadır, bu sorunlar körleme bölümünde ele alınacaktır. Ayrıca birkaç lojistik sorun da bulunmaktadır. Bu sorunlar bu bölümde ele alınacaktır.

Avrupa Birliği Direktifi'nin yürürlüğe girmesinin ardından plasebo ürünleri de IMP'ler gibi ele alınmaya başlamıştır. Bu nedenle, plasebo ürününün Avrupa Birliği dışında üretildiği durumlarda, ilerleyen bölümde anlatılacak QP serbest bırakma işlemleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Plasebonun pazarda bulunan karşılaştırma ürünlerine benzer şekilde üretilmesi zorluklarla dolu bir süreçtir. Karşılaştırma ürünü tablet formundaysa ve üzerinde logo bulunuyorsa, bu logonun kopyalanması telif hakkı sorunları doğurabilir.

Rakip bir şirketten, ruhsatlı ürünlerine benzer bir plasebo yapmasının istenmesi, ilaç geliştirme planlarının açığa çıkmasına neden olacaktır. Bu nedenle jenerik bir ürün kullanılabilir (varsa) ya da üçüncü bir tarafın ilaçları satın alması sağlanabilir.

Ayrıca satın alınan ürün, ambalajlama sürecinin zamanlamasını ya da maliyetini etkileyebilir. Örneğin tablet, blister olarak satın alınmışsa ancak araştırmanın tasarımı şişe kullanımını gerektiriyorsa, ilaçların şişelere doldurulmadan önce blisterden çıkarılması gerekecektir.

AMBALAJLAMA BİLEŞENLERİ

Ambalajlama bileşenlerinin seçiminde öncelikli olarak dikkate alınması gereken konu, ürünün fiziksel ve kimyasal özellikleridir. Sıcaklık ya da nem sınırlamaları varsa özel ambalajlama materyallerinin kullanılması gerekebilir.

Şişe

Şişe, pek çok farklı şekilde ve boyutta bulunabilir, ayrıca pek çok farklı malzemeden üretilir. Çoğu materyalde pek çok farklı boyut seçeneği bulunmakla birlikte, geliştirilen ürün için en uygun şişeye şekle göre karar vermek gerekebilir. Örneğin bazı şişelerin ağızları çok küçüktür ve bu şişeler, büyük tabletler için uygun olmayabilir. Şişeye sıvı doldurulacaksa, bazı materyaller ürün ile etkileşime geçerek stabilitesini etkileyebilir. Çocuk korumalı ambalaja yönelik gereksinimin gittikçe artmasıyla şişelerde çocuk korumalı kapaklar da daha cazip olmaya başlamıştır. Ancak bu kapaklar, yalnızca sınırlı sayıda şişe ağzı için uygundur.

Vial

İlacın tıbbi uzmanlar tarafından uygulanacağı araştırmalarda genellikle vial kullanılır. Viallerin steril koşullarda doldurulması gerektiğinden, çalışmaya özel ambalajlama işlemi genelde yalnızca etiketleme ve hasta paketlerinin bir araya getirilmesini içerir.

Tüp/kutu

















Kremler ve merhemler genellikle tüp ya da kutuda sunulur. Viallerde olduğu gibi, klinik araştırmada ambalajlama işlemi yalnızca etiketleme ve hasta paketlerinin bir araya getirilmesini içerir.

Blister

Blisterlerin sıcak yapıştırma ve soğuk yapıştırma yöntemleriyle kaplanması, klinik araştırmalarda gittikçe yaygınlaşan bir yöntemdir. Blister kartlarının cüzdanlara yerleştirilmesiyle hasta uyumu artırılabilir. Bu konu bir sonraki bölümde ele alınacaktır. Ancak özel araçlara ihtiyaç duyulacağından, blister ambalajlama şişelemeden daha maliyetli bir yöntem olabilir. Bu araçlar binlerce sterline mal olabilir ve üretim haftalar sürebilir. Bu nedenle blister kullanma kararı erken aşamalarda verilmeli ve blister formatı hızlı bir şekilde belirlenmelidir. Öte yandan, klinik araştırma ürünlerinin çok net bir şekilde ambalajlanması gerektiğinden (örneğin tüm paketlerde tablet sayısının %100 doğru olması gerekir) şişeleme işlemi de el yardımı gerçekleştirilecektir. Bu nedenle şişeleme işleminin işçilik maliyeti, eşdeğer blister kaplama işleminin maliyetinden çok daha fazla olacaktır, hatta blister kaplama için gerekli araçların maliyetini bile açabilir.

Kılıf

Kılıfta talimatlar için yeterince yer olması, ayrıca dozlama rejimlerinin ve hasta uyuncunun önemli olması nedeniyle blister kartlarının cüzdanlara yerleştirilmesi pek çok avantaj sağlamaktadır. Örneğın Şekil 2'de gösterilene benzeyen bir kılıf tasarımı kullanıldığında, üç farklı şişede ürün verilip eve gönderilen hastalara kıyasla daha yüksek oranda hasta uyuncu elde edilmesini sağlayacaktır. Ancak kılıfların özel olarak yaptırılması gerektiğinden bu konuda çekinceler bulunmaktadır. Bu noktada yine zaman ve maliyet konuları gündeme gelmektedir.

		
Pazartesi		
Salı		
Çarşamba		
Perşembe		
Cuma		
Cumartesi		
Pazar		

Şekil 2 – Şekil 1'de gösterilen dozlama rejiminin kullanıldığında hasta uyuncunu kolaylaştırabilecek bir kılıf tasarımı.

Karton Kutu

Pek çok farklı şekilde ve boyutta kutu satın alınabilir ancak karton kutuların ve nakliye kutularının paketlenen materyalin boyutuna uygun olması gerekmektedir. Malzemeleri ziyaret numarasına göre düzenleyen bölmeli kutular, özellikle de her ziyarette üç farklı paketin kullanılmasının gerektiği durumlarda yapılan yatırım maliyete değecektir.

Çocuk korumalı ambalajlama

Daha önce bahsedildiği gibi, ürünler çocuk korumalı şişelere konabilir. Ayrıca günümüzde pek çok çocuk korumalı blister ve kılıf seçeneği de bulunmaktadır (bkz. **Şekil 3**).

Emniyet belirteçli kapak

Pek çok klinik araştırmada emniyet belirteçli kapakların kullanılması gerekmektedir. Şişelenen ürünlerde bu gereklilik, ısıl yapıştırma ve emniyet belirteçli kapaklarla sağlanabilir.



Şekil 3 – Çocuk korumalı blister örneği.

Kutularda ve kılıflarda iz bırakmadan çıkarılmayan özel bantlar kullanılır.

ANALİTİK TEST VE STABİLİTE ARAŞTIRMALARI

Daha önce bahsedildiği gibi, Avrupa Birliği Direktifi'nin sonuçlarından biri de üçüncü bir ülkede üretilen IMP'lerin Avrupa Birliğine ithal edilmesi durumunda bu ürünlere kimlik testi uygulanması gerekliliğidir. Tüm serilerin ayrı olarak test edilmesi gerektiğinden, teslim planlarının gerekli çalışmaları en aza indirecek şekilde yapılması gerekmektedir. Örneğin teste yönelik örnekler, ambalajlanacak ürünlerle birlikte gönderilmelidir. Bu testleri normalde ambalajlama şirketi de gerçekleştirebilir ancak kimlik belirleme yöntemi karmaşıklaştıkça örneğin test için orijinal tedarikçiye geri gönderilmesi de olasıdır.

Tüm ilaç tedariklerinde olduğu gibi, araştırmanın başlamasından önce stabilite verilerine gereksinim duyulur. Son kullanma tarihini destekleyecek verilere yönelik çalışmalarsa araştırma esnasında gerçekleşir. Bu araştırmaların ICH kılavuzlarına uygun bir şekilde yürütülmesi gerekmektedir.

Karşılaştırma ürünleri için stabilite verileri hazır olabilir ancak primer ambalajlamadaki değişikliklerin ya da yeniden kapsüllemenin etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

ETİKET TASARIMI

Avrupa Birliği Direktifi'nin yürürlüğe girmesinin ardından, IMP'ler için yeni etiketleme gereklilikleri getirilmiştir. Bunlar **Şekil 4**'te özetlenmektedir. Belgelemede, merkezi elektronik randomizasyon sistemi (IVRS/IWRS) gibi yöntemlerle eksikliğinin önemli olmadığının gerekçelendirilebildiği durumlarda bazı bilgilerin çıkarılabileceği bilgisi yer almaktadır. Ayrıntıların IMP'nin kullanılacağı ülkenin resmi dillerinde basılması gerekliliği, bu bilgiler genellikle hem primer hem de sekonder ambalajda yer aldığından, durumu daha da karmaşık hale getirmektedir. Ayrıca Avrupa Birliğinde ülkelere özel değişiklikler de bulunmaktadır.

Yakın dönemde IVRS/IWRS uygulaması, etiketlerde son kullanma tarihi belirtmeme gerekçesi olarak kullanılmaya çalışılmıştır. Bu durum Avrupa düzenleyici kurumları tarafından büyük oranda kabul edilse de bazı eczaneler (araştırma ilaçları normalde eczanelerde tutulur), ambalajlarında son kullanma tarihi bulunmayan ürünleri stoklarında tutmak istemediklerinden tepki göstermektedir.

Etiketlerde en fazla üç bilgi bulunabilir: Genel tanım ve talimatlar, ilaç dağıtım kayıtları ve kod kırma bilgileri.

Daha önce bahsedildiği gibi, Avrupa Birliği Direktifi'nde de referans verilen Avrupa Birliği GMP Kılavuzu, Avrupa Birliğinde yürütülecek araştırmalarda kimlik ve talimat bilgilerinin bulunması zorunluluğunu getirmektedir (bkz. **Şekil 4**).

İlaç dağıtım kayıtları genellikle etikette ayrı bir bölüm olarak yer almakta, bu bölüm çıkarılarak CRF'ye eklenebilmektedir. Bu tür etiketlerin tasarımında belgelerdeki alanı da dikkate almak gerekmektedir.

Kod kırma işlemi birkaç şekilde gerçekleştirilebilir. En yaygın yöntem kod kırma zarflarıdır. Bu yöntemde ayrıntılar üçüncü bir kağıt üzerinde yer alır ve bu kağıda yalnızca zarf açıldığında erişilebilir (genellikle maaş için kullanılan zarflarda olduğu gibi). Kod kırma işlemi aynı zamanda barkodlarla ya da doğrudan ilaçların üzerine yapıştırılan kazımalı kartlarla da gerçekleştirilebilir.

Çoğu zaman çalışmaya özel etiketlerin hem primer hem de sekonder ambalaj üzerinde yer alması gerekir. Bu durum yalnızca bu iki ambalajın fiziksel olarak ayrılmasının mümkün olmadığı durumlarda geçersiz olabilir.

Şekil 4 – Avrupa Birliğinde kullanılacak klinik araştırma ürünlerinin üzerinde aşağıdaki ayrıntıların yer alması zorunludur

IMP etiketlerinde gerekli olan bilgiler

1. Destekleyicinin, SAK'ın ya da araştırmacının adı, adresi ve telefon numarası.
2. Farmasötik dozaj formu, uygulama yolu, doz birimlerinin miktarı ve açık araştırmalarda isim/tanımlayıcı ve yitilik/potens.
3. Seri ve/veya kod numarası.
4. Bilgilerin başka bir yerde belirtilmediği durumlarda araştırmanın, merkezin, araştırmacının ve destekleyicinin belirlenmesini sağlayan araştırma referans kodu.
5. Araştırma bireyinin tanımlama kodu ya da tedavi numarası ve gerekli olduğu durumlarda vizit numarası.
6. Araştırmacının adı (1 veya 4'te belirtilmediği durumlarda).
7. Kullanma talimatları (etikette bir broşüre ya da başka bir dokümana referans verilebilir).
8. "Yalnızca klinik araştırmada kullanıma yöneliktir" ya da benzeri bir ifade.
9. Saklama koşulları.
10. Belirsizliği önleyecek, ay/yıl formatında kullanım süresi (son kullanma tarihi ya da geçerli olduğu durumlarda yeniden test tarihi).
11. Ürünlerin bireyler tarafından eve götürülmediği araştırmalar haricindeki ürünlere "çocuklardan uzak tutunuz" ibaresi.

Klinik araştırmalarda kullanılacak tüm ruhsatlı ürünlere, IMP'lerle aynı etiketleme gerekliliklerine tabidir.

Klinik araştırmalarda kullanılacak etiketlerin üretimi kontrollü koşullarda gerçekteştirilmeli ve tüm etiketler kullanılmadan önce kontrol edilerek onaylanmalıdır. Ayrıca ambalajlama işlemi sonrasında etiketlerin %100 uygunluğunun teyit edilmesi gerekmektedir. Büyük araştırmalarda etiketlerin onaylanması ve teyit edilmesi uzun zaman alabilir.

RASTGELE YERLEŞTİRME

Rastgele yerleştirme süreci, klinik araştırma malzemelerinin ambalajlanmasının resmi bir parçası olmasa da etikete basılacak bilgiler ve kod kırma gerekip gerekmeyeceği açasından bu süreci etkilemektedir.

Bilgisayarda oluşturulan ve hasta numaralarını içeren etiketler, aktif etiketlerin ve plasebo etiketlerinin karışmaması için ayrı tedavi grubu çalışmalarında basılmaktadır. Randomizasyon veritabanları da etiketlerdeki kontrol ve onay yöntemlerine tabidir ve büyük araştırmalarda aynı derecede uzun zaman alabilir.

Merkezden istenildiğinde belirli bir "hasta paketi"nin seçilmesi gerektiğinden, randomizasyon yöntemleri aynı zamanda klinik araştırma malzemelerinin dağıtımını da etkilemektedir. Merkez istekleri günümüzde genellikle IVRS sistemi üzerinden oluşturulmaktadır.

KÖRLEME YÖNTEMLERİ

Eşleştirme ürünleri

Körleme sorununun en basit çözümlü görüntüsü, tadı ve kokusu IMP ile aynı olan karşılaştırma ürünlerinin ve plaseboların üretilmesidir. Ancak çok basit görünen bu çözümlü pek çok sorunu da beraberinde getirir.

Etkin karşılaştırma ürünü, IMP ile aynı olması için yeniden üretilmişse etkin madde, kullanılan yardımcı maddeler, basınç oranı (tablet için) gibi unsurlar ürünün biyoyararlanım ve stabilitesini etkiler. Bu nedenle karşılaştırma ürününün "yeniden formüle edildiği" bir çalışmanın verileri, pazarda bulunan ürünün verileriyle karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar geçerli olmayacaktır.

Eőleřen plaseboların üretimi de ilk bakışta görüldüğünden daha karmaşıktır. Eőleřen plasebo üretimi için en uygun kaynak, IMP'nin üreticisidir. Bu konudaki sınırlamalar, çalışma süresini etkileyebilir. Ayrıca IMP tablet formundaysa, eőleřen plasebonun üreticisinin (IMP'nin üreticisi olmadığı durumlarda) tablet baskı araçları için yüksek oranda zaman ve para harcaması gerekecektir. Bu maliyetler daha büyük, ileri faz araştırmalar için makul olsa da erken faz, küçük araştırmalar için makul değildir.

Çift plasebolu körleme (çift sağır körleme)

Karşılaştırma ürününe eőleřen bir plasebo üretmek neredeyse imkansız olduğundan, kullanılabilir yaklaşımlardan biri de çift plasebolu tasarımıdır. Bu tasarımda ilaçlar farklı görünür ancak her hasta hem aktif ilaç hem de plasebo alır. Bu yöntem başarılı olsa da her hastaya iki kat daha fazla ilaç verilmesi gerekecektir.

Üstüne kapsülleme

Tabletlerin ya da kapsüllerin üstüne kapsüllenmesi kolay ve düşük maliyetli bir çözümlü olabilir. Bu yöntemde çok farklı görünen plasebo ve aktif ürün aynı kapsüllere yerleőtirilerek bitmiş ürünün aynı görünmesi sağlanır. Tablet kullanılacağı durumlarda bitmiş ürünlerin ipucu vermemesi için kapsüllerin "içini doldurmak" gerekebilir yoksa hastalar, kapsülün içini aıp inceleyecektir.

Ne yazık ki yeniden kapsülleme de mükemmel bir çözümlü değildir. Yalnızca tablet, kapsül ya da toz formundaki ürünlerde işe yarar. Ayrıca bitmiş ürünün yutulması

zorlaşacaksa hasta uyuncu ciddi bir şekilde riske atılacağından orijinal ürünün boyutu da bu seçeneğin tercih edilmemesine neden olabilir.

Ayrıca tüm yeniden kapsüllenmiş ürünler için dissolüsyon testi verileri gerekeceğinden analitik yöntemlerin ve laboratuvar tesislerinin de bildirilmesi gerekecektir.

AMBALAJLAMA SÜRECİ

Ambalajlama ne zaman başlamalı?

Bu noktada bir ikilem oluşur: Bir yandan sürecin erken başlaması daha uygundur, öte yandan da sürecin başlayabilmesi için pek çok ayrıntının tamamlanması gerekmektedir. Örneğin protokole son halinin verilmesi, randomizasyon süreçlerinin kararlaştırılması, ülkelerin ve merkezlerin belirlenmesi gerekmektedir. Ancak bileşenlerin hazırlanma süresi uzun sürecekse, sipariş verilmeden önce protokole son halinin verilmesinin beklenmesi araştırmanın başlamasını ciddi oranda geciktirebilir. Bu sorunun kolay bir yanıtı yoktur.

Karar verirken dikkate alınması gereken önemli unsurlarından biri, ilaç malzemelerinin mevcut olup olmadığıdır. IMP'ler genellikle araştırmalara özel siparişle üretildiğinden gereken zamanda hazır olmayabilirler. IMP'ler Avrupa Birliğine ithal edilecekse, ilaçların ambalajlamaya serbest bırakılmasından önce gerekli olan ithalat kimlik testlerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Karton kutu, kılıf ya da kullanım araçları gibi bileşenlerin tasarlanmasının ve üretilmesinin gerekli olduğu durumlarda bu işlemler üç aya kadar sürebilir. Ayrıca birden fazla dil gerekli olduğunda, etiket metinlerinin tercüme edilmesi ve onaylanması da uzun sürecektir.

Dikkate alınması gereken noktalardan sonuncusu da ambalajlama işleminin kapsamı ve araştırmanın uzunluğudur. Pek çok klinik araştırma ürünü elde ambalajlanmakta ve etiketlenmektedir, bu da zaman alan bir süreçtir. Küçük kapsamlı araştırmalara malzemeler genellikle araştırmanın başında, tek bir işlemle ambalajlanmaktadır. Daha geniş kapsamlı araştırmalarda çalışma boyunca birkaç ambalajlama işlemi yapılması gerekmektedir. Sürecin ne zaman başlayacağı, çoğunlukla sürecin kaç hafta süreceğine bağlıdır. Bu işlemle bağlantılı konulardan biri de ürünlerin son kullanma tarihleridir. Araştırma başlangıcında stabilite verileri sınırlı olduğundan, son kullanma tarihi araştırma bitiminden önce olabilir. Ambalajlanmış malzemelerdeki son kullanma tarihini güncelleme gibi maliyetli bir işlemden kaçınmak amacıyla, yeni ürün ve/veya stabilite verisi ortaya çıktığında ambalajlama yapılabilir. **Ambalajlama tesisleri**

Birincil ya da ikincil ambalajlamada kullanılan tesisler için pek çok farklı gereklilik bulunmaktadır. Birincil ambalajlama sistemlerinde kullanılan hava işleme sistemlerine yönelik özellikler, ikincil ambalajlama özelliklerine göre daha katıdır. Her iki durumda da ambalajlama işlemi GMP'ye uygun bir şekilde yürütülmeli, bu nedenle temizlik, ayrı tutma gibi tüm gereklilikler uygulamada olmalıdır. Bu katı gerekliliklerdeki tek istisna, hastane eczanelerine ilaç hazırlama konusunda görülür. Çalışmanın hastane tarafından yürütüldüğü bir durumda malzemeler, gönderimden önce ambalajlanabilir. Ancak bu dağıtım, Faz I birimleri için geçerli değildir. Faz I birimlerinin tüm GMP gerekliliklerine uygun hareket etmesi beklenmektedir.

IMP Üretim lisansı gerekli olduğunda ne yapılmalı?

Tabletlerin şişelere doldurulması üretim olarak görülmezken yeniden kapsülleme işlemi üretim kapsamına girmektedir. Ambalajlama ve ilaç hazırlama arasında muğlak sınır, Ek 13 güncellemesiyle (Temmuz 2010) daha açık hale getirilmiştir. Bir vial'in içeriğinin seyreltilmesi artık üretim yerine, ilaç hazırlama olarak kabul edilirken, uygulamada Faz I birimlerinin çoğunun (bu durumdan en çok etkilenen grup) İU Üretim lisansının olması gerekmektedir. Ancak Faz I birimlerinde dozlama öncesinde gerçekleştirilen süreç üretim olarak kabul edilirse, bitmiş ürünlerin serbest bırakılabilmesi için QP'nin mevcut olması gerekmektedir.

Belgeleme

Tüm ambalajlama gereklilikleri belirlendiğinde, operatörlerin yöntemi adım adım takip edebilecekleri ayrıntılı ambalajlama yöntemleri hazırlanır. Sürecin her aşamasında, işlemi kimin ne zaman gerçekleştirdiğinin belirtilmesi gerekmektedir. Bu süreçte de GCP'deki "yazılı kaydı yoksa yapılmamıştır" ilkesi geçerlidir. Tüm ekipmanlarda ve ambalajlama bölmesinde de hangi ürünlerin ne zaman ambalajlandığının belirtildiği kayıtlarının olması gerekmektedir. Potensi güçlü ürünlerde, hem makinenin hem de ambalajlama bölümünün yeniden kullanılmadan önce temizlendiğinin doğrulandığı belgelemelerin hazırlanması gerekmektedir.

Üzerinde anlaşılan yöntemlerdeki her türlü sapmanın, belgelendirilmesi ve bitmiş ürün belgelerine eklenmesi gerekmektedir. Bu sapmaların yanı sıra net düzeltici ve önleyici faaliyetlerin de bulunması gerekmektedir.

Kalite Güvence

Klinik araştırma malzemelerinin ambalajlanması büyük oranda elle gerçekleştirildiğinden hata yapılma olasılığı da bulunur. Bu nedenle sürecin tüm aşamalarının Kalite Departmanının bir üyesi tarafından bağımsız bir şekilde kontrol edilmesi ve gerçekleştirilen denetimlerin belgelendirilmesi gerekir. Çoğu kurumda, ambalajlama işleminde kullanılan yöntemlerin de çalışmalar başlamadan önce Kalite Departmanı tarafından onaylanması gerekmektedir.

Bitmiş ürünlerin serbest bırakılması

Geçmişte klinik araştırma malzemelerinin QA tarafından gerçekleştirilmesi yeterliydi. Kağıt üzerinde gerçekleştirilen bu işleminde ambalajlama dokümanları GMP'ye ve üzerinde anlaşma sağlanan yöntemlere uygunluk açısından incelenmekteydi. Bu serbest bırakma yöntemi hâlâ kullanılmakta ve Avrupa Birliği dışındaki araştırmalarda yeterli olmaktadır. Daha önce bahsedildiği gibi, Avrupa Birliği dahilindeki merkezlere gönderilecek malzemelerin artık QP tarafından serbest bırakılması gerekmektedir. Böyle durumlarda QP, malzemelerin üretim ve ambalajlama işlemlerinin ilgili mevzuatlara ve CTA'da belirtilen ayrıntılara uygun bir şekilde gerçekleştirilip gerçekleştirilmediğini onaylamaktadır. Bazı CTA'larda bu faaliyetlere yönelik daha fazla ayrıntı bulunurken bazılarında ayrıntılar daha azdır. Bu nedenle QP, yöntemin tüm aşamalarında en yüksek kalite standartlarının uygulandığını bizzat doğrulamalıdır. QP serbest bırakma süreci ambalajlama işlemini daha da karmaşık hale getirebilir. Bazı durumlarda QP'nin bilgiye dayalı bir karar alabilmesi için çok sayıda belgenin bir araya getirilmesi gerekebilir. Pek çok QP, diğer belgelerin yanı sıra Analiz Sertifikasını, son kullanma tarihlerini destekleyen verileri, ithalat kimlik testi sonuçlarını, CTA'yı, Etik Kurul onayı kanıtlarını ve ürünlerin GMP'ye uygun üretildiğini belirten bir beyan görmek isteyecektir. Ayrıca müşteri ile QP serbest bırakma işlemini gerçekleştiren şirket arasında imzalanmış bir Teknik Sözleşme olması da yasal gereklilikler arasındadır.

REFERANS ÖRNEKLER VE ALIKONMA ÖRNEĞİ

Ek 13'te yapılan bir güncellemeyle (Temmuz 2010) her ambalajlama işleminden sonra bileşenlerin ve bitmiş ürünlerin saklanmasına yönelik yeni gereklilikler yürürlüğe girmiştir. Örnekler artık iki nedenle saklanmaktadır: Analitik testler için örnek sağlanması (referans örnek) ya da bitmiş ürün için numune sağlanması (alikonma örneği).

Referans örnekler

Referans örneklerde başlangıç materyalinin, ambalajlama materyalinin, primer ambalaj içindeki ürünün, bitmiş ürünün ve mümkün olduğu durumlarda kritik ara aşamalara ait birer örneğin bulunması gerekmektedir.

Referans örneğın boyutu, IMPD'ye uygun iki tam analitik test gerçekleştirmeye yetecek şekilde olmalıdır. Bu örnekler, ilgili serinin kullanıldığı en son araştırmanın tamamlanmasından ya da resmi olarak sonlandırılmasından sonra en az iki yıl boyunca saklanmalıdır.

Alıkonma örneklere

Alıkonma örneklere ambalajlama işlemi/araştırma aşamasındaki her bitmiş ürün serisinin ambalajlama biriminden bir örnek içermelidir. Bu örnekler, tanımlama amacıyla saklanmaktadır. Alıkonma örneklere yazılı ya da elektronik kayıt şeklinde de tutulabilir.

Alıkonma örneklere de polama gereklilikleri, referans örneklere için yukarıda anlatılanlarla aynıdır.

DEPOLAMA VE DAĞITIM

Klinik araştırma malzemelerinin depolama ve dağıtım gereklilikleri genellikle çalışma başlayana kadar göz ardı edilmektedir. Dağıtım gereklilikleri ambalaj tasarımı da etkileyebileceğinden göz ardı edilmesi aslında bir hatadır. Örneğın yakın zamanda gerçekleştirilen bir araştırmada ilaçların hastaların evlerine gönderilmesi gerekmiştir. Bu nedenle bitmiş ambalajın standart bir mektup kutusuna sığması ve postalama sürecinde zarar görmeyecek kadar dayanıklı olması gerekmektedir.

Ayrıca gerekli depolama koşulları da dağıtım yöntemini ve maliyetini büyük oranda etkilemektedir. Soğuk zincir dağıtımının gerekli olduğu durumlarda, merkezlere gönderimlerde merkezde ürünü alacak birinin olması dikkate alınmalıdır. Ürünün ortam sıcaklığında olması yeterli olsa bile ilgili kurumlar, gönderimlerde tüm saklama ve dağıtım süreci boyunca sıcaklığın izlenmesi konusunda baskı uygulamaktadır.

Klinik araştırma ürünleri pek çok ülkeye 24-48 saat içinde gönderilebilir. Pek çok ülkenin kendine özgü belgeleme gereklilikleri bulunmaktadır, bazı durumlarda ithalat lisansı gerekli olabilir. Belgelerin eksik olması, ürünlerin uzun süre gümrükte bekletilmesine neden olabilir. Ürünler soğutulmuşsa, bekleme esnasında özel sıcaklık aralığının dışına çıkılabilir ve ürünler merkeze ulaştığında kullanılamaz durumda olabilir.

Klinik araştırma malzemelerinin dağıtımında dikkate alınması gereken son nokta, merkezlerde yerel depolama yapılacak tesislerin olmasıdır. Alanın sınırlı olduğu durumlarda malzemelerin araştırma süresince sınırlı sayıda gönderilmesi gerekebilir.

Çalışma tasarımlarının gittikçe karmaşıklaştığı ve merkezlerin pek çok ülkeye yayıldığı bir dönemde, başlangıçta kapsamlı bir dağıtım stratejisinin belirlenmesi zorunluluk haline gelmiştir.

İADELER VE MUTABAKAT

Araştırma sonunda kalan tüm ilaçların imha edilmesi gerekir. Bunun öncesinde hiçbir malzemenin eksik olmadığının doğrulanması için karşılıklı mutabakat yapılması gerekmektedir. Bu süreç genellikle çalışma merkezinde yürütölse de bu işlemi yapan sözleşmeli tedarikçiler de bulunmaktadır. Normal koşullar altında hiçbir ilaç araştırma sonuna kadar imha edilmez. İlaçlar imhaya gönderildiğinde ise çalışanların güvenliğinin sağlanması ve doğru imha yönteminin kullanılması için imha şirketine tüm ayrıntıların verilmesi gerekir. Klinik araştırma malzemelerinin tüm imha işlemlere belgelenmelidir.

ÖZET

Klinik araştırma malzemelerinin tedariki, ambalajlanması ve dağıtımı karmaşık bir süreçtir, dikkatli bir şekilde düşünölmesi ve planlanması gerekmektedir. Bu bölümde dikkate alınması gereken noktalar vurgulanmış, süreç esnasında karşılaşılabilecek sorunlara yönelik çözümler sunulması amaçlanmıştır.

15

İstatistik

Anne Wiles and Dennis Chanter

BRI International Ltd, Battle, East Sussex, BK

GİRİŞ

Başarılı bir klinik araştırmanın takım çalışması olduğu ve istatistik uzmanlarının bu ekipte kilit bir rol oynadığı kabul görmüş bir durumdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Dairesi tarafından yayımlanan kılavuzlar, Avrupa Topluluğu tarafından yayımlanan CPMP ve ICH klinik araştırmalarda protokolün tasarlanmasından Nihai Çalışma Raporunun tamamlanmasına kadarki tüm süreçte biyoistatistik uzmanlığının varlığı konusunda ısrar etmektedir. Bu nedenle, klinik araştırma uzmanlarının istatistiksel ilkeleri ve bu ilkelerin ilaç gelişimindeki uygulamalarını benimsemeleri istenmektedir.

Bu bölümün amacı, klinik araştırmalarda karşılaşılan başlıca istatistiksel sorunların bir bölümünü tanıtmaktır. İstatistiksel tekniklere ilişkin bir kılavuz oluşturmaktan ziyade sorun yaşanma olasılığı olan alanlara dikkat çekilmesi ve bunların nasıl ele alınacağına yönelik rehberlikte bulunulması hedeflenmektedir. Ele alınan kavramların anlaşılması, istatistik konusundan uzak olan okuyucuların klinik araştırmaların tasarımında ve yürütülmesinde karşılaşılan yaygın tuzaklara düşmesini önleyecek, ilaç geliştirme döngüsünün tüm aşamalarında bir istatistik uzmanıyla diyaloga geçilmesini teşvik edecektir. Aynı zamanda konunun daha iyi anlaşılması ve iletişimin iyileştirilmesi sayesinde bu tür diyalogların etkisi de artacaktır.

Araştırma tasarımı, tüm çalışmalarda başarının en temel unsurudur. Tasarımdaki bazı eksiklikler, analiz esnasında telafi edilse de bu telafi asla eksiksiz olamaz. Tasarımdaki diğer hatalar felakete sonuçlanabilir. Böyle bir durumda araştırma, gönüllüler konusunda kullanılabilir bilgiler sunamayacaktır. Bu nedenle çalışma tasarımının doğru olması büyük önem taşımaktadır. Araştırma tasarımı esnasında göz önünde bulundurulması gereken bazı unsurlar bu kılavuzun 9. bölümünde ele alınmıştır. Bu bölüm ise verilerin toplanmasından sonra uygulanan istatistiksel süreçlerle sınırlıdır. Temel istatistik tekniklerinden birkaçı ayrıntılı olarak anlatılmış, büyük bir bölümü ise matematiksel ayrıntılarına atıfta bulunularak genel bir şekilde ele alınmıştır. Bu bölümdeki tartışmaların büyük bir kısmı Faz III klinik araştırmalar bağlamında verilmektedir ancak ilkeler ilaç geliştirme sürecinde eşit derecede geçerlidir.

Bu bölüm için ayrılan alanda klinik araştırmalarda istatistik konusunun tam olarak tanıtılması mümkün olmadığından, okuyucuların bölüm sonunda sunulan kaynakları incelemesi önerilmektedir.

HASTALARIN ANALİZE UYGUNLUĞU

İstatistiksel analizin ilk adımlarından biri, hastaların analize dahil edilip edilmeyeceğine karar verilmesidir. Bu kararın verilmesine ilişkin kuralların protokolde tanımlanması gerekmektedir. Bu alan çok zorludur ve tartışmaya açıktır. Gerçekte büyük klinik araştırmaların çoğunluğu belirli ilaç etkilerine ilişkin bilimsel değerlendirmeler sunmaktan çok tedavi politikalarını karşılaştırsa da bu karşılaştırma her zaman öznel değildir. Bu

durum özellikle çalışmaların ilk fazlarında geçerlidir. Gıda ve İlaç Dairesi, sunulan ana analiz küçültülmüş bir hasta alt grubuna (örneğin protokolü ihlal edenlerin hariç tutulduğu) ait olsa dahi incelemeye aldıkları klinik araştırmalarda tüm randomize edilmiş hastalara yönelik analizleri görmek istemektedir. Tedaviler arasındaki farkı belirlemek için tasarlanmış bir araştırmada randomize edilmiş tüm hastaların analiz edilmesi, analiz için hastaların subjektif bir şekilde seçilmesiyle oluşacak yanlılığı ortadan kaldıracaktır. Öte yandan, iki tedavinin eşdeğerliğini göstermek için tasarlanmış bir araştırmada randomize edilmiş tüm hastaların analiz edilmesi, sonuçların eşitlik gösterecek şekilde yanlı olmasına neden olabilir.

Uygulamada genellikle analiz edilecek grupların türevlerine ilişkin pragmatik bir yaklaşım benimsenmesi gerekmektedir. Bu yaklaşım araştırmanın amaçlarına ve terapötik alanına bağlıdır ve klinik uzmanlar ile istatistik uzmanları arasında görüşülerek belirlenmelidir. Araştırma yürütülürken öncelik verilmesi gereken konulardan biri, uygun olmayan hastaların araştırmaya alınmasını en aza indirmektir (protokolün dahil etme ve/veya hariç tutma kriterlerine uygun olmayanların). Ayrıca çalışma sırasında protokolü ihlal eden hastaların sayısı da mümkün olduğunca az olmalıdır. Bu sorunların en aza indirilmesi, analize yönelik hasta seçiminin nesnel olmasından kaynaklanan sorunları da en aza indirecektir. Başarılı bir araştırma izlemi, bir çalışmada uygun olmayan ve protokolü ihlal eden hasta oranının düşük olmasının sağlanmasında temel unsurlardan biridir.

Araştırma tedavisinin bir ya da birden fazla dozunu alan (ya da alabilecek olan) tüm hastalar, güvenilirlik verilerinin analizine dahil edilmelidir. Güvenlilik verileri protokolde açık bir şekilde tanımlanmalıdır. Bu veriler genellikle advers olayları, rutin laboratuvar incelemelerini ve yaşamsal değerleri, bazı çalışmalarda da EKG ve röntgen gibi daha özgül incelemeleri kapsamaktadır.

Hastaların etkililik verilerinin analizine dahil edilmelerinde "Tedavi Amaçlı Analiz" ilkesi izlenmelidir. Bu prensip, literatürde çeşitli şekillerde tanımlanmıştır ancak makul ve pragmatik tanımları şu şekildedir:¹ Olası olan her durumda, protokole uyuma bakılmaksızın, tüm uygun hastalar sonuç analizine dahil edilmelidir.

Her durum birbirinden farklı olduğundan bu konu her bir araştırmaya göre ele alınmalıdır ancak uygulamada aşağıdaki adımların atılması makul kabul edilmektedir.

1. Randomize edilmemiş hastalar hariç tutulmalıdır.
2. Dahil etme kriterlerinin açık ve öznel olması koşuluyla, dahil etme kriterlerine uymayan hastalar hariç tutulmalıdır. Hastaların uygunsuzluğu nesnel nedenlere bağlıysa, bu hastalar etkililik analizine dahil edilmelidir. Çift kör klinik araştırmalarda, hastaların uygunluğuna çalışmanın körlenmesinden önce karar verilmesi kaydıyla, dahil etme kriterlerine uygun olmayan tüm hastalar etkililik analizlerinden hariç tutulabilir.
3. Hariç tutma kriterleri, protokole hastaların güvenilirliğini sağlamak amacıyla eklendiğinden, hariç tutma kriterlerini karşılamayan tüm hastalar analize dahil edilmelidir. Bu hastalar analiz için inceleniyorsa halihazırda çalışmayı tamamlamış olmaları gerekmektedir.
4. Araştırma tedavisini almamış ve dolayısıyla tedavi etkililik verisi sağlayamayan hastalar hariç tutulmalıdır.
5. Alınan tedavilere göre ayrılan gruplarda yanlılıkla yanlış tedaviyi alan hastalar dahil edilmelidir. Ancak bu durumun meydana geldiği hasta sayısı %2'nin üzerindeyse tüm araştırmanın geçerliliği değerlendirilmelidir.

Bunlar sonucunda elde edilen hasta grubu "Tedavi Amaçlı Analiz" ya da ITT topluluğu olarak anılmaktadır. Araştırma geçerli sayıldığı sürece, bu grupta genellikle araştırmaya alınan hastaların %95'i bulunmaktadır.

Bu grupta ilacın belirli bir etkisine yönelik daha "akademik" bir değerlendirme yapılabilmesi için iyi tanımlanmış bir hedef hasta grubunun analizinin uygun olduğu durumlarda "etkililik" ya da "protokole göre" örneği belirlenebilir. Bu örnekte genellikle protokolün hem dahil etme hem de hariç tutma kriterlerini karşılayan (uygun hastalar) ve araştırma boyunca protokolün önemli gerekliliklerine bağlı kalan hastalar

(değerlendirilebilir hastalar) bulunmaktadır. Bu örneklem kullanılarak yapılan tedavi karşılaştırmaları, hasta seçimi nedeniyle taraflı olabilmektedir ancak bu taraflılığın niteliği ve boyutu bilinmemektedir.

Analizlerde hastaların değerlendirilebilirliği belirlenirken temel amaç tedavi edici karşılaştırmalardaki taraflılığı en aza indirmektir. Bu durum eksik verilerin yönetiminde de geçerlidir. Sonuçlar yorumlanırken yanlış yönlendirme olmaması için hem güvenilirlik hem de etkililik analizlerine çalışmadan çekilen tüm hastalar dahil edilmelidir. Bir hasta araştırma ilacı nedeniyle yaşanan advers reaksiyonlar, etkililiğin olmaması, kendisini iyi hissetmesi nedeniyle doktora gitme ihtiyacı duymaması gibi nedenlerle çalışmadan çekilebilir.

Bu durumların her birinde hastanın çalışmadan çekilmiş olması, araştırma tedavisinin değerlendirmesine faydalı bilgiler eklemektedir. Basit bir başarı/başarısızlık değerlendirmesi yapılırken ya da eksik veri payının bulunduğu yaşam tablosu teknikleri kullanıldığında çalışmadan çekilen gönüllülerin analize eklenmesi kolay olmaktadır. Uygulamada yaygın kullanılan tekniklerden biri de LOCF'dir (ileri aktarılan son gözlem). Bu teknikte çalışmadan çekilme zamanındaki değer ileriye aktarılmakta ve sonraki tüm değerlendirmelerde ikame edilmektedir. Bu teknik "Son Değer Analizi" olarak da düşünülebilir ancak yalnızca hastaların %70'ten fazlasının araştırmaya devam ettiği durumlarda önerilmektedir. Bu yaklaşım zaman zaman taraflılığa neden olabilmektedir, bu nedenle dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Araştırma tedavisinin başlamasından sonra herhangi bir veri kaydı olmayan hastalar için kullanılmamalıdır.

Eksik veri sorunu yaşanmaması amacıyla, protokolde yaşanan sapmalara bakılmaksızın ITT analizlerinde kullanılacak veriler elde edebilmek amacıyla tüm hastaların araştırma süresince çalışmada kalmasını sağlamak önemlidir.

Çalışmanın resmi istatistiksel analizlerine hangi hastaların dahil edildiğine bakılmaksızın, çalışmaya alınan tüm hastaların bildirilmesi ve analizden hariç tutulan tüm hastalara ilişkin ayrıntıların (gerekçelerle birlikte) temin edilmesi ve kaydedilmesi gerekmektedir. Bu sayede okuyucu, verileri çalışmanın bütünü kapsamında değerlendirebilmekte ve örneklem kullanarak genel topluluk hakkında değerlendirmede bulunmanın ne ölçüde makul olduğuna ilişkin kendi görüşünü oluşturabilmektedir.

VERİ TÜRLERİ

Klinik araştırma verilerinde pek çok farklı veri çeşidi bulunmaktadır. Bu verilerin nasıl sunulacağı ve analiz edileceğine geçmeden önce bunlar arasındaki farkların anlaşılması önemlidir.

- **Sürekli** (Kan basıncı, boy, kilo gibi) Bu veriler teorik açıdan sürekli olsa da genellikle kesikli bir ölçekle ölçülmektedir (5 mmHg'ye en yakın olan kan basınçları gibi).

- **Kesikli**

İkili veya kuantal: Yalnızca iki sonucu olan evet/hayır verileridir (tedavi edildi/tedavi edilmedi, yaşıyor/öldü gibi).

Kategorik: Pek çok yanıt kategorisi bulunmaktadır. Örneğin ırk (Beyaz, Asyalı, Siyahi), şiddet (hafif, orta, şiddetli). Kategorik veriler nominal ya da ordinal olabilir:

Nominal: Sayıları yalnızca verilerin özelliklerini ya da unsurlarını farklı sınıflara ya da kategorilere ayırmaya yönelik bir araç olarak kullanılan ölçeklerdir. Örneğin ırk (yukarıdaki gibi), yan etkiler (bulantı, kusma, ishal, vb.)

Ordinal: Kategorik sıralama. Örneğin şiddet (yukarıdaki gibi), yanıt (iyileşmiş, aynı, daha kötü).

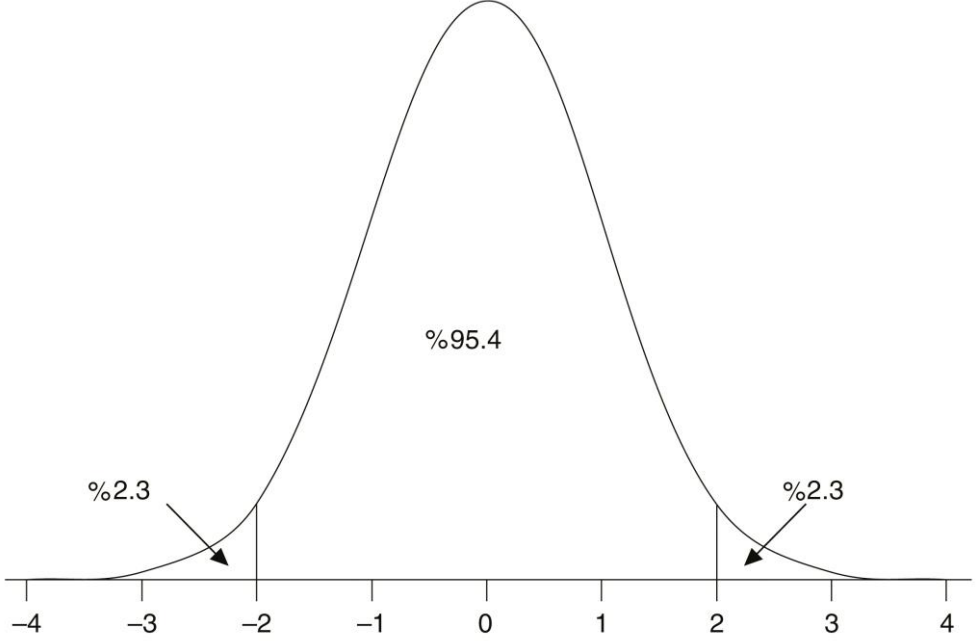
Sayı: Örneğin bir yıldaki doğum sayısı ya da bir aydaki migren sayısı

Skor: Özet skor. Örneğin analize yönelik veri unsurunun, ölçekteki her bir unsurun skoruna eşit olduğu yaşam kalitesi ölçekleri.

TEMEL İSTATİSTİK KAVRAMLARI

Klinik araştırma verilerinin sunumuna ve yorumlanmasına yardımcı olacak pek çok istatistik tekniği bulunmaktadır. Ancak belirli bir durumda hangi tekniklerin ya da tanımlayıcı istatistiklerin uygun olduğuna karar verebilmek için bazı temel istatistik görüşlerinin anlaşılması gerekmektedir.

Normal Dağılım



Şekil 1: Standart normal dağılım.

Normal dağılım topluluk dağılımlarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Simetrik ve çan eğrisi şeklindedir. Klinik araştırmalarda yapılan gözlemlerin bu dağılımları takip etmesi nadir rastlanan bir durumdur. Bununla birlikte, araştırmalardaki sonuç çıkarma işlemleri bireysel değerlerden ziyade ortalamaya önem vermektedir. Ayrıca ortalamaların neden farklı bireysel değerlerden ziyade normal dağılımı takip ettiğine yönelik teorik gerekçeler bulunmaktadır.

Normal dağılım iki parametreyle tanımlanmaktadır. μ topluluk ortalamasını, σ ise topluluktaki standart sapmayı temsil etmektedir. μ değıştikçe dağılım da yatay bir eksenle hareket eder. Düşük standart sapma olan topluluklarda, dağılım μ 'nün yakınlarında yoğunlaşır. Ancak σ parametresinin daha büyük olduğu topluluklarda dağılım, yatay eksenle geniş bir şekilde yayılmaktadır. Şekil 1'de standart normal dağılım görülmektedir ($\mu=0$ ve $\sigma=1$).

Normal dağılımın önemli özellikleri aşağıdaki gibidir:

1. Normal eğrinin altındaki alanın %95'i $(\mu-1,96\sigma)$ ve $(\mu+1,96\sigma)$ arasında yer almaktadır.
2. Normal eğrinin altındaki alanın %99'u $(\mu-2,58\sigma)$ ve $(\mu+2,58\sigma)$ arasında yer almaktadır.
3. Normal eğrinin altındaki alanın %68,3'ü $(\mu-\sigma)$ ve $(\mu+\sigma)$ arasında yer almaktadır.
4. Normal eğrinin altındaki alanın %95,4'ü $(\mu-2\sigma)$ ve $(\mu+2\sigma)$ arasında yer almaktadır.

Uygulamada normal dağılımın iki parametresi olan μ ve σ örneklem verileri, örneklem ortalaması \bar{x} ve örneklem standart sapması (s) ile tahmin edilmektedir.

Örnek: 15 erkeğin kg cinsinden ağırlığı

75, 68, 77, 63, 89, 70, 71, 66, 83, 81, 76, 73, 67, 77, 68

$$\bar{x} = \frac{\text{Tüm örnek değerlerin toplamı}}{\text{Örnek sayısı (n)}} = \frac{1104}{15} = 73,6 \text{ kg}$$

Örneklem varyansı

$$s^2 = \frac{\sum(x - \bar{x})^2}{(n - 1)} = 50,5 = \text{Örneklem varyansı}$$

$s = 7,1 = \text{Örneklem standart sapması}$

Bu tahminlerin temel aldığı örneklem, topluluktan rastgele seçilmiş olmalıdır. Bir hasta örneğinde sıklık histogramının şekli, normal eğilimin şekliyle aynıysa, örneklemin alındığı topluluğun normal dağılıma sahip olduğu varsayımında bulunulabilir (normal şekilli eğriye sahiptir).

Bir önceki sayfada bulunan örnek, uygulamada \bar{x} ve s hesaplamasının nasıl yapıldığını göstermektedir.

Buna göre örneklem varyansını hesaplamak için ortalama \bar{x} her bir veri değerinden (her bir x) çıkarılarak farkın karesi alınmakta, ardından her bir n vaka için farkların karesi toplanmakta ve $(n-1)$ ile bölünmektedir. Burada bölme işlemi n yerine $(n-1)$ ile yapılmaktadır çünkü tüm örneklerde alınan ilk gözlem varyasyon hakkında hiçbir bilgi vermemektedir. Ancak sonraki gözlemler bilgi vermektedir.

Konum ve Yayılım Özet İstatistikleri

Yukarıda tanımlanan örnek ortalama \bar{x} ve örnek standart sapma (s), sırasıyla örnek verinin konumunu ve yayılımını özetleyen özet istatistiğe yönelik örneklerdir. En uygun kullanım alanları kan basıncı, akciğer işlev ölçümleri ve boy gibi sürekli verilerin özetlenmesidir. Bu özet istatistikler yalnızca örnek verinin sıklık dağılımının yaklaşık olarak normal şekilde olduğu durumlarda yararlıdır. Bu özet istatistiklerin dezavantajlarından biri, aykırı değerlere karşı çok duyarlı olmalarıdır. Yani bir ya da iki uç değerden büyük ölçüde etkilenmektedirler.

Konum ve yayılım özet istatistiklerinin diğer örnekleri arasında ortanca, değişim aralığı ve çeyrekler arası aralık yer almaktadır. Örneklem noktaları en düşükten en yükseğe doğru sırayla listelenirse, *ortanca* tek sayıda vaka için (n değeri tek olduğunda) ortadaki sayı ve çift sayıda vaka için (n değeri çift olduğunda) ortadaki iki sayının ortalamasıdır. Aralık, en yüksek (maksimum) değer eksi en düşük (minimum) değerdir. Örneklem veri noktalarının sıralı listesi dört eşit parçaya ayrılırsa, ortanca ortadaki *çeyrek*dir. İlk ve üçüncü çeyrekler, ortancaya benzer şekilde hesaplanan ve sırasıyla ortanca ile minimum ve ortanca ile maksimum değerlerinin orta noktasında kalan veri noktalarıdır. *Çeyrekler arası* aralık, ilk ve üçüncü çeyrekler arasındaki farktır. Ortanca ve aralıklar, normal dağılım göstermeyen sürekli verileri (veya sayı veya skor verilerini) özetlemekte kullanılabilir. Ortanca ve çeyrekler arası aralık; ortalamanın, standart sapmanın ve aralığın olduğu gibi aykırı verilere duyarlı değildir ve daha az kullanılırlar çünkü istatistik teorisinin çoğu (matematiksel olarak çalışılması daha kolay olan) ortalamalara ve standart sapmalara dayanmaktadır. Aşağıda bir örnek sunulmaktadır.

Örnek. 1 yıl içindeki migren nöbeti sayısı (13 hasta):

7, 14, 23, 5, 11, 19, 17, 28, 13, 24, 21, 16, 9

Sıralı Veri: 5 7 9 11 13 14 16 17 19 21 23 24 28

Ortanca = 16

Minimum = 5

Maksimum = 28

1. Çeyrek = 11

3. Çeyrek = 21

Çeyrekler Arası Aralık = 10

Değişkenlik

Hasta içi değişkenlik, belirli bir ölçütte (örneğin kan basıncı) görülen ve aynı birey için birkaç durumda tekrarlayan değişkenliktir. Sistolik kan basıncı bir hasta için altı farklı durumda hassas bir şekilde ölçüldüyse, ölçüm anındaki tüm koşullar (ilaçlar gibi) görünürde değişmemiş olsa bile altı farklı değer kaydedilmesi olasıdır.

Hastalar arası değişkenlik, belirli bir ölçütte (örneğin kan basıncı) görülen ve bir hasta grubunda gerçekleşen değişkenliktir. On farklı hastada kan basıncı aynı anda ölçüldüyse, değişkenliğin bir bölümü hasta içi değişkenlikten kaynaklanıyor olsa da, gözlemlenen değişkenlik genellikle hastalar arası değişkenlik olarak tarif edilir.

Değişkenlik araştırmasında bu iki tip varyasyonu ayırt etmek önemlidir. Her ikisi de daima klinik değerlendirmelerde mevcut olacaktır. Farklı hastalar için kaydedilen gözlemler (hastalar arası) genellikle bağımsız olarak görülür, ancak hasta içi gözlemlerde açıkça bu durum geçerli değildir.

Standart Hata

Birkaç hasta örneklemini araştırılırsa, (örneğin benzer bir protokolda birkaç klinik araştırma gerçekleştirilirse) topluluk ortalaması μ için birkaç tahmin \bar{x} elde edilir. 15 araştırmanın her birindeki her hasta için dört haftalık tedavi süresinin sonunda nabızın ölçüldüğü örneği düşünün.

μ için on beş farklı tahmin elde edilir (on beş \bar{x}). Genellikle ortalamanın standart hatası olarak anılan, bu 15 \bar{x} 'nin standart sapması SS (\bar{x}), gerçek topluluk ortalaması μ 'nun tek bir araştırma ortalamasıyla tahmin edildiği kesinlik için bir gösterge sunar. Standart hata, tek bir örneklem veya araştırmadan alınan verilere dayanarak, örneklem standart sapması (s) bölü örneklem büyüklüğünün kare kökü, yani s / \sqrt{n} şeklinde tek bir örneklemden hesaplanabilir (bkz. yukarıdaki örnek).

Güven Aralıkları

Yukarıda tartışıldığı gibi, örneklem ortalaması \bar{x} , topluluk ortalaması μ için bir tahmin sunar ve aynı araştırmayı tekrarlamaktan türetilen \bar{x} 'lerin farklı olması olasıdır. Güven aralığı, tek bir örnek veya denemeden elde edilen veriye dayalı olarak μ için makul bir aralık sunar (aşağıdaki örneği inceleyin)

Örnek: kg cinsinden 15 erkeğin ağırlıkları:

75, 68, 77, 63, 89, 70, 71, 66, 83, 81, 76, 73, 67, 77, 68

Önceden $\bar{x} = 73,6$ ve $s = 7,1$ bulduk. Ayrıca $n = 15$ olduğunu biliyoruz.

%95 güven aralığı aşağıdaki şekilde türetilir:

$$\left[\bar{x} - \frac{1,96s}{\sqrt{n}} ; \bar{x} + \frac{1,96s}{\sqrt{n}} \right] = [70,0; 77,2]$$

Topluluk ortalaması μ değeri bilinmiyor olsa da 70,0 - 77,2 aralığında bulunduğundan makul olarak emin olabiliriz.

Buna %95 güven aralığı denir, çünkü aynı araştırmayı 100 kez tekrarlırsak ve her araştırma için %95 güven aralığı hesaplanırsa, türetilen aralıkların 95'inin gerçek topluluk ortalaması μ 'yu içermesini bekleyebiliriz. Dolayısıyla tekil bir araştırma için bildirilen güven aralığı gerçek popülasyon aralığını içerebilir veya içermeyebilir, ancak içirme olasılığının %95 olduğunu biliyor oluruz.

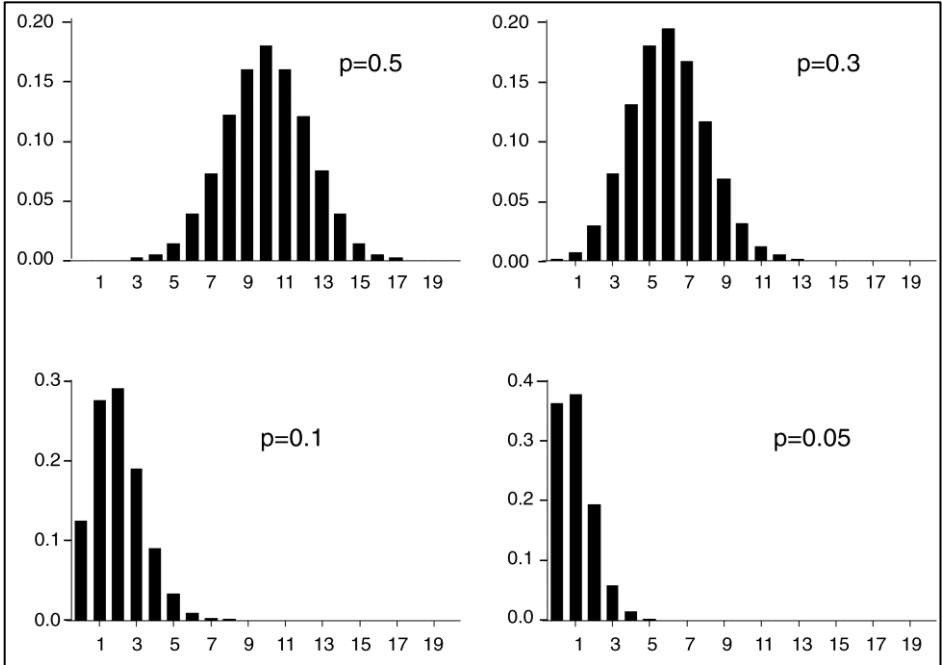
Yukarıdaki formülde verilen 1,96 değerindeki çarpma etkeni kullanılmaktadır çünkü normal eğrinin altındaki alanın %95'i ($\mu-1,96\sigma$) ile ($\mu+1,96\sigma$) arasında yer almaktadır. (Bu örnekte çarpan aslında, bu bölümde daha ileride tartışıldığı gibi Student t dağılımından türetilmelidir; bu durumda 1,96 yerine 2,15 olur. Bu durum σ 'nın gerçek değerini bilmediğimizi hesaba katar; elimizde yalnızca tahmini s bulunmaktadır).

Binom Dağılımı

Birincil sonuç değişkeninin kuantal (örneğin başarı veya başarısız veya iyileşme var/yok), olması durumunda araştırmadaki başarı oranı p , topluluk başarı oranı π 'nin bir tahmini olarak görülebilir. Örneklem oranı $p=R/n$ şeklindedir ve burada R , n büyüklüğündeki bir örneklemdeki başarı sayısıdır. p 'nin standart sapması şu şekilde hesaplanabilir.

$$SD(p) = \sqrt{\left(\frac{pq}{n}\right)}$$

burada tedavi başarısızlıkları $q=1-p$.



Şekil 2: $n = 20$ için binom dağılımı örnekleri.

R binom dağılımı göstermektedir ve binom dağılımının şekli, topluluk başarı oranı π 'ye bağlıdır (Şekil 2).

Hipotezi Test Etme

Karşılaştırmalı herhangi bir klinik araştırmanın birincil amacı, test ve kontrol tedavileriyle ilgili bir soruyu yanıtlamak olmalıdır. İki tedavili bir karşılaştırmalı araştırmadaki sorun genellikle "Tedaviler farklılık gösteriyor mu?" veya daha spesifik olarak, bazı hastaların bir tedaviye ve diğerlerinin başka bir tedaviye maruz kalmış olması, araştırmadaki birincil sonuç ölçütleri tarafından ölçülen etkenü etkiliyor mu?

Tipik bir pratik örnek "Tedavi A'dan sonraki sistolik kan basıncı değişimi, Tedavi B'den sonrakinden farklılık gösteriyor mu?" şeklinde olabilir.

Bu araştırmanın sıfır hipotezi, sistolik kan basıncındaki değişimlerin iki ilacın ardından farklılık göstermediği şeklindedir; yani

$$\mu_a = \mu_b$$

burada μ_a ve μ_b iki tedavi grubunun topluluk ortalamalarıdır. Şu şekilde yazılabilir:

$$\text{Sıfır hipotezi } H_0: \mu_a = \mu_b$$

$$\text{Alternatif hipotez } H_1: \mu_a \neq \mu_b$$

Araştırmanın tamamlanmasının ardından, H_0 ile H_1 'den hangisinin araştırmada toplanan veriler tarafından daha güçlü bir şekilde desteklendiğine karar vermek gerekir.

Hipotezi test etme, sıfır hipotezi ile alternatif hipotezler arasında bir seçim yapma yöntemidir ve üç adımda özetlenebilir.

1. Bir *test istatistiği* seçin, yani sıfır hipotezi ile alternatif hipotezler arasında ayırım yapan bir ölçüt seçin. İki grubun ortalamaları arasındaki fark genellikle iyi bir ölçüttür, çünkü küçükse sıfır hipotezini destekler, büyükse alternatif hipotezleri destekler.
2. Sıfır hipotezinin doğru olmasında test istatistiğinin dağılımının ne olması gerektiğini hesaplayın (istatistiksel hesaplamalar yaparak); buna *sıfır dağılımı* adı verilir.
3. Test istatistiğinin gözlemlenen değerini türetilen dağılımla karşılaştırın. Ölçülen değer aşıyorsa, sıfır hipotezinin doğru olma ihtimali olasılık dışıdır. Formel olarak, genellikle α olarak adlandırılan bir düşük seviye olasılığı seçilir ve test istatistiğinin ortaya çıkan gözlemlenen değeri α 'nın altındaysa, alternatif hipotez kabul edilir.

Uygulamada, ortalama farkı yerine genellikle Student t gibi test istatistikleri tercih edilir, çünkü test istatistiklerinin dağılımı zaten hesaplanmış olur.

p -değeri, sıfır hipotezi doğruysa gözlemlenen farkı veya daha büyük bir değeri elde etme olasılığı olarak tanımlanabilir. Dolayısıyla p -değeri ne kadar küçükse, sıfır hipotezinin doğru olmadığına dair kanıt o kadar güçlü olur. Bu söylenenin, p -değerinin sıfır hipotezinin doğru olma olasılığı olduğunu söylemekle aynı şey OLMADIĞINA dikkat edin; bu genellikle p -değerlerine ilişkin yaygın bir yanlış yorumdur; iki olasılık aslında çok farklı olabilmektedir.

Klinik araştırmalarda 0,05'in altındaki p -değerleri genellikle gerçek bir tedavi farkı kanıtı olarak kabul edilir (α genellikle 0,05 seçilir).

p -değerini ele almanın bir diğer yolu aşağıda sunulmaktadır. Tedavi farkı bulunmadığı şeklindeki sıfır hipotezinin doğru olduğu varsayılır ve aynı klinik araştırmaların çok kez tekrarlandığı (her seferinde farklı hastalar kullanılarak) düşünülür. Bu tekrar araştırmaların %5'inde (ortalamada) bulunan tedavi farkı, 0,05 veya daha düşük bir p -değeri oluşturmak için yeterince büyük olur.

Hipotez test etmenin ve p -değeri hesaplama ve yorumlamanın pratik örneklerine bu bölümde daha ileride yer verilmektedir. İstatistik teorisi, çoğu durumunda bir test istatistiği türetmek için bir formül sunmaktadır.

Çift taraflı ve tek taraflı testler

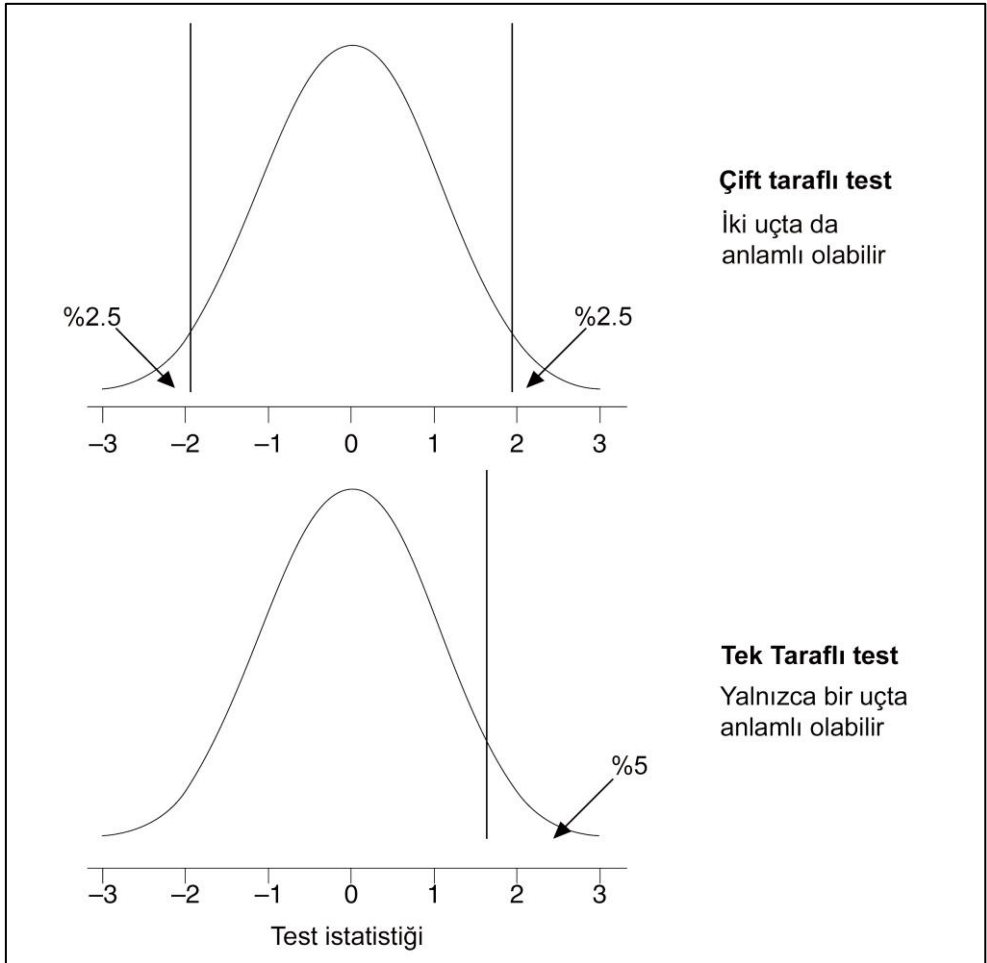
Hipotezi test etme genellikle iki yönden biri doğrultusundaki farkları aramakla ilgilidir; iki anti-hipertansif ilacın araştırıldığı bir klinik araştırmada, tedavilerden herhangi birinin

diğerinden daha iyi olabileceği ve iki yönden biri doğrultusundaki farklarla ilgilendiğimiz varsayılmaktadır. Uygun test, *çift taraflı* test olarak bilinmektedir. Plasebo kontrollü araştırmalarda (örneğin) yalnızca etkin tedavinin plasebodan anlamlı düzeyde daha iyi olup olmadığının belirlenmesiyle ilgilenildiği, çünkü daha kötü olamayacağı (veya daha doğrusu, daha kötü olsa bununla ilgilenmeyeceğimiz) varsayılmaktadır. Bu durumda *tek taraflı* test uygun olur. Etkin tedavi plasebodan daha iyi olursa, bunun etkisi p -değerini $\{0,05 < p < 0,1\}$ yarılama olursa ve değer $\{0,025 < p < 0,05\}$ haline gelir, ancak aynı zamanda, araştırma sonucunun etkin tedavinin plasebodan daha kötü olduğunu göstermesi halinde (ne düzeyde olursa olsun) anlamlı bir sonucun açıklanmayacağı anlamına gelir. Gerçekte olan şey, sıfır hipoteziyle alternatif hipotezin yeniden tanımlanmasıdır:

Sıfır hipotezi H_0 : $\mu_a \leq \mu_b$

Alternatif hipotez H_1 : $\mu_a > \mu_b$

Dolayısıyla, tek yönde olduğunda fark özel ilgi çekiyorsa, ancak diğer yönde olduğunda ilgi çekmiyorsa (ve hiç fark olmadığı durumla aynı eylemler uygulanacaksa) tek farklı test uygun olur.



Şekil 3: Tek ve çift taraflı testler.

Ancak düzenleyici otoriteler tek taraflı testlere şüphyle yaklaşmaktadır. Bu nedenle dikkatli bir şekilde ve yalnızca protokolda önceden planlandığında kullanılmalıdır.

Eşdeğerlilik Testleri

Bazı araştırmalarda amaç tedavilerin farklı olduğunu göstermek değil, eşit etkinlikte olduğunu göstermektir. Örnekler arasında biyoeşdeğerlilik çalışmaları ve eşdeğer ilaçların geç aşama araştırmaları yer almaktadır.

Tedaviler arasındaki farkı tespit etmek için tasarlanmış bir çalışmada istatistik farkın bulunmaması durumunun, tedavilerin eşit düzeyde etkin olduğunu ima etmediğine halihazırda dikkat çekmiş bulunuyoruz. Yalnızca farklı olduklarını kanıtlamak için yeterli kanıt olmadığı anlamına gelir.

Bir çalışmanın amacı iki tedavinin eşdeğer olduğunu kanıtlamaksa, farklı bir yaklaşım gerekmektedir. Böyle bir yaklaşım Westlake² tarafından geliştirilmiştir ve sıfır hipotezi ve alternatif hipotezler şöyle verilir:

H_0 : $\mu_a - \mu_b \in \{-\delta, \delta\}$ aralığında değil; tedaviler eşdeğer değil

H_1 : $\{-\delta < \mu_a - \mu_b < \delta\}$; tedaviler eşdeğer

Burada $\mu_a - \mu_b$ niceliği iki tedavi için topluluk aralıkları arasındaki farkı temsil eder; sıfır hipotezi (H_0) esasen, iki tedavi ortalaması arasındaki mutlak farkın (işaretleri görmezden gelinerek) bir δ niceliğinden büyük olduğunu belirtirken, alternatif hipotez tedaviler arasındaki gerçek farkın δ değerinden küçük olduğu yönündedir.

Test prosedürü şu şekilde uygulanır. $\mu_a - \mu_b$ için %90 güven aralığı hesaplanır ve bu güven aralığı tümüyle $\{-\delta, \delta\}$ içinde yer almazsa H_0 kabul edilir. Güven aralığı tümüyle bu aralık içinde yer alırsa, H_0 reddedilir ve tedaviler eşdeğer kabul edilir. δ değerinde yer alan eşdeğerlilik tanımı klinik temellere dayanarak seçilmelidir. Biyoeşdeğerlilik çalışmaları için genellikle kontrol grubu ortalamasının %20 değeri kullanılır. %90'lık bir güven aralığı kullanımının (%95 yerine) bir yazım hatası olmadığına dikkat edin. %90 aralığı $\alpha \leq 0,05$ şeklinde bir test sunar; yani yanlış pozitif sonuç (bu bağlamda, aslında eşdeğer olmadıkları halde tedavilerin eşdeğer olduğunu) beyan etme olasılığı maksimum %5 değere sahiptir. Bu durumda α 'nın 0,05'ten düşük olabilmesinin nedeni, küçük çalışmalarda, aralık merkezi nerede olursa olsun güven aralığının eşdeğerlilik aralığına sığmayacak kadar geniş olabilmesidir.

Eşdeğerlilik testlerine yönelik ek tartışmalar literatürde bulunabilir^{3,4}.

Tip I ve Tip II hata oranları

Yukarıdaki bölümde anılan α değeri, istatistiksel anlamlılık tanımı için sınır olarak seçilen p -değeri, klinik araştırmalarda genellikle 0,05 olarak alınır. Bu aynı zamanda *tip I hata oranı* olarak bilinir, çünkü doğru olduğunda H_0 sıfır hipotezini reddetme olasılığıdır. Bu nedenle klinik araştırma durumunda tedavilerin gerçekten eşit düzeyde etkin olduğu durumlarda 'anlamlı fark' olduğunu öne sürme olasılığıdır. Bir başka ifadeyle yanlış pozitif sonuç riskini temsil eder.

Tersinden, *tip II hata oranı*, yanlış olduğu durumda sıfır hipotezi H_0 'ı kabul etme riskidir. Klinik araştırmada, δ büyüklüğünde bir fark olduğunda tedaviler arasında önemli bir farkı tespit ETMEME olasılığıdır. Tip II hata oranı, β veya yanlış negatif sonuç riski olarak da anılır.

Güç

Bir araştırmanın *gücü* $(1 - \beta)$ değerindedir ve bir fark mevcut olduğunda tedavi grupları arasındaki δ farkını tespit etme olasılığı olarak tanımlanır. α seçildiğinde, β , δ 'nın da aralarında yer aldığı birçok etkene bağlı olur. İki tedavi grubu arasındaki gerçek fark azaldıkça, bu farkı tespit etmenin zorlaştığı açıktır.

Bir çalışmanın gücünü etkileyen diğer bir etken, α için seçilen değerdir. Yanlış pozitif hata oranını düşürmek için düşük bir değer seçilirse, bunun bedeli β değerinin artması ve dolayısıyla çalışmanın gücünün azalmasıdır. Esasen α değerinin düşürülmesi, gerçek bir fark mevcut olsun veya olmasın, anlamlı bir sonuç elde edilmesini zorlaştırır.

Çalışmanın gücü üzerinde önemli etkisi olan üçüncü bir etken, kayıtlı hasta sayısıdır; hasta sayısı arttıkça çalışmanın gücü artar. Ancak bir çalışmayı yürütmenin maliyeti neredeyse lineer bir şekilde kayıtlı hasta sayısı ile birlikte artar; güçteki artış azalan verimler eğrisini izler ve dolayısıyla daima güç ile örneklem büyüklüğü arasında mantıklı bir denge yakalamak gerekir.

Burada anılmaya değer bir diğer etken de hastalar arası değişkenliğinin etkisidir; bu etki küçüldükçe güç artar. Öyle ki, standart sapmayı yarılamak, çalışma büyüklüğünü dört kat artırmaya eşdeğerdir; dolayısıyla ölçüm hatasını azaltarak veya daha homojen bir popülasyon kullanarak yanıt değişkenliğini azaltmak mümkünse, bu yöntem çalışma büyüklüğünü artırmaktan çok daha verimli bir strateji olabilir.

VERİ SUNUMU

Klinik araştırmada verinin sunulmasının amacı, araştırma sonuçlarının temel özelliklerinin okuyucuya iletilmesidir. Nihai çalışma raporu, analiz boyunca hazırlanan tabloların ve grafiklerin yalnızca bir alt kümesini içerecektir ve yayımlanan bir bildirin yalnızca çok sınırlı sayıda veri özeti içermesi olasıdır. Bu nedenle söz konusu raporlarda yer verilen tablo ve grafiklerin önemli bilgiler içermesi ve iyi sunulması önemlidir.

Formel analizler öncesinde yapılan başlangıç veri sunumları, verilere aşına olmak için ve sonuçların altında yatan niteliği anlamak için yapılan veri sunumları olmalıdır. Bir klinik araştırmada analiz ve raporlamanın çoğunu bilgisayarın yaptığı kolayca düşünülebilir, ancak gerçekte bilgisayar kullanımı dikkat gerektirir. İnsan müdahaleleriyle birlikte ve makul şekilde kullanılan bilgisayarlar büyük miktarda bilginin işlenmesi ve sunulması için büyük yardım sunar. Ancak çok sayıda tablo, veri listeleri ve grafik üretmeye ayrılan zaman nedeniyle kimsenin sonucu esasen yorumlamaya zaman bulamamasına neden olması son derece yaygındır; daha kötüsü ise, kimsenin çalışmanın temel amacı üzerine düşünmek, planlama yapmak ve analizler yürütmek için yeterli zaman ayırmamasıdır. Bilgisayar dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır ve klinik ve istatistiksel değerlendirmenin yerini alacak bir şey olarak değil, veri analizinde temel bir araç olarak görülmelidir. Bu nokta, nihai rapor için malzeme hazırlarken geçerli olduğu kadar, toplanan bilgiyi araştırmaya yönelik ilk veri sunumları hazırlarken de geçerlidir.

Keşfedici Veri Analizi

Keşfedici veri analizi, veri ile aşına olma ve sonuçların altında yatan niteliği araştırma sürecine verilen isimdir. Genellikle, çalışmanın büyüklüğüne ve toplanan verilerin tipine göre, verinin grafik ve tablo biçimindeki bazı enformel sunumlarını içerecektir. En azından her ana parametre için biraz keşfedici analiz yapılması önerilebilir.

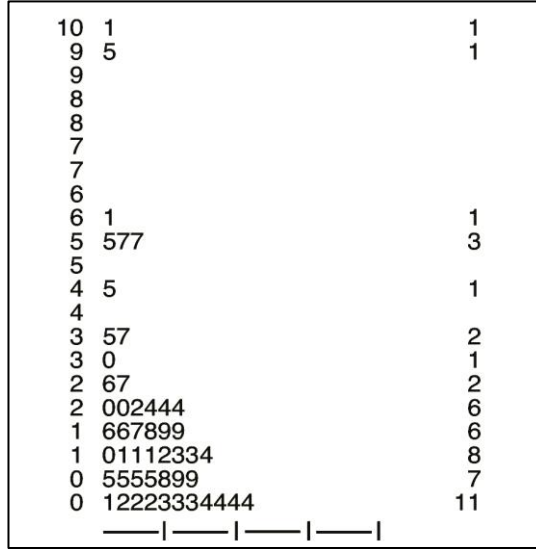
Çizimler verinin anlaşılmasına yardımcı önemlidir, aykırı değerlerin tespit edilmesine yardımcı olabilir (bu değerler hatalı olabilir ve dolayısıyla netleştirme gerektirebilir veya sadece formel analizlerde dikkatli işlenmesi gereken bazı veri tuhaflıklarına işaret edebilir) ve formel analizler öncesinde veriyle ilgili yapılan varsayımların (örneğin normal dağılımın veri için makul bir kestirim sunup sunmadığı) kontrol edilmesinde kullanılabilir. Ön tablolarda yer vermek üzere bazı basit özet istatistiklerinin hesaplanması (örneğin ortalama, standart sapma, aralık) da bu keşfedici sürece büyük yardımda bulunabilir.

Keşfedici veri analizinin, 'veri kazıclığı' yapmak için bahane olmadığına dikkat edilmelidir. Sadece daha formel bir analizin erken aşamalarıdır ve çalışma protokolünde önceden belirtilmiştir ve çalışmanın amaçlarına hitap etmek üzere tasarlanmıştır. Protokolde (ve orijinal istatistiksel analiz planında) belirtilenin ötesindeki analizler yan analiz olarak ele alınmalı ve daha sonradan yapılacak çalışmalarda ek teste ihtiyaç duyan sonuçlar olarak sunulmalıdır.

Grafikler

Veri sunumunda ve keşfinde kullanılacak kullanışlı çizim tiplerine yönelik bazı örnekler ilerleyen sayfalarda sunulmuştur.

Gövde ve yaprak çizimi (Şekil 4) bir histogram gibidir ancak daha fazla bilgi içerir.

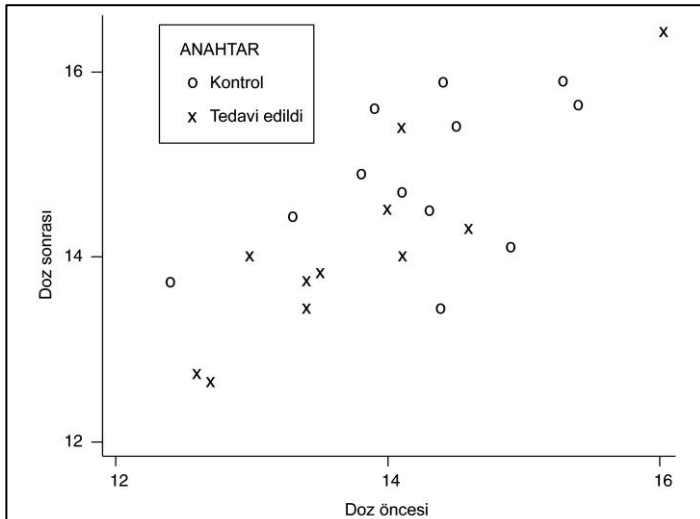


Şekil 4: Gövde ve yaprak çizimi.

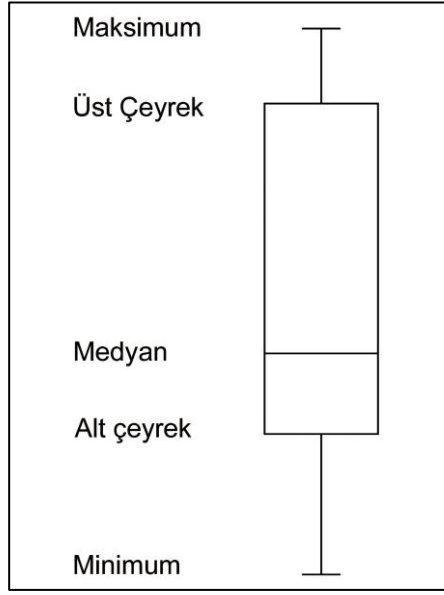
Gövde (ilk sayı sütünü), değerlerin ilk basamağıdır ve yaprak ikinci basamağıdır. Böylece yukarıdaki örnekte bir 3,0; bir 2,6; bir 2,7 vb. gözlem bulunmaktadır. Sağ sayı sütünü, temsil edilen her hücre için toplam sıklıklardır.

Serpme Çizimleri

Tüm hasta verilerinin tekil olarak gösterildiği basit serpme çizimleri, veriye ilişkin iyi bir ilk kavrayış sunabilir; örneğin bir hipertansiyon çalışmasından elde edilen kan basıncı verileri, tedavi öncesi değerler yatay eksen ve tedavi sonrası değerler dikey eksende çizilebilir ve belki farklı tedavi gruplarındaki hastaları ayırt etmek için farklı semboller kullanılabilir (Şekil 5).



Şekil 5: Serpme çizimi.



Şekil 6: Kutu çizimi.

Yine tekil hasta verilerinin çizilebildiği zaman seyri çizimleri de kullanışlıdır. Kan basıncı örneğinde, kan basıncı dikey eksen, yatay eksen, zamana karşı çizilebilir böylece hastanın tedavi sonrasındaki yanıtının deseni gösterilir.

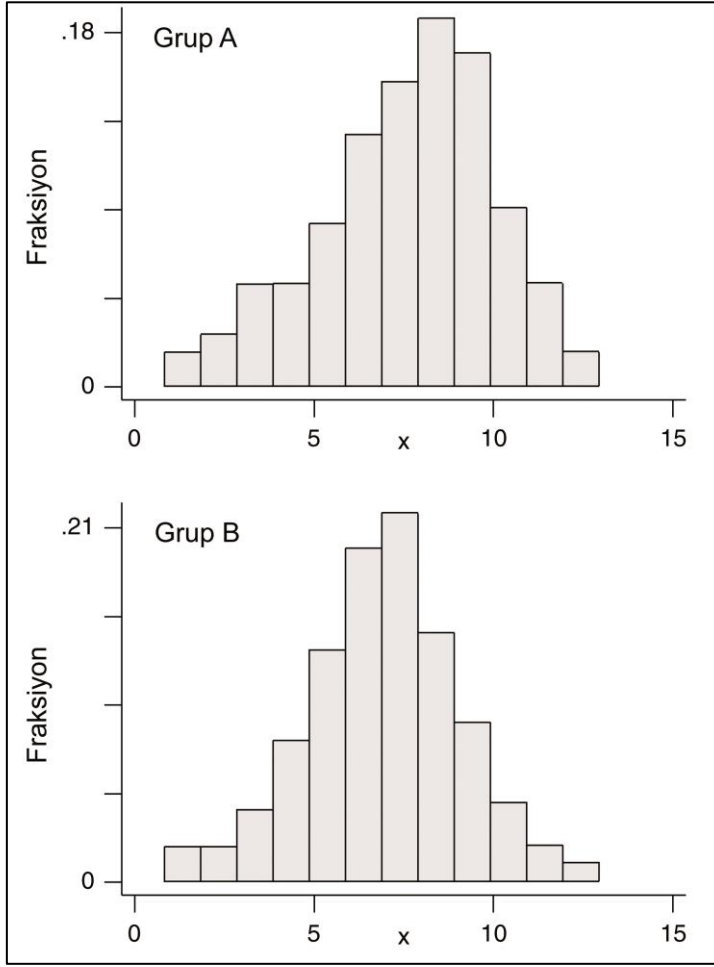
Kutu Çizimi

Kutu çizimi (Şekil 6), özellikle örneklem büyüklüğünün zaman seyri çizimlerinde kolayca yorumlanabilmek için fazla büyük olduğu durumlarda veri özetlemenin çok kullanışlı bir yoludur.

Sıklık Histogramları

Bunların üretilmesi yine basittir ve genellikle bir veri kümesine yönelik ilk kavrayışa destek için oldukça yardımcıdır. Bir kümülatif sıklık eğrisinin değerli olabileceği durumlar da olabilir. Sıklık histogramı örnekleri Şekil 7'de sunulmuştur. Bu veriler kuşkusuz bir tabloda özetlenebilir, ancak genellikle verileri bir tablodan ziyade bir grafikte özetlemek daha kolaydır (Tablo 1).

Tablo 1: Her tedavi grubundaki yanıt skoru X 'in sıklık dağılımı (%)		
Yanıt X	A İlacı (n = 197)	B İlacı (n = 215)
<2	2	2
2 ila < 3	3	2
3 ila < 4	5	4
4 ila < 5	5	8
5 ila < 6	8	13
6 ila < 7	12	19
7 ila < 8	15	21
8 ila < 9	18	14
9 ila <10	16	9
10 ila <11	9	5
11 ila <12	5	2
≥ 12	2	1



Şekil 7: Sıklık histogramları.

Diğer Grafik Tipleri

Yaygın kullanılan diğer grafik türleri, tekil hasta çizimleri (küçük örneklem büyüklükleri için), özet istatistiklerin zamanla değişim çizimleri (örneğin, güven sınırları belirtilen şekilde, çalışma dönemi boyunca her hafta için kan basıncı ortalaması) ve sağkalım eğrileridir. Sonucunu özel durumlara yöneliktir ve daha sonra tartışılacaktır.

Grafiklerin genel görünümü ve netliği, içlerinde yer alan bilginin iletilmesinde önemli rol oynar.

Dolayısıyla raporlara ve bildirilere koyulacak grafiklerin hazırlanmasına özel dikkat gösterilmelidir. Hem başlıktaki hem de eksenlerdeki etiketler net ve belirsizliğe yer vermeyen şekilde olmalıdır. Ölçekler ve çizim sembelleri etiketlenirken birimler de eklenmelidir. Tek bir grafikte büyük miktarda bilgi sunulabilir ve bazen etkileyici bulunur. Ancak genelde bir grafiğe fazla şey koyulmaması önerilir ve şimdiye kadar elde edilen deneyim, bitişik panellerde yer alan ve karmaşık olmayan grafiklerin, daha büyük ancak daha 'yoğun' olan tek bir çizimden daha iyi olduğunu göstermiştir. Eksenlerde kesinti yapmaktan mümkünse kaçınılmalı ve dikey eksene sıfır noktası dahil edilmelidir. Bu kılavuzlardan herhangi birine uyulmaması durumunda veya ölçek akıllıca seçilmezse, grafikler yanıltıcı olabilir. Grafik çizimi için artık bilgisayarlarda çok sayıda kolay olanak bulunmaktadır, ancak bunların kullanımına dikkat edilmelidir; örneğin üçüncü boyutun

hiçbir ek bilgi sunmadığı durumda üç boyutlu grafik kullanmanın hiçbir anlamı yoktur; hatta bu durum yanıltıcı olabilir, çünkü farklı tedavileri temsil eden simgelerin (genellikle çubuklar) görece alanını bozabilir.

Özet İstatistikleri ve Tablolar

Verilerin tablolarla sunumu da çok önemlidir. Tablolar grafiklerden daha hassas veri sağlayabilir ve daha küçük miktarda veriler için daha az yer kaplarlar. Veri tipleriyle ilgili bölümde, klinik araştırmalarda genellikle toplanan bazı farklı veri türleri tartışılmıştı. Bu bölümde, farklı veri tipleri için uygun özet istatistikler, özet tablolara dahil edilmeye yönelik uygunluklarıyla birlikte ele alınacaktır.

Süreklili Veri

Gözle inceleyerek kolayca kontrol edilebilecek şekilde verinin normal dağıtılmış olması koşuluyla, ortalama ve standart sapma, konum ve yayılım için basit ölçütler sunar. Uç aykırı değerler bu ölçütleri bozar ve dolayısıyla, hatalı değerler olduklarını düşünmek için iyi nedenler varsa, özetlerden çıkarılmaları gerebilir (tüm nedenler belirtilerek). Seçenek olarak, ortanca ve aralık da sürekli veri için yararlı özetler sunar ve ne çeyrekler arası aralık ne de ortanca, aykırı değerlerden ağır bir şekilde etkilenmez. Veri dağılımının çarpık olduğu (simetrik olmadığı) durumlarda da, belirtilecek istatistikler ortanca ve aralıklar olabilir. Bazen, özetleme ve analiz öncesinde veri üzerinde bir log dönüşümü yapılarak çarpıklık sorunu aşılabılır, ancak bu bazı durumlarda yorumlama zorluklarına yol açabilir. Veri dağılımının simetrik olup olmadığını kontrol etmenin çok kolay bir yolu, hem ortalama hem de ortancayı hesaplamaktır, çünkü gerçekten simetrik bir dağılımda çakışmaları gerekir.

Süreklili verilerin tablolaştırılmasına ilişkin bir örnek **Tablo 2**'de sunulmuştur.

Tablo 2: Ortalama diastolik kan basıncı (mmHg)			
	Ortalama	SS	n
A İlacı	88	4,5	75
B İlacı	79	4,2	71

Şu ana kadar yalnızca ham verinin özetlenmesini ele aldık. Ancak iki tedavi grubu arasındaki fark gibi, başka istatistiklerin de ilgi alanında olması olasıdır. Karşılaştırmalı bir astım çalışmasındaki sıfır hipotezi, A ve B şeklindeki iki ilaçla yapılan 4 haftalık tedavinin ardından ortalama PEFR'de (pik ekspiratuvar akış hızı) hiçbir fark olmadığı yönündeyse, ortalama PEFR'ler, $(\bar{x}_a - \bar{x}_b)$ arasındaki fark ilgi alanına girer. Farkın standart hatası (SH) şöyledir:

$$SE(\bar{x}_a - \bar{x}_b) = \sqrt{\frac{s^2}{n_a} + \frac{s^2}{n_b}}$$

burada s^2 , birleştirilmiş varyans tahminidir:

$$s^2 = \frac{s_a^2(n_a - 1) + s_b^2(n_b - 1)}{n_a + n_b - 2}$$

Bunlar, bazı durumlarda belirtilmesi uygun olabilecek istatistik özetleridir. Özellikle tedavi farkları için tablolarda güven aralıklarına yer verilmesi de göz önünde bulundurulmalıdır. Güven aralıklarıyla ilgili ek örneklere, türetilmeleriyle ilgili ayrıntılarla birlikte bu bölümde daha ileride yer verilmektedir.

Sayı ve Skor Verileri

Sayılar ve skorlar genellikle sürekli veriye benzer şekilde özetlenebilir. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeğindeki toplam skorlar veya belirli bir bölgedeki epileptik çocuk sayıları gibi veriler genellikle ortalamalar veya ortancalarla yeterli bir şekilde özetlenmektedir. Kullanılacak özet istatistiklere karar vermeden önce, söz konusu verilerin dağılımları sürekli veriler ile aynı yöntemle araştırılmalıdır.

İkili, Kategorik veya Ordinal Veriler

İkili, kategorik veya ordinal verileri özetlemenin birinci yöntemi, her tedavi için her yanıt kategorisindeki hasta sayısını belirlemektir. Bu sıklıklar daha sonra, karşılaştırma kolaylığı için tedavi grubundaki toplam hasta sayısının yüzdelere dönüştürülebilir. Ancak yüzdelere yer verildiğinde her tedavideki toplam hasta sayısını belirtmek önemlidir, çünkü aksi takdirde sonuçlar güvenli bir şekilde yorumlanamaz. 20 hastanın yüzde ellisi, 500 hastanın %50'sinden çok daha az bilgi sunar.

Ordinal verilerin tablolaştırılmasına ilişkin bir örnek **Tablo 3**'te sunulmuştur. Bu örnek kümülatif yüzdelere kullanılmaktadır, dolayısıyla 'aynı' kategorisinin yüzdeleri, aynı veya daha kötü (çok daha kötü dahil) olanların oranını yansıtmakta ve iki ilaç arasında çok az fark göstermektedir. Bu kategori için basit (kümülatif olmayan ve tabloda gösterilmeyen) yüzdelere, ilaç A için %11 ve ilaç B için %22 şeklindedir; ancak iki taraftaki kategoriler hakkında bir şey bilmeden bu değerleri yorumlamak zordur; kümülatif yüzdelere kullanımı bu zorluğu aşar. Basit yüzdelere nominal kategorik ölçekler için uygun olur.

Tablolar çok farklı şekilde tasarlanabilir, ancak grafiklerde olduğu gibi, tabloların net ve kolay izlenebilir olması için harcanan zaman, iyi harcanmış zamandır. İyi sunulan bir tablo, dağınık ve kötü etiketlenmiş bir tablodan çok daha başarılı bir şekilde bilgi verecektir. Bilgisayar çıktısından doğrudan alınan tablolar tasarım ve netlik açısından nadiren optimum düzeydedir! Kaçınılması gereken diğer tuzaklar ise, fazla sayıda ondalık basamak ve fazla sayıda satır kullanılmasıdır; bunların ikisi de tabloya gereksiz yere 'dağınıklık' katar.⁵

Tablo 3: Hasta sayılarını ve kümülatif yüzdelere gösteren, bir haftalık tedavinin ardından ağrı kesici skorlarının dağılımı.

	A İlacı	B İlacı
Çok daha kötü	57 (%25)	233 (%21)
Daha Kötü	48 (%47)	212 (%40)
Aynı	25 (%58)	245 (%61)
Daha İyi	52 (%81)	198 (%79)
Çok Daha İyi	43 (%100)	237 (%100)
Toplam	225	1125

İSTATİSTİKSEL ANLAMLILIK TESTLERİ

Sıfır hipotezle alternatif hipotezler arasında bir seçim yapma yöntemi olarak düşünülebilecek hipotez test etmenin klinik araştırmalarda durduğu yer, temel kavramlarla ilgili bölümde tartışılmıştı. Bir klinik araştırmada, sıfır hipotezi genellikle test edilmekte olan tedaviler arasında fark olmadığı şeklinde olacaktır. Bu bölümde, klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan hipotez testlerinin bazılarını ele alacağız.

İki Örneklem t Testi

İki örneklem (veya eşleştirilmemiş) t testi, verinin normal dağıldığı aşağıda belirtilen tipteki hipotezleri test etmek için kullanılır. Burada veri sürekli (örneğin kan basıncı, PEF, ağrılık) ve yaklaşık olarak normal dağılır:

$$H_0: \mu_a = \mu_b \quad H_1: \mu_a \neq \mu_b$$

Sonuçlar her örneklem büyüklüğü için geçerlidir ($n_a = n_b = 1$ hariç).

İki örneklemlili t testinin, bir paralel grup çalışmasında olduğu gibi, iki farklı hasta grubunu karşılaştırmakta kullanıldığına dikkat edin.

Serbestlik dereceleri çok yüksek olduğunda (∞ 'a doğru gittiğinde) t -dağılımı ve normal dağılım çok benzer sonuçlar verir. Dolayısıyla örneklem büyüklükleri çok büyükse, tedavi farkı olmadığı hipotezini test etmek için bir çalışmada normal dağılım da, t -dağılımı da eşit bir şekilde kullanılabilir. Uygulamada t -dağılımının kullanılması önerilir, çünkü örneklem büyüklükleri genellikle küçüktür ve büyük olmadıkları durumlarda da, normal dağılımla elde edilen sonucun aynısı t -dağılımı kullanılarak da elde edilir. Daha küçük örneklem büyüklükleriyle t -dağılımının kullanılması, hasta sayısının büyük olduğu durumlara kıyasla daha küçük hasta sayılarıyla verinin hem μ hem σ için daha az bilgi sunduğunu hesaba katar.

t -testi *parametrik* test olarak adlandırılır, çünkü verinin belirli bir şekilde dağılmış olduğunu varsayar. t -testi için altta yatan söz konusu dağılım varsayımı normal dağılımdır.

İki örneklemlili t -testinin dayandığı varsayımlar, normallik ve sabit varyans şeklindedir (**Şekil 8**).

Varsayım, her grubun sıklık dağılımının normal dağılım gösterdiği ve aynı standart sapmalara sahip olduğu şeklindedir.

Bir iki örneklemlili t -testinin sonuçlarını rapor ederken sunulacak uygun özet istatistikler, örneklem ortalamaları ($\bar{x}_a - \bar{x}_b$) ve standart sapmalar (s_a, s_b), n_a ve n_b , testin p -değeri, ortalamalar arasındaki fark ve ortalamalar arasındaki fark için %95 güven aralığı şeklindedir. Sonuncusu temel kavramlar bölümünde verilen örneğe benzer şekilde elde edilir, ancak bu sefer normal dağılım yerine t -dağılımı kullanılır.

Örnek. Bir tepki testini tamamlama süresinin sırasıyla A ve B tedavilerini alan iki tedavi grubu arasında karşılaştırılması. Veriler (sıralı) şöyledir:

Grup A: 9, 11, 12, 15, 20, 22, 26, 28, 29, 31, 31, 36, 42, 51, 58

Grup B: 32, 34, 38, 44, 48, 49, 54, 58, 59, 67, 71, 86

$$\bar{x}_a = 28,06$$

$$\bar{x}_b = 53,33$$

$$n_a = 15$$

$$n_b = 12$$

$$s_a = 14,36$$

$$s_b = 16,01$$

$$\text{Birleştirilmiş varyans } S^2 = \frac{s_a^2(n_a-1) + s_b^2(n_b-1)}{n_a + n_b - 2} = 15,108^2$$

$$SE(\bar{x}_a - \bar{x}_b) = \sqrt{\frac{s^2}{n_a} + \frac{s^2}{n_b}} = 5,85$$

$$t = \frac{\bar{x}_a - \bar{x}_b}{SE(\bar{x}_a - \bar{x}_b)} = \frac{53,33 - 28,06}{5,85} = 4,32$$

$$\text{Serbestlik dereceleri (sd)} = (n_a - 1) + (n_b - 1) = 25$$

$$t = 4,32 \text{ ve } 25 \text{ sd}$$

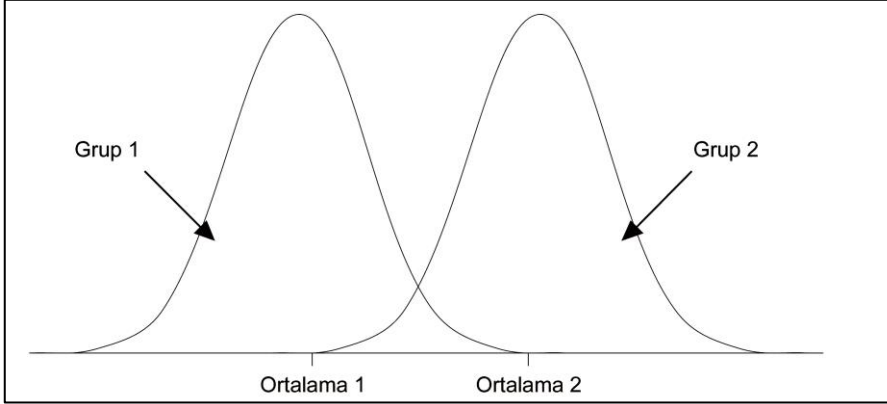
25 serbestlik derecesi için t dağılımı tablolarının karşılaştırılması, $t=4,32$ için $p < 0,001$ olduğunu göstermektedir. Bu olasılık derecesi, geleneksel 0,05 veya %5 düzeyinin önemli derecede altındadır ve dolayısıyla tedaviler arasında fark olmadığı şeklindeki sıfır hipotezi oldukça olasılık dışı görünmektedir.

Dolayısıyla bu örnekteki ortalamalar arasındaki farka yönelik %95 güven sınırları şu şekildedir:

$$(\bar{x}_a - \bar{x}_b) \pm t_{25} \times SE(\bar{x}_a - \bar{x}_b)$$

$$(53,33 - 28,06 \pm 2,06 \times 5,85 = [13,22; 37,32])$$

burada $t_{25} = 2,06$ (t dağılımı tablolarından veya bir bilgisayar programından edinilebilir), 25 serbestlik derecesine sahip bir t dağılımından alınacak bir gözlemin değerinin, $-2,06$ ile $+2,06$ arasında olma ihtimali 0,95 olmaktadır.



Şekil 8: İki örneklemli t testi.

Bu güven aralığı sıfırı içermez ve bu durum, iki tedavinin farklı olmadığı yönündeki sıfır hipotezinin reddedilmesi ile tutarlıdır.

Eşlenmiş t -testi

Eşlenmiş (veya bir örneklemli) t -testi, iki örneklemli t -testine benzemektedir, ancak verinin gözlem çiftleri içerdiği durumlarda kullanılmalıdır. Bunun özel örnekleri arasında, aynı hasta için iki gözlem yapılan, örneğin sağ ve sol gözler için gözlem yapılan örnekler bulunmaktadır.

Bu testin altında yatan varsayım, tedavi farklılıklarının normal dağıldığı şeklindedir.

Bu durumda sunulacak uygun özet istatistikler, sargı A ve sargı B bacakları arasındaki ortalama fark (alandaki değişim), farkının standart sapması (s), gözlem sayısı (n) ve ortalama fark için %95 güven sınırlarıdır. Sonuncusu aşağıda belirtilen şekilde hesaplanır: $\bar{x} \pm 2,20 \times s/\sqrt{n}$, burada 2,20 t_{11} 'dir. Dolayısıyla %95 güven aralığı $[-2,60; 8,10]$ şeklindedir; bu aralık sıfırı içerir ve dolayısıyla verinin iki sargı arasında etkin bir fark olmamasıyla uyumlu olduğunu gösterir.

Eşleştirilmiş testlerin sık kullanıldığı bir diğer durum, bir tedavinin bir hasta grubu içindeki etkisini değerlendirmektir. Bu durumda, hastalar test ilacını almadan önce ve sonra değerlendirilir. Sonuçların yorumlanması bu durumda daha zordur, çünkü tedavi öncesi ve sonrası arasında, tedavinin kendisi dışındaki nedenlerden ötürü önemli değişimler olabilmektedir.

Örnek. Farklı sargılarla tedavinin ardından bacak ülser alanının azaltılmasında sol ve sağ bacaklar arasındaki ortalama farkın karşılaştırılması. Hastalar, bir bacağına sargı A ve diğer bacağına sargı B olacak şekilde randomize edilmiştir.

$$H_0: \mu = 0 \quad H_1: \neq 0$$

μ = sargı A ve sargı B bacakları arasındaki ortalama fark

n = hasta sayısı

Veri: 5, -8, 11, 4, -6, 8, -14, 9, -3, 8, 12, 7

$$n = 12 \quad \bar{x} = 2,75 \quad s = 8,41 \quad SE = \frac{s}{\sqrt{n}} = 2,43$$

$$t = 2,75/2,43 = 1,13 \quad \text{Serbestlik derecesi} = (n-1) = 11$$

11 serbestlik derecesi için t dağılımı tablolarının karşılaştırılması, 1,13 değerinin 0,697 ile 1,796 arasında yer almasından ötürü $t=1,13$ için $0,1 < p < 0,5$ olduğunu göstermektedir. Artık yaygın olarak bulunabilen t dağılımı yapabilen bilgisayar programları, bu değeri daha kesin olarak $p=0,28$ şeklinde belirlemektedir. Dolayısıyla, sargı A veya B ile tedavinin ardından bacak ülser alanında değişim olmadığı yönündeki sıfır hipotezi çürütülmemiştir.

Örneğin, tıbbi müdahale olmaksızın birçok durum zamanla iyileşecektir ve dolayısıyla gözlemlenen bir iyileşme yalnızca zamanın bir sonucu olabilmektedir. Bu özellikle, başlangıçtaki hastalığın şiddetinin bir çalışmaya dahil etme kriteri olarak kullanıldığı durumlarda geçerlidir ve bu durum, hipertansiyon veya klinik depresyon gibi kronik durumlarla ilgili araştırmalarda meydana gelmektedir. Tedavi olmadığında bu tür durumların şiddeti zamanla salınım göstermekte ve araştırma için seçilen hastalar sadece, tarama tarihinde hastalığı seçilen dahil etme kriterlerinden daha şiddetli olan hastalar olacaktır.

Daha ileri bir zaman noktasında, bu hastaların bazıları doğal bir şekilde hastalığın daha az şiddetli bir fazına ilerleyecek ve dolayısıyla ortalama şiddet daha düşük görünecektir. Bu durum bazen plasebo etkisiyle karıştırılmaktadır, ancak esasen hiçbir şekilde plasebo etkisi değildir, çünkü bu hasta grubunun ortalamasındaki düşüş, tarama tarihinde hastalıkları dahil etme kriterlerini sağlamaya yetecek kadar şiddetli olmayan bir paralel hasta grubundaki artışla dengelenecektir. Bu olgu genellikle *ortalamaya regresyon* etkisi olarak anılmaktadır, ancak bir kez daha, bu da tam doğru bir teknik tarif değildir.

Bu nedenle, bu tür araştırmalarda tedavi öncesi ve sonrası ortalamalar arasında karşılaştırma yapmak ve farklılıkların tedaviden kaynaklandığını varsaymak geçerli değildir. Bunun yerine, tedavinin etkisiyle ilgili çıkarımlarda bulunmak için iki örneklemlilik yaklaşım kullanılarak tedavi edilen grup ile komparatör grup arasındaki geçici değişimleri karşılaştırmak esastır.

Normallik Varsayımı

Normallik varsayımı, ham verinin sıklık histogramından veya çeşitli istatistiksel paketler kullanılarak kolayca üretilebilen normal olasılık çizimlerinden kontrol edilebilir.⁶ Uygulamada t -testi aşağıdaki koşullarda normallikten kaynaklanan orta düzeyde sapmalara karşı makul düzeyde duyarsızdır:

1. Veri yaklaşık olarak simetrik dağılımlıdır;
2. Sonuçların yayılımı karşılaştırılan gruplarda benzerdir (iki örneklemlilik testi); ve
3. Verilerde aykırı veri bulunmamaktadır

Varyans Analizi

İki örneklemlilik t -testi sıfır hipotezi için bir test sunmaktadır

$$H_0: \mu_a = \mu_b$$

Tek yönlü varyans analizi sadece bunun ikiden fazla grup için genişletilmiş halidir; örneğin,

$$H_0: \mu_a = \mu_b = \mu_c = \mu_d = \mu_e$$

Tek yönlü varyans analizi, beş (veya kaç grup varsa) tedavi ortalamasından en az ikisinin farklı olduğuna dair genel bir test sunar. Böyle bir fark bulunursa, farklılıkların tam nerede olduğunu tespit etmek için ek yöntemlerin uygulanması gerekir.⁷

Hastaları sınıflandıran iki etken (örneğin tedavi, merkez) bulunduğunda, iki yönlü varyans analizi uygulanması gerekir. Bu tekniğin iki temel özelliği bulunmaktadır. Birincisi, merkezden (veya hangi etken kullanılıyorsa) kaynaklı farkların etkisini arka plan varyasyonundan kaldırabilir ve dolayısıyla çalışmanın gücünü iyileştirebilir. İkincisi, tedavinin farklı merkezlerde farklılık gösterip göstermediğini (merkez etkileşimiyle tedavi olup olmadığını) belirlemede kullanılabilir. Ancak özellikle de söz konusu etkileşimlerin varlığına yönelik testler protokolde önerilmemişse tedavi ve diğer etkenler arasındaki etkileşimleri aşırı yorumlamak kolaydır.⁸

Varyans analizi aynı zamanda normallik ve sabit varyans varsayımlarına bağlıdır.

Veri Dönüşümü

Ham veri normal dağılım göstermediğinde, bazı durumlarda veriyi dönüştürmenin mümkün olamayabileceği belirtilmişti. En sık yapılan dönüşüm log dönüşümüdür ve bu dönüşüm verinin özellikle çarpık olduğu durumlarda bazen yararlı olmaktadır (**Şekil 9**).

Log dönüşümünün bir diğer kullanımı, tedavi etkilerinin toplamsal değil çarpımsal olduğunun düşünüldüğü ve dolayısıyla ilginin tedavi etkilerinin farkından çok *oranına* odaklandığı durumlardır. Standart istatistiksel modeller tedavi etkilerinin toplamsal olduğunu varsayar, ancak gerçek veri yerine logları analiz ettiğimizde, esasen gerçek veri için bir çarpımsal model kullanırız. Bunun bir örneği yorumlamanın genellikle AUC'lerin oranına dayandığı biyoeşdeğerlilik çalışmalarında ortaya çıkmaktadır. İstatistik analiz log dönüşümünden geçirilmiş veriler kullanılarak, bir standart (toplamsal) model kullanılarak gerçekleştirilir ve ortalama log AUC'ler arasındaki farka dair bir tahmin sunar. Bu farkın geri dönüştürülmesi, doğrudan AUC'lerin *oranı* için bir tahmin verir. Neyse ki çarpıklık nedeniyle verilerin dönüşüme gereksinim duyduğu durumlarda genellikle onları toplamsal modelden çarpımsal modele dönüştürmek uygun olmaktadır.

Bazen kullanılan diğer dönüşümler \sqrt{x} ve $\log(x/(1-x))$ dönüşümleridir. İlki verinin sayım olduğu durumlarda genellikle uygun olurken, ikincisi bir lojistik dönüşümdür ve x 'in bir oran olduğu durumlarda kullanılabilir. Ancak, günümüzde çoğu istatistikçi oranları veriyi dönüştürerek ve bir varyans analizi kullanarak analiz etmemektedir, çünkü seçenek (ve daha uygun) yöntemler artık mevcuttur (örneğin lojistik modelleme⁹).

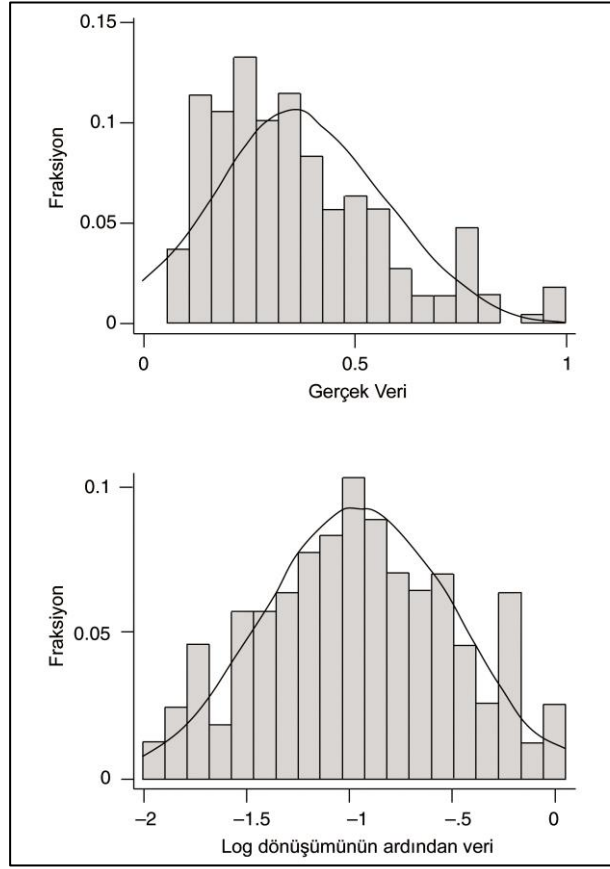
Veriyi normal dağılıma yakınlaştırmak için dönüştürmenin mümkün olmadığı (veya uygun olmadığı) durumlarda, başka bir yöntem sınıfı (dağılımsız veya parametrik olmayan yöntemler) da mevcuttur.

Parametrik olmayan yöntemler

Parametrik olmayan yöntemler verinin izlediği altta yatan dağılımla ilgili hiçbir varsayımda bulunmaz. İki örneklemlili t-testi'nin parametrik olmayan benzeri: Wilcoxon sıra toplamı testi (veya eşdeğeri Mann-Whitney U testi), Wilcoxon signed rank testi (eşleştirilmiş t-testi'nin benzeri) ve Kruskal-Wallis testi (tek yönlü varyans analizinin benzeri) bu grupta daha fazla tanınan testler arasındadır.

Önceki paragrafta anılan tüm testler sıra dönüşümüne dayanır; her verinin yerine, tam veri kümesindeki sıralaması koyulur. Bağlantıların bulunduğu durumlarda orta sıra kullanılır, bağlantıların kırılabilirdiği durumda ise verinin sahip olacağı sıra pozisyonlarının ortalaması kullanılır.

Bazı uygulamalarda sıra dönüşümü uygun kabul edilebilir. Veride bir aykırı değer varsa, sıra dönüşümünün kullanımı bu veri noktasını etkin bir şekilde ana veri gövdesine yaklaştırır. Verinin bir hatadan (örneğin yanlış ölçüm) kaynaklı olarak aykırı olması mümkünse (ancak kanıtlanıyorsa), bu yöntem uygun bir uzlaşma sunabilir.



Şekil 9: Dönüşüm öncesi ve sonrasındaki veri.

Ancak verinin aşırı derecede çarpık olabildiği ama sıra dönüşümünün önerilmediği durumlarda bulunmaktadır. Bunun iyi bir örneği, ilgilenilen sonlanım noktasının tedavi (ve sekelleri) maliyeti olduğu farmakoekonomik çalışmalarda ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilen gruptaki hiçbir hastanın hastalığa yakalanmadığı, ancak hepsinin (küçük) tedavi maliyeti üstlendiği bir profilaktik tedavi araştırmasını düşünün. Tedavi edilmeyen grupta ise hastaların %98'i hiçbir maliyet üstlenmemekte, ancak hastaların %2'si hastalığa yakalanmakta ve önemli düzeyde maliyet üstlenmektedir. Bu durum **Tablo 4**'te örnek olarak sunulmuştur.

Tabloda belirtilen maliyet kullanılarak, tedavi edilmeyen gruptaki ortalama maliyetin tedavi edilen gruptaki maliyetin iki katı olduğu açıkça görülmektedir. Ancak bu veriler bir standart parametrik olmayan analizle, örneğin Wilcoxon sıra toplamı testiyle analiz edilseydi, analizin karşılaştıracağı değerler ortalama sıralar olacaktır ve tedavi edilen grubun ortalama sırası, tedavi edilmeyen grubun yaklaşık üç katı olmaktadır.

Tablo 4: Profilaktik araştırma için veri (2 grup, grup başına 50 hasta)			
Tedavi grubu (hasta sayısı)			
Maliyet	Tedavi Edilmeyen	Tedavi Edilen	Orta Sıralar
£0	49	0	25
£1	0	50	74,5
£100	1	0	100
Ortalama maliyet	£2	£1	
Ortalama sıra	26,5	74,5	

Dolayısıyla, böyle bir test *ters yönde* yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulurdu.

Bu nedenle, sıra tabanlı parametrik olmayan test kullanmadan önce, bir sıra dönüşümünün uygun olup olmadığı konusunda net olunması gerekmektedir. Modern hesaplama olanaklarının gelişimiyle birlikte, *permütasyon testleri*, *randomizasyon testleri* veya *tam testler* adı verilen parametrik olmayan başka bir test sınıfı popüler hale gelmiştir.

Bunlar hesaplama açısından talepkar ancak kavramsal olarak basittir ve bir sıra dönüşümü gerektirmemeleri açısından büyük avantaja sahiptir. Uygun görülürse sıra dönüşümü yine de kullanılabilir. Hatta bu bölümde daha önce anılan testlerin hepsi permütasyon testi örnekleridir, ancak orijinal veri yerine sıralara uygulanmıştır.

Permütasyon testi

Permütasyon testinde, temel kavramlarla ilgili bölümde belirtilen, hipotez testinin üç temel adımı net bir şekilde görülebilmektedir.

İlk olarak test istatistiği seçilir; kullanıcı bununla ilgili tam bir seçim serbestisine sahiptir (bu durum, örneğin test seçiminin test istatistiğini belirlediği iki örneklemler t testinin tersidir). Genellikle seçim tedavi ortalamaları arasında fark olur, ancak başka seçimler de (örneğin ortancalar arasındaki fark veya standart sapmaların oranı) bazı durumlarda daha uygun olabilir. **Tablo 4**'te verilen örnek veride, ortalama maliyetler arasındaki farkın seçilmesi sadece, test istatistiğinin gözlemlenen değerinin $\pounds 1$ ($=\pounds 2-\pounds 1$) olduğunu ima eder.

İkinci adımda sıfır dağılımı oluşturulur. Bu, tedavi etkisi olmadığı yönündeki sıfır hipotezinin doğru olduğu varsayılarak yapılır. Bu varsayım altında, bir tekil hastanın katkı koyduğu veri, atanmış olduğu tedavi grubundan etkilenmeyecektir. Bunun sonucunda, sıfır dağılımı, kullanılan randomizasyon şemasıyla mümkün olan, hastaların tedavi gruplarına tüm atamaların numaralandırılmasıyla oluşturulur. Bu örnekte, 100 hastadan 50'si tedavi grubuna seçilmiştir; bunu yapmanın $100!/(50! \times 50!)$ yolu bulunmaktadır; bu sayı Milli Piyangoda 49 sayı arasından altıyı tutturma yolu sayısından oldukça büyüktür. Ancak bu atamaların her biri için, tedavi ortalamalarındaki farkı hesaplıyoruz ve bu sayılar bize sıfır dağılımını veriyor. Verilen örnekte, kullanılabilen hesaplama kısa yolları bulunmaktadır; başka örneklerde bu mümkün olmayabilir ve bu durumda, tüm dağılımı numaralandırmak yerine, rastgele örnekler alınır.

Test prosedüründeki son adım, test istatistiğinin gözlemlenen değerini (bu örnekte $\pounds 1$), sıfır dağılımla karşılaştırmaktır; özgül olarak, test istatistiğinin gözlemlenen değerinden daha büyük (veya eşit) bir değere sahip olan sıfır dağılımının oranı ile ilgileniyoruz. (Bir örnek tek taraflı bir test içindir; çift taraflı bir test için, test istatistiğinin *mutlak* değerinden daha yüksek *mutlak* değere sahip sıfır dağılımının oranına ihtiyacımız bulunmaktadır). Bu örnekte, sıfır dağılımının %50'sinin $\pounds 1$ veya daha yüksek bir değere sahip olduğu görülmektedir.

Diğer %50 – 1 pound veya daha düşük değere sahiptir. Verilen verilerle, 1 pound değerinden düşük mutlak değeri olan ortalama farkları elde etmek mümkün değildir. Bu nedenle p -değerimiz 0,5 (tek taraflı bir test için) veya 1,0 (çift taraflı bir test için) olmakta ve sonuç açıkça istatistiksel olarak anlamlı olmamaktadır. Bu örnek, $p < 0,0001$ veren (uygun olmayan) sıra bazlı testlerle büyük tezat oluşturmaktadır.

Permütasyon testlerine yönelik istatistiksel yazılımlar artık yaygın olarak mevcut bulunmaktadır. Bu teknikle ilgili ek bilgiler Edgington tarafından sunulmuştur.¹¹

Ortancalar, aralıklar (ve/veya çeyrek arası aralıklar) ve hasta sayıları, test istatistiklerinin ve p -değerinin ölçülen değeriyle birlikte, bu durumdaki her tedavi grubu için sunulması uygun olan özet istatistiklerdir. Güven sınırlarının hesaplanması da mümkündür.¹²

Parametrik ve parametrik olmayan yaklaşımlar arasında seçim yapmak, klinik araştırma veri analizinde genellikle yaygın tartışma konusu olmaktadır. Geçerli oldukları durumlarda

parametrik prosedürler parametrik olmayan eşdeğerlerinden çok daha esnek olmakta ve daha verimli olabilmektedir. Bazen altta yatan varsayımların yerine getirilmediğine dair bazı kanıtlar olduğu durumlarda bile bir parametrik analiz kullanmak uygun olmaktadır. Ancak bunun dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir. Parametrik ve parametrik olmayan testlerin sınırlarıyla ilgili daha fazla tartışma Bland tarafından sunulmuştur.¹³

Ki Kare Testi

t testi gibi testler ve varyans analizi, verinin ikili veya kategorik olduğu durumlarda uygun değildir. Permütasyon testleri uygulanabilir, ancak bu veriler geleneksel olarak *çapraz tablolar* ile kullanım için tasarlanan yöntemlerle analiz edilir. **Tablo 5**, ikiye ikilik bir çapraz tablolarının yapısını göstermektedir.

Sıfır hipotezi, yanıt veren oranın iki tedavi grubunda da aynı olduğu şeklindedir. Bu çalışma bir paralel grup tasarımıdır; eşlenmiş veriler varsa farklı bir yaklaşım gerekir.

Tablo 5: Bir 2 x 2 çaprazlık tablosu			
	Tedavi		
	A	B	Toplam
Yanıt	a	b	$a+b$
Yanıt yok	c	d	$c+d$
Toplam hasta sayısı	$a+c$	$b+d$	N

Sıfır hipotezi, geleneksel olarak ki kare olarak adlandırılan (χ^2 şeklinde yazılan) bir istatistik kullanılarak test edilir. Bu değer aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$\chi^2 = \frac{(ad-bc) \times N}{(a+d)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

Sıfır hipotezi altında, bu test istatistiği aynı zamanda bir serbestlik derecesine sahip olan ve yine ki kare dağılımı adı verilen (kafa karıştırıcı bir şekilde) bir dağılım izler.

Tablo 6'da bir örnek verilmiştir.

Yukarıdaki formül $\chi^2 = 3,418$ sonucunu verir. Standart bilgisayar programlarından, bu ki kare değerinin (tek serbestlik dereceli) $p=0,064$ (tablolar kullanılıyorsa, $0,05 < p < 0,1$ değerinden daha yakına ulaşamayabiliriz) ile eşdeğer olduğu bulunur.

Tablo 6: Sayısal bir örnek			
	Tedavi		
	A	B	Toplam
Yanıt	36	14	50
Yanıt yok	30	25	55
Toplam hasta sayısı	66	39	105

Bu durum, tedaviler arasında fark olmadığı şeklindeki sıfır hipotezini reddetmeye yönelik kanıtların çok güçlü olmadığını göstermektedir. Ki kare değeri büyüdükçe p -değeri azalır ve dolayısıyla sıfır hipotezinin doğru olmadığına yönelik daha güçlü bir kanıt ortaya çıkar.

Yukarıdaki ki kare istatistiğini hesaplamanın diğer bir yolu şudur:

$$\sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

burada O , gözlemlenen ve tabloda verilen değerleri temsil etmekte (araştırma sırasında gözlemlenen değerler), E , tedaviler arasında fark olmasaydı ve tablo marjineri (alt

toplamlar) aynı olsaydı görmeyi bekleyeceğimiz beklenen değerleri temsil etmekte ve toplama işlemi tablonun dört hücresi üzerinden yapılmaktadır.

Yukarıdaki örnekte beklenen değerler $(50 \times 66)/105$, $(55 \times 39)/105$, $(50 \times 39)/105$ ve $(55 \times 66)/105$ şeklinde hesaplanmaktadır ve ki kare istatistiği yine 3,418 olmaktadır.

$\Sigma(O - E)^2/E$ kullanan yaklaşım, ikiden fazla satır veya sütun içeren tabloları kapsayacak şekilde genişletilebilir. r ile c 'lik bir çaprazlık tablosu (burada r satır sayısı ve c sütun sayısıdır) için ki kare istatistiği, $(r-1)(c-1)$ serbestlik derecesine sahiptir. Ancak özellikle de sınıflandıran değişkenlerden biri sıralıysa¹⁴ bu basit ki kare yaklaşımı genellikle geliştirilebilir,

Beklenen değerlerin bazıları küçük olduğunda, yani sıfır hipotezi doğru olduğunda anlamlı sonuçlar elde etme olasılığı nominal %5 seviyesinden önemli derecede farklı olduğunda, ki kare testleri güvenilmezdir. Beklenen sıklığın (E) 5'ten düşük olduğu hücre sayısı %20'den fazlaysa bu testin kullanılması genellikle önerilmez.¹⁵ 2'ye 2'lik bir tabloda bunun anlamı, E 'ler 5'ten düşükse bile ki kare testinin kullanılmaması gerektiği şeklindedir.

Kategorik veriler için en kullanışlı özet istatistikler genellikle çaprazlık tablosundaki sıklıklardır. Ancak 2'ye 2'lik tabloda veri genellikle, tedavi A'daki hastaların %54,5'i ve tedavi B'deki hastaların %35,9'u için bir yanıtın kaydedildiği yukarıdaki örnekte olduğu gibi, her tedavi grubundaki yanıt veren hastaların oranları şeklindedir.

Bu örnekte, ilgilenilen oranlardaki fark $\%54,5 - \%35,9 = 18,5$ yüzde skoru şeklindedir. Bu farkı %18,5 olarak tarif etmenin muğlaklık yaratacağına dikkat edilmelidir; çünkü terminoloji *yüzde skoru* şeklindedir. Bu fark için standart hata ve güven sınırlarını hesaplamamızın çeşitli teknikleri mevcuttur.

Ancak yüzdeler arasındaki farklar taşınabilir nitelikte değildir (altta yatan yanıt oranı değiştiği takdirde değişmeleri) ve 2'ye 2'lik tablolardan karşılaştırmalar ifade etmenin daha kullanışlı bir yolu, *odds oranı* kullanmaktır. Bir iyileşme var/yok yanıtı için iki tedavinin, A ve B'nin gözlemlendiğini ve iyileşmelerin gözlemlenen oranlarının tedavi A ve B için sırasıyla 45/83 ve 61/88 şeklinde olduğunu düşünün. Odds tanımı aslında at yarışlarında kullanılan tanıma çok benzemektedir; tedavi A ve B lehine olan ihtimaller sırasıyla 45/38 (=1,184) ve 61/27 (=2,259) şeklindedir (iyileşme sayısı bölü iyileşmeme sayısı). *Odds oranı* $1,184 \div 2,259 = 0,52$ şeklindedir (bu sayı iyileşme sayısı ve iyileşmeme sayısından doğrudan şu şekilde hesaplanabilir: $(45 \times 27) \div (38 \times 61)$). *Odds oranının* 1 olması, tedavi farklarının bulunmamasına karşılık gelir, dolayısıyla gözlemlenen 0,52 değeri tedavi A'nın tedavi B'den daha az etkin olduğuna işaret eder. *Odds oranı* için güven sınırları belirlenebilir¹². Bu rakamlara bakılarak, *odds oranı* için %95 güven aralığı [0,28; 0,98] olmaktadır; bu aralık 1 değerini içermediği için, sonuç iki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkla tutarlıdır.

Fisher'in Kesin Olasılık Testi

Daha önce belirttiğimiz gibi, 2'ye 2'lik bir çaprazlık tablosunda beklenen değerlerden herhangi biri (E) 5'ten düşükse, ki kare testi geçerli olmaz. Bu durumda *Fisher'in kesin olasılık testi* olarak bilinen bir seçenek yaklaşım kullanılabilir. Hatta, sonuçlardan biri 1 olarak skorlandığında ve diğeri 0 olarak skorlandığında bu test bir permütasyon testine eşdeğerdir ve test istatistiği ortalamalar arasındaki farktır (veya ihtimal oranıdır). Bu skorlamalar kullanıldığında, her tedavinin ortalama değerleri, kategori için sonucun 1 olarak skorlandığı hastaların oranını verir.

2'ye 2'lik bir tablo için Fisher'in kesin testi, çoğu istatistik ders kitabında verilen aşağıdaki basit adımlarla uygulanabilir. Ancak günümüzde bir bilgisayar programıyla hesaplamak daha yaygındır. Bunun yapılmasındaki kolaylık nedeniyle çoğu uygulamacı, beklenen değerler ne kadar büyük olursa olsun ki kare testi yerine bu testi kullanmaktadır. Bazı bilgisayar programları 2'ye 2'lik tablodan büyük tablolar için de Fisher kesinlik testinin sonuçlarını verecektir. Bu yine permütasyon testi ilkeleri kullanılarak yapılır; hastaların tedavi gruplarına tüm olası atamaları hesaba katılır ve her sonuç çaprazlık tablosu, gerçekten gözlemlenen veride mevcut olandan daha yüksek düzeyde heterojenlik

gösterip göstermediği üzerinden değerlendirilir. Bu değerlendirme genellikle tablo için ki kare istatistiği hesaplanarak yapılır.

Fisher kesin testinin potansiyel sorunu (2'ye 2'lik tablolarda), iki taraflı p -değerinin edinilme yolunda yatmaktadır. Testin genellikle uygulandığı yöntem doğal olarak tek taraflı p -değerine varmaktadır ve bunu iki taraflı p -değerine dönüştürmek için kullanılan en az üç farklı teknik bulunmaktadır; bazı durumlarda bu durum önemli derecede farklı iki taraflı p -değerleri üretebilmektedir. Ancak test bir permütasyon testi olarak kabul edilirse, iki taraflı p -değerinin tanımı doğaldır ve test istatistiği seçimine bağlıdır.

Ki kare testinde olduğu gibi, (2'ye 2'lik) Fisher kesin testinin güven aralığı hesapları en iyi şekilde odds oranları cinsinden yapılır.

Çapraz Tablolar için Hipotez Test Etme Üzerine Yorumlar

Çaprazlık tablolarının analizi için yukarıda verilen testler, verilerin eşleştirilmediği veya ikili olmadığı durumlarda geçerlidir. Tedavi öncesi ve sonrası yanıtlar gibi ikili verilerdeki farklılıkları test etmek için McNemar'ın testi¹⁴ kullanılabilir.

Bir tablodaki kategoriler sıralıysa (örneğin '1'in yok ve '5'in çok ağır anlamına geldiği, bir semptomaya yönelik 5 kategori), olağan ki kare testi yetersiz kalır, çünkü verinin sıralı olmasını hesaba katmaz ve eğilime yönelik bir ki kare testi uygun olabilir. Bu test, birçok istatistik ders kitabında tarif edilmektedir.

DIĞER YAYGIN İSTATİSTİK SORUNLARI

Klinik Anlamlılığa karşı İstatistiksel Anlamlılık

Bir klinik araştırmanın temel amacı, araştırılan tedaviler arasındaki farkın şiddetini tahmin etmek olmalıdır. Anlamlılık testinin amacı, gerçek bir tedavi farkının mevcut olduğuna ilişkin kanıtların gücünü değerlendirmektir. Bu kanıt kuşkusuz p -değerleri cinsinden verilir ve tedavi farklarının istatistiksel anlamlılığı hakkında yorum yapılmasını sağlar. Ancak istatistiksel anlamlı bulunan bir sonucun klinik anlamlılığa sahip olması zorunlu değildir. Örneğin kan basıncındaki küçük değişimlerin, örneklemin büyüğe istatistiksel anlamlı olduğu bulunabilir (örneğin diastolik kan basıncında 1mmHg değişim), ancak bu durum klinik olarak ilgisiz olabilir. Tersinden, bazı değerli klinik etkiler, örneklem büyüklüğü küçükse istatistiksel olarak anlamsız olabilir.

Çalışmalar rapor edilirken, p -değerlerine ek olarak güven aralıklarının da belirtilmesi önerilir. İstatistiksel anlamlılık testleri tıbbi sorulara basit bir evet/hayır yanıtı vermez ve klinik bağlamlarında yorumlanmaları gerekir. Örneklem verisine dayanarak bir dizi değerler sunan güven aralıklarının kullanımı, araştırma bulgularının klinik anlamlılığını değerlendirirken büyük fayda sağlar ve bazı Düzenleyici Otoritelerin istediği retrospektif güç hesaplamasından daha fazla bilgi sunar ve anlamlıdır.

Çapraz araştırmalar

Çapraz araştırmalar Bölüm 9'da incelenmektedir. Bu tür araştırmaların analizinde özellikle dikkatli olunması ve istatistik tekniklerin kullanılması gerekmektedir. Konuyla ilgili iyi bir değerlendirme Senn tarafından sunulmaktadır.¹⁶

Başlangıç Testleri ve Prognostik Etkenler

Hastalar klinik araştırmalara dahil edildiğinde genellikle hastaların kişisel özellikleri, mevcut hastalıkları ve geçmiş tıbbi öyküleriyle ilgili büyük miktarda veri toplanır. Paralel grup çalışmalarında, grupların sonucu etkileyebilecek etkenlere göre dengelenmesi önemlidir. Bu tür verilerin toplanmasının temel avantajı, bu prognostik etkenlerin bazılarının hastanın tedaviye sonradan verdiği yanıtla ilgili olabilmesidir.

Hasta gruplarının başlangıç özelliklerinin karşılaştırılmasında hipotez testinin tek kullanımı, randomizasyonun adil bir şekilde yapıp yapılmadığına karar vermektir⁷ ve dolayısıyla sahtecilikten şüphelenilmediği taktirde önerilmez.

Başlangıç verilerinin özet istatistikleri hazırlanmalı ve tedavi grupları arasında önemli uyumsuzluklar olup olmadığı konusunda klinik olarak değerlendirilmelidir. Kovaryans analizi, çoklu lojistik regresyonu veya Mantel- Hænszel testi¹ gibi teknikler kullanılarak, analizdeki başlangıç etkenleri için ayarlamalar yapılabilir. Veri üzerinde yapılan gözle incelemede tedavi grupları arasında belirgin bir dengesizlik olmasa bile bu işlemi yapmaya değerdir.

Korelasyon Katsayıları

Veri sunumlarıyla ilgili bölümde, verileri göstermenin yararlı bir yolu olarak serpm çizimlerine değinilmişti. Aşağıdaki örnek (Şekil 10) serpm çiziminin bir başka örneğidir ve on hastalı bir çalışmayla ilgilidir. X ve Y eksenlerine çizilen değişkenlerin her ikisi de biyolojik değişkenlerdir (rutin bir kan taramasından alınan x ve y şeklinde iki değişken). İlgilenilen soru, iki değişkenin ilişkili olup olmadığıdır (veya ne derecede ilişkili olduğudur). Bu durumda x ile y arasında nedensel bir ilişkinin varlığını çıkarsamanın olası olmadığına dikkat edilmelidir.

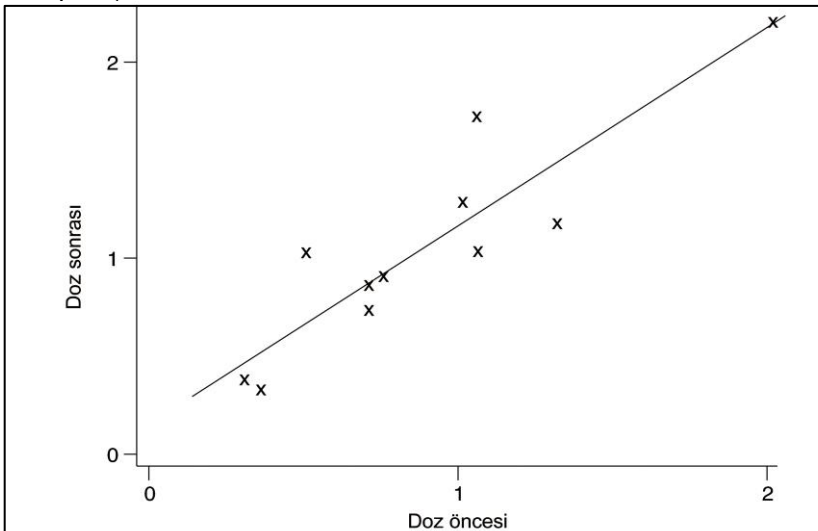
x ile y arasındaki ilişkinin gücü, örneklem korelasyon katsayı r ile özetlenebilir. Bu katsayı aynı zamanda topluluk korelasyon katsayı ρ 'nin sifıra eşit olduğu hipotezini test etmekte kullanılabilir.¹⁷

Korelasyon katsayısı -1 ile $+1$ arasında değişir. Pozitif korelasyon katsayısı iki değişkenin de birlikte arttığını gösterirken, negatif korelasyon bir değişken artarken diğerinin azaldığı durumdur.

Korelasyon katsayıları tıbbi verilerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır, ancak yaygın olarak suistimal de edilir. Korelasyon katsayısının uygun olmadığı bazı durumlar şöyledir:

1. x ile y arasındaki ilişkinin lineer olmadığı;
2. Verilerde aykırı verilerin bulunduğu;
3. Değişkenlerin bir belirgin gruptan fazla sayıda grupta ölçüldüğü (örneğin iki tedavi grubunda); ve
4. Bir zaman noktasında alınan ölçümle başka bir zaman noktasında alınan ölçüm karşılaştırılarak ölçüm hatası değerlendirilen (örneğin test-tekrar test güvenilirliğinde olduğu gibi) durumlarda.¹⁸

Bir korelasyon katsayısını yorumlamak için bir girişimde bulunulmadan önce daima verilerin serpm çizimi incelenmelidir.



Şekil 10: Serpm diyagramı.

Çoklu Test

Temel kavramlarla ilgili bölümde Tip I hata oranını (α), tedaviler arasında gerçek bir fark olmadığında bir istatistiksel anlamlı sonuç bulunduğunu açıklama riskini tartıştık. Klinik araştırmalarda hipotez test etmede bu oran normalde %5 olarak seçilir ve dolayısıyla sıfır hipotezi doğrusa, bir yanlış pozitif sonuç beyan etme şansı 20'de 1'dir. Bu, bir testin olduğu durumdur ve bir çalışma sırasında aynı veya ilişkili hipotezlere yönelik birkaç test yapılırsa yanlış pozitif sonuç açıklama şansı artar. Bu durum, aşağıda tartışıldığı gibi bir dizi farklı nedenden kaynaklanabilir.

Çoklu Tedaviler

Çoğu araştırmada yalnızca iki tedavi grubu bulunur, ancak birkaç tedavinin araştırıldığı araştırmalar için, tüm tedavileri birbiriyle karşılaştırmak caziptir. Her tekil tedavi karşılaştırması içinde istatistiksel anlamlılığın açıklandığı p -değerini düşürerek, bu sorunla başa çıkan ve genel α -seviyesinin araştırma için %5'te kalmasını sağlayan çoklu karşılaştırma yöntemleri mevcuttur. Hangi karşılaştırmaların ilgi alanında olduğunu protokolün içinde tanımlamak ve böylece gerekli test sayısını azaltmak (örneğin bir doz aralık çalışmasında) da mümkün olabilir.

Zaman İçinde Tekrarlanan Ölçümler

Çalışma süresi boyunca ilgilenilen parametrelerin tekrar ölçümlerini yapmak klinik araştırmalarda yaygın bir uygulamadır; örneğin bir hipertansiyon araştırmasında kan basıncı 12 hafta boyunca haftalık olarak ölçülebilir veya bir anestetik çalışmada postoperatif olarak 24 saat boyunca saatlik olarak ölçülebilir. Analizde yapılacak ölçüm ve kullanılacak zaman noktası sayısı protokolda önceden belirtilmelidir. Gereksiz veri toplamadan kaçınılmalıdır. Eğri altında kalan alan veya bir günlük karttaki son 14 günün ortalaması gibi tedavi karşılaştırmaları yapmak için, zaman içinde toplanmış verinin özet ölçütlerini kullanmak uygun olabilir.¹⁹ Çoklu zaman noktalarında anlamlılık testleri yapmak için gerçek bir gereklilik varsa, bu durumda kritik p -değerinde bazı düzeltmeler yapılmalıdır; örneğin $p^* = p/m$; burada m zaman noktası sayısıdır ve çalışma için genel α -seviyesinin %5 olmasını sağlamak için her teste kesim noktası olarak kullanılması gereken p -değeridir.

Alt Grup Analizleri

Analiz sırasında 'veri kazıcılığına' eğilim göstermeyi önlemek için, analiz edilecek alt gruplar protokolda önceden belirtilmelidir. Dikkatli planlamaya rağmen farklı alt gruplar içinde çok sayıda testin yapılması öngörülüyorsa, kritik anlamlılık düzeyi daha önce olduğu gibi yani $p^* = p/m$ şeklinde ayarlanmalıdır.

Analiz sırasında verilerin 'taranması' sonucunda bulunan önemli sonuçlar, başka araştırmalarda teyit edilmeyi gerektirir; bu sebeple hipotez üretimi olarak görülmelidirler. Tedavi etkilerinin alt gruplardaki araştırması yararlı olabilir, ancak sonuçlar açıklayıcı niteliğin ötesinde kullanılmamalıdır.

Çoklu sonlanım noktaları

Tedaviye verilen yanıtı değerlendirmenin birkaç yolu olabilir ve her değerlendirme için ayrı tedavi karşılaştırmaları yapmak mümkün olabilir. Protokolde çok az sayıda birincil parametre beyan edilerek ve yalnızca bu belirtilenlere yönelik formel testler yapılarak, etkililik verileriyle bu sorundan kaçınılabilir. İkincil parametreler genellikle yalnızca tanımlayıcı istatistikler kullanılarak rapor edilir ve birincil analizi desteklemek için kullanılır.

Güvenlilik verileriyle genellikle yüksek sayıda sonlanım noktası ele alınır (örneğin her özgül advers olay tipi) ve bunların bazılarını *a priori* bir şekilde 'birincil' ilgi alanı olarak seçmek tedbirsizlik olarak görülebilir.

Ancak tüm sonlanım noktaları boyunca genel α -düzeyini korumak için çoklu karşılaştırmalar yöntemi kullanılırsa, belirli bir sonlanım noktası için α 'yı düşürmenin β 'yi

yükselteceği ve dolayısıyla, varsa o sonlanım noktası üzerindeki gerçek etkiyi belirleme şansını düşüreceği akılda tutulmalıdır. Güvenlilik açısından bakıldığında, bir yanlış pozitif olasılığına kıyasla bir yanlış negatif olasılığına daha fazla dikkat edilmesi gerektiği öne sürülebilir ve dolayısıyla, güvenlilik analizlerinde çoklu test için ayarlamalar yapılması önerilmez.

Ara Analizler

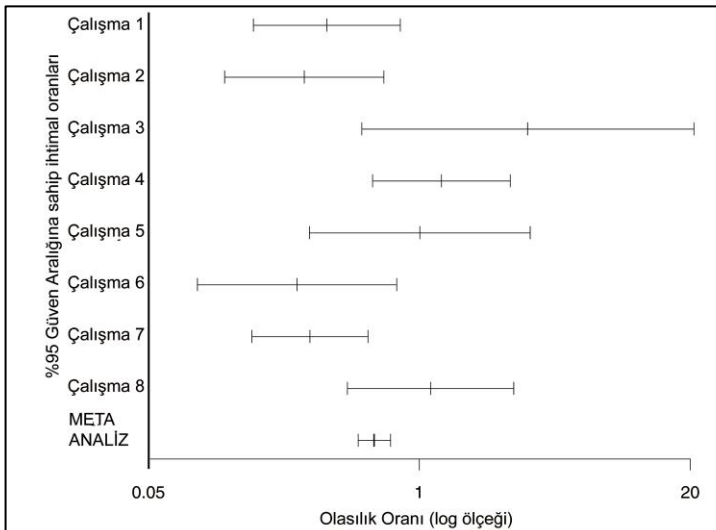
Ara analizler protokolde önceden belirtilmeli ve ardından tam olarak rapor edilmelidir, çünkü bir klinik araştırmada (formel veya enformel) veri biriktirmenin tekrar denetlenmesi yanlışlık ortaya çıkarabilir. Çoklu test etmeyi telafi etmek için p-değerinin ayarlanacağı yöntem protokolde de belirtilmelidir. Ara analizleri gerçekleştirmek için çok sayıda neden vardır (örneğin etik, idari, örneklem büyüklüklerinin ayarlanması), ancak amaç normalde asıl neden, uygunsa araştırmayı erken durdurma olanağının sağlanmasıdır. Pocock¹, Peto ve ark.²⁰ ve O'Brien ve Fleming²¹, ara analizler gerektiren çalışmaların tasarımı ve analizi için yöntemler önermiştir. Ancak bir ara analizin sonucuna dayanarak bir klinik araştırmayı durdurma kararı yalnızca istatistiksel bir karar değildir, çünkü diğer klinik ve idari etkenlerin hesaba katılması gerekmektedir. Bir araştırma p-değeri gerekçesiyle durdurulursa, tedavi etkisine ilişkin anlamlı tahminler elde etmek çok zor olur.

Meta Analiz

Meta analiz, genel klinik soruları yanıtlayabilmek için birkaç araştırmanın sonuçlarını birleştirmeye yönelik bir formel istatistiksel yöntemdir. Temel avantajları, birincil sonlanım noktası için istatistiksel güç artışı, tekil araştırmaların sonuçları çeliştiğinde belirsizliğin çözülmesi ve tedavi etkisine ilişkin tahminlerin iyileştirilmesi şeklindedir. Ancak meta analizlerle ilgili bir dizi sorun bulunmaktadır ve bu nedenle, çok sayıdaki tuzağın analistler tarafından fark edilmemesi halinde, suistimal edilebilecek bir teknik haline gelmektedir.²² Temel sorunların bazıları şu şekildedir:

1. Analize dahil edilecek araştırmalara yönelik potansiyel seçim yanlılığı;
2. Çalışma tasarımı farklılıkları; örneğin tanı, hasta topluluğu, birincil yanıt parametresi; ve
3. Değişken nitelik çalışmaları.

Analize başlanmadan önce meta analizin nasıl yürütüleceğine ilişkin bir protokol veya plan yazılmalıdır ve analizde uygun ve yerleşik istatistiksel yöntem bilimi kullanılmalıdır. Sonuçlar genellikle yorumlama kolaylığı için olasılık oranları olarak sunulur (Şekil 11).



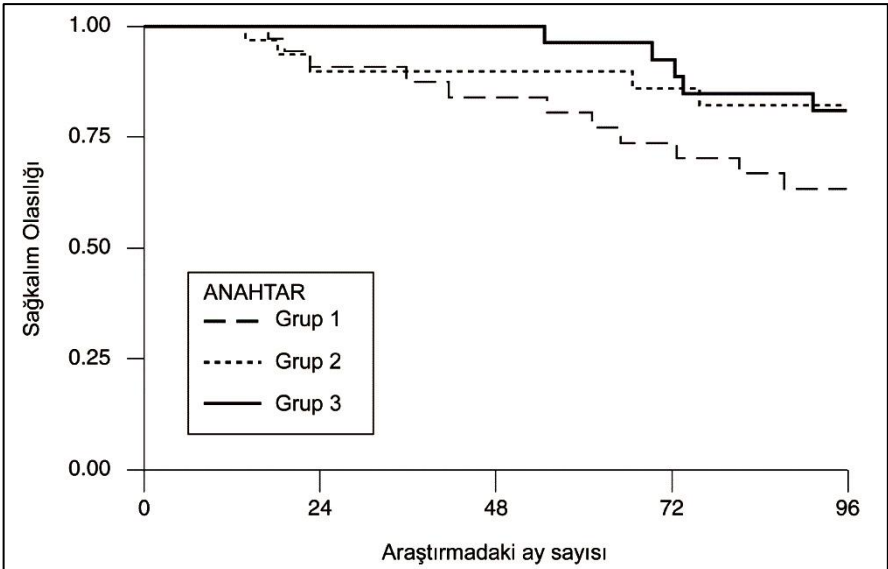
Şekil 11: Meta analiz sonuçlarının sunumundaki olasılık oranı.

Sağkalım Verileri

Bazı klinik araştırmalar için hasta sonucunun temel değerlendirmesi, belirli bir olaya (örneğin ölüm, relaps) kadar geçen zamandır; burada zaman hastanın çalışmaya alındığı zamandan itibaren ölçülür. Bu tür veriler analiz için spesifik teknikler gerektirir. Analiz (veya geri çekilme) zamanında olayın gerçekleşmediği hastaların sansürlenmediği söylenir; örneğin ilgilenilen olayın ölüm olduğu bir çalışmada sağkalım analizi gerçekleştiriliyorsa ve belirli bir tarihten itibaren kaydedilen tüm veriler dahil ediliyorsa, 3 hastanın halen hayatta olduğunu ve çalışmaya sırasıyla 3, 6 ve 9 aydır katılmakta olduklarını düşünün; bu durumda analiz zamanındaki sansürlenmiş sağkalım sürelerinin sırasıyla 3, 6 ve 9 ay olduğu söylenir.

Sağkalım analizlerinin bir diğer uygulaması, çeşitli nedenlerden ötürü çalışmanın belirli bir bölümünün feshedildiği durumlarda ortaya çıkar. Örneğin anjin üzerinde yapılan çalışmalarda genellikle bir egzersiz testi kullanılır (yürüme bandı veya bisiklet testi). Bu çeşitli nedenlerden ötürü örneğin bitkinlik veya EKG'deki ST segment depresyonunun önceden belirtilen belirli bir düzeye ulaşması nedeniyle durdurulabilir. Egzersiz testini durdurmanın özel bir nedenini çalışmaya yönelik bir ilgi varsa, diğer nedenlerden ötürü duran hastalar analize dahil edilebilir, ancak onları durdurma zamanları sansürlenmiş olarak ele alınır.

Bu tür verileri sunmak ve analiz etmek için, gözlemlerin sansürlenmesini hesaba katan ve olay oranlarının kendisinin yanı sıra "olaya kadar geçen zamanı" kullanan çok sayıda teknik bulunmaktadır. Bunlar arasında Kaplan-Meier sağkalım eğrileri, log-rank testi, hazard oranı ve Cox regresyonu (orantılı hazard modeli) yer almaktadır. Kaplan-Meier sağkalım eğrisinin elde edilmesine ve log-sıra testine yönelik ayrıntılı açıklamalar çeşitli ders kitaplarında bulunabilir. **şekil 12**, üç aktif tedavi rejimlerini kıyaslayan bir paralel grup çalışması için bir sağkalım eğrisi göstermektedir.



şekil 12: Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.

ÖZET

Bu bölümün amacı, bazı temel istatistik düşünceleri tanıtmak, klinik araştırmalardaki bazı istatistiksel sorun alanlarını belirlemek ve okuyucuyu, ortaya atılan noktaların bazılarını daha fazla incelemeye yönlendirmektir. Temel vurgu noktaları şunlardır:

1. Çalışma tasarımını doğru yapın;
2. Veriyi tanımak için zaman harcayın ve yardım için grafik teknikleri kullanın;
3. Verileri net bir şekilde özetleyin;
4. Temel protokol hedeflerini birincil analizde ele alın;
5. Kullandığınız istatistiksel teknikleri anlayın veya yardım isteyin;
6. Bilgisayarların tek başlarına analiz yapamayacağını hatırlayın;
7. Araştırma bulgularını yorumlamak için zaman ayırın; ve
8. Gerçekçi olun.

KAYNAKLAR

- Pocock SJ. *Clinical Trials. A Practical Approach*, 1983; Wiley, London.
- Westlake WJ. Bioequivalence testing – a need to rethink (reader reaction response). *Biometrics*, 1981; **37**, 580–594.
- Schuurmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Cont. Cl. Trials*, 1987; **15**: 657–680.
- Jones B, Jarvis P, Lewis JA and Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *Br Med J*, 1996; **313**: 36–39.
- Ehrenberg ASC. Rudiments of numeracy. *JR Statist Soc A*, 1977; **140**: Part 3, 277–297.
- Brown RA and Swanson Beck J. *Medical Statistics on Microcomputers*, 1990; BMJ Publishing, London.
- Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*, 1991; Chapman Hall, London.
- Altman DG and Matthews JNS. Interaction 1: heterogeneity of effects. *Br Med J*, 1996; **313**: 486.
- Hosmer DW and Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 1989; John Wiley, New York.
- Conover WJ. *Practical Non-Parametric Statistics*, 1980; Wiley, New York.
- Edgington ES. *Randomization tests*, 1980; Marcel Dekker, New York.
- Gardner MJ and Altman DG. *Statistics with Confidence*, 1989; BMJ Publishing, London.
- Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*, 1987; Oxford University Press, Oxford.
- Campbell MJ, Machin D. *Medical Statistics. A Common Sense Approach*, 1990; Wiley, London.
- Siegel S. *Nonparametric Statistics for the Behavioural Sciences*, 1956; McGraw-Hill, New York.
- Senn S. *Cross-over Trials in Clinical Research*, 1993; Wiley, Chichester.
- Swinscow TDV. *Statistics at Square One*, 1990; BMJ Publishing, London.
- Bland M, Altman DG. Measurement error and correlation coefficients. *Br Med J*, 1996; **213**: 41.
- Matthews JN, Altman D, Campbell MJ and Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *Br Med J* 1990; **300**: 230–235.
- Peto R, Pike MC Armitage P *et al.* Design and analysis of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patient. 1. Introduction and design. *Br J Cancer*, 1976; **34**: 585–612.
- O'Brien PC and Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*, 1979; **35**: 549–56.
- Olkin I. Meta-analysis: reconciling the results of independent studies. *Statistics in Medicine*, 1995; **14**: 457–472.

KONUyla İLGİLİ ÖNERİLEN DİĞER KAYNAKLAR

- Bradford Hill A. *Principles of Medical Statistics*, 9th Edition, *The Lancet*, 1937; London.
- CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products *Note for Guidance; Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community*. 1990, Commission of the European Communities; 111/396/88-EN Final.
- DeAngelis C. *An Introduction to Clinical Research*, 1990; Oxford University Press, New York.
- Food and Drug Administration *Guideline for the Format and Content of the Clinical and Statistical Sections of New Drug Applications*. 1988; US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for Drug Evaluation Research, Washington.
- PSI Professional Standards Working Party *Good Statistical Practice in Clinical Research: Guideline Standard Operating Procedures*. *Drug Inf J*, 1994; **28**: 615–627.

16 Kalite Güvencesi ve Klinik Araştırma

Rita Hattemer-Apostel
CEO, Verdandi AG, Zürich, İsviçre

GİRİŞ

Yenilikçi ilaçlar için araştırma ve geliştirme süreci zaman alıcı bir çabadır ve pazara yeni bir ürün sürmek genellikle on yıldan fazla sürer. Pazardaki rekabet, kârlılık beklentisi ve hasta gereksinimlerinin bir sonucu olarak paydaşların sürekli artan program baskıları, kârlı ilaçların pazarda hızlı bir şekilde mevcut olmasını gerektirir.

Bunun için çeşitli beceriler gereklidir ve yalnızca çok disiplinli bir ekip yeni bir maddeyi klinik öncesi ve klinik geliştirme sürecinin tüm aşmalarından geçirmeyi başarabilir. Tıp, biyoloji, kimya, toksikoloji, farmakovijilans, veri yönetimi ve istatistik, tıbbi yazı, proje yönetimi, ruhsatlandırma gibi çeşitli alanlardan gelen bu bilim insanlarının "ahenkli çalışması" zorlu bir görevdir. Birkaç durum dışında, ilaç firmaları ilaç geliştirme faaliyetlerinin bir kısmı (hatta tamamı) için dış tedarikçiler kullanır. Bu hizmet sağlayıcılar, alt yükleniciler ve Sözleşmeli Araştırma Kuruluşlarının (SAK) yönetimi zaten zor olan ilaç geliştirme sürecine başka bir zorluk katmanı daha ekler.

Yukarıda bahsedilen konulara ek olarak İyi Klinik Uygulamalar (GCP) kılavuzları, yönetmelikler ve yasal gereklilikler sürekli iyileştirilmekte ve revize edilmektedir. Düzenleyici çerçevede meydana gelen gelişmeleri takip etmek zorunludur ve şirket içi süreçlerin ve Standart Çalışma Yöntemlerinin (SOP) düzenli olarak incelenmesi ve güncellenmesini gerektirir. Araştırmanın etik olarak yürütülmesi, araştırma katılımcılarının korunması, GCP ile uyumlu yöntemler ile geçerli ve güvenilir klinik veriler düzenleyici otoriteye yapılacak bir pazarlama başvurusunun başarılı olabilmesi için gerekli unsurlardır.

Yeni bir maddeden etkili bir farmasötik ürün geliştirilmesi etkili bir kalite yönetimi sistemi (QMS) olmadan, sağlam temeller üzerine oturmayacaktır. Kalite Kontrolü (QC) ve Kalite Güvencesi (QA) alanında faaliyetlerden oluşan Kalite Yönetimi (QM) araştırma katılımcılarının korunmasını ve düzenleyici gerekliliklerin karşılanmasını sağlarken güvenilir sonuçlar elde edilmesi için sağlam bir temel oluşturur.

Bu bölümde klinik araştırma süreçlerinde geçerli çeşitli kalite unsurları incelenmekte ve Kalite Güvence faaliyetleri tanımlanmaktadır.

KALİTE VE KALİTE YÖNETİMİ

Kalite ile ilgili olarak kullanılan terminolojiye ilişkin tanımlar ve açıklamalar ile başlayalım. ICH GCP kılavuzunda¹ bazı açıklamalar eklenmiştir ve ISO 9000:2000² de ayrıca yararlı bir kaynaktır.

Kalite

"Kalite" hayatımızın neredeyse her alanında kullanılan bir ifadedir. "İyi kalite" veya "kötü kalite" nitelemesi araba, gıda veya mobilya gibi ürünlerin yanı sıra örneğin hekimler, hava yolları veya fotokopi dükkanı çalışanları tarafından sağlanan hizmetler için de kullanılabilir.

Kalite ile genellikle

- Ayırıcı, kendinde var olan bir özelliği,
- Bir mükemmellik derecesini,
- Mükemmel olan veya mükemmellik gösteren bir ürünü veya hizmeti,
- Performans üstünlüğünü,
- Kullanım amacına uygunluğu kastederiz.

Ancak, ISO 9000:2000² belgesinde kalite şu şekilde tanımlanmıştır:

Bir dizi dahili özelliğin belirtilen, genellikle ima edilen veya zorunlu olan beklenti veya gereksinimleri ne ölçüde karşıladığıdır.

Bu ikinci tanıma uyguladığımızda hangi standartların uygulanacağı net olmalıdır. Klinik araştırmada geçerli standartlar araştırmanın başından sonuna kadar nasıl yürütülmesi gerektiğini tanımlayan önceden belirlenmiş ve belgelenmiş prosedürlerdir. Bunlar arasında klinik araştırma protokolü, standart çalışma yöntemleri ve dünya çapındaki çeşitli düzenleyici otoriteler ve ilgili kurumlar tarafından belirlenen GCP gereklilikleri yer alır.

Bir kurum dahilinde hazırlanmış net standartlar yoksa, klinik araştırma sürecinde yer alan her çalışan veya kişi uygun olmama olasılığı bulunan kendi standartlarını belirleyebilir.

Standart belirlemenin asıl önemli kısmı herkesin dahil edilmesidir. Bu sayede standartlar uygun hale gelir, herkes bu standartları anlar ve bunlara uyar. Genellikle, bu standartların oluşturduğu kalite düzeyi bu standartları tanımlamak için harcanan çaba miktarına bağlıdır. Mevcut sistemlere uyulması zorunlu olduğunda genellikle bu sistemleri kullanmak yerine bu sistemlere uymamanın yollarını bulmak için daha fazla çaba harcanır.

Kalite Yönetimi

ICH GCP¹ kılavuzunda kalite yönetiminin tanımı yer almaz, ancak ISO 9000:2000 belgesinde² bir açıklama bulunmaktadır:

Bir kurumu, kaliteye bağlı olarak yönetmek ve kontrol etmek üzere koordine edilmiş faaliyetler.

Kalite yönetiminin kökleri on yıllar öncesine dayanır³. Kalite ile ilgili ilk faaliyetler, bitmiş ürünlerin önceden belirlenmiş kriterleri karşılayıp karşılamadıklarını belirlemek üzere değerlendirilmesine odaklanmıştır; bu süreç de "*kalite kontrol*" olarak adlandırılmıştır. Daha sonra ise büyük miktardaki verilerin istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi sayesinde hataya açık alanlar belirlenmiş ve kaliteyi güvence altına almak için önleyici faaliyetler başlatılmıştır.

Bu konudaki gelişmeler, kalitenin yönetilebilen bir özellik olduğu anlayışını beraberinde getirmiştir ve bu iki anlamda geçerlidir. Ürün ve hizmetlerin kalitesi bir yandan, önceden belirlenmiş yöntemler ve süreç tanımlarına uygunluğuna göre belirlenir; dolayısıyla kalite yönetilebilir bir özelliktir. Diğer yandan ise, kalite bir yönetim görevi haline gelmiş ve üst yönetim tarafından ciddiye alınmıştır. ISO 9000:2000² 2.6 Bölümü üst yönetimin Kalite Yönetim Sistemlerindeki rolüne ayrılmış ve bu bölümde bir şirketin veya kurumun yönetiminin etkin ve görünebilir bir şekilde "onaylanmadan" QMS'nin etkili olmasının olası olmadığı vurgulanmıştır.

Sekiz Kalite Yönetimi ilkesi ISO 9000:2000 kılavuzunda (bölüm 0.2)² tanımlanmış ve bunların klinik araştırma alanına nasıl uygulanacağı aşağıda açıklanmıştır:

1. Müşteri Odaklılık

Bir kurumun veya şirketin başarılı olması ve bu başarıyı sürdürebilmesi için müşterilerin kim olduğunu ve gereksinimlerinin neler olduğunu bilmek önemlidir. Yalnızca bu gereklilikler anlaşıldığı takdirde bu gerekliliklerinin karşılanması veya bu gerekliliklerin ötesine geçilmesi olasıdır. Klinik araştırmada, müşteriler çok çeşitli olabilir ve hastalar, düzenleyici kurumlar, etik kurullar, işbirliği yapılan ortaklar ve daha fazlasını içerebilir.

Dış müşterilerden ayrı olarak şirket içindeki araştırma ve geliştirme sürecinde yer alan diğer departmanlar ve birimler gibi iç müşteriler de bu gruba dahil edilir.

2. Liderlik

Ortak bir hedef belirlemek ("amaç birliği") ve vizyonu bir gerçeğe dönüştürmek üzere şirket içinde bir ortam sağlamak için liderlik gereklidir.

3. Çalışanların Dahil Edilmesi

Yenilikçi, güvenli ve etkili olan kaliteli bir ürün geliştirmek için çeşitli beceriler gerekir. Yeni ve başarılı ilaçlar yaratmak yalnızca tüm becerilerin bir arada bulunması ile olasıdır.

4. Süreç Yaklaşımı

Yeni ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi bir evrede elde edilen sonuçların bir sonraki faaliyet için girdi haline geldiği aşamalı bir yaklaşım izler. Bir sürecin çıktısı aynı zamanda bir sonraki sürecin başlangıç noktası ve girdisi olduğundan, bir faaliyetten elde edilen bilgilerin kalitesi ve geçerliliği daha sonra alınacak sonuçların güvenilirliğini belirler. Klinik araştırma sürecinden elde edilen genel nihai ürün, ilaç için pazarlama onayı almak üzere düzenleyici kurumlara sunulacak tüm ekler dahil nihai çalışma raporudur.

5. Yönetime Yönelik Sistem Yaklaşımı

Klinik araştırma karmaşık bir çabadır ve yalnızca süreçler birbiri ile bağlantılı ise bilgi ve bilgi birikimi etkili bir şekilde paylaşılabilir ve faaliyetler şirket içi departmanlar ve şirket dışı ortaklar arasında kusursuz bir şekilde entegre edilebilir. Alt süreçlerin tanımlanması birbiriyle bağlantılıdır ve bir sürecin sonuçlarının bir sonraki faaliyetleri (örneğin, geri bildirim döngüsü) nasıl etkileyeceğinin tasarımı etkili sistemler için kritik önem taşır. Sistem sağlam olmalı, hataları tespit edip düzeltmenin yanı sıra aynı zamanda bu hataları önleyebilmelidir. Sistemin odağı hataları önlemek olmalıdır. Ayrıca, farklı idari gereklilikler ve iyileştirmelerin sisteme dahil edilebilmesi için sistem esnek olmalı ve değişebilmelidir.

6. Sürekli İyileştirme

Verimlilik artışı klinik araştırmadaki en önemli gerekliliklerden biridir. Yüksek pazar potansiyeli bulunan yeni yenilikçi ilaçların pazara sunulma süresinin kısaltılması farmasötik sektörünün ortak hedefidir. Kademeli adımlar veya radikal değişim mühendisliği çabaları sonrasında kuantum sıçrayışları ile mevcut prosedürlerin sürekli iyileştirilmesi gerekir.

Kalitenin değerlendirilmesi, karşılaştırılabilirliği ve her türlü eğilimin belirlenebilmesi için uyuma ilişkin bazı bağımsız değerlendirmeler yapılmalıdır.

7. Karar Almaya Gerçekçi Yaklaşım

Kararların varsayımlar yerine gerçeklere dayandırılması klinik araştırmada da izlenen bilimsel bir yaklaşımdır. Temiz veri ve valide edilmiş analiz programları tarafından üretilen verilere dayanan prelinik ve klinik verilerin dikkatli istatistiksel analizi klinik çalışma raporlarında ve son olarak ilaç onayı almak için düzenleyici kurumlara sunulan dokümanlarda tarafsız ve güvenilir veriler sunma açısından önemlidir.

8. Karşılıklı Çıkara Dayanan Tedarikçi İlişkileri

Farmasötik ilaç geliştirme genellikle altyüklenici olarak araştırma ürünü ambalajlama ve dağıtım, klinik izleme veya klinik laboratuvar hizmetleri gibi alanlarda faaliyet gösteren hizmet sağlayıcılardan özel hizmetler alınmasını gerektirir. İlaç firmaları, Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları ve uzman hizmeti sağlayıcı kurumlar arasındaki işbirliği ve departmanlar ve şirketler arasında kusursuz hizmet entegrasyonunu desteklemek üzere yazılı görev atamaları iyi tanımlanmalıdır. Ortakların ortak hedeflere sahip olması ve güvenilir bir ortamda birlikte çalışmalarını halinde karşılıklı yarar sağlanacaktır.

Kalite Güvencesi

Klinik araştırmada, Kalite Güvencesi şirket içindeki yoklama işlevini tanımlamak üzere yaygın olarak kullanılır. Ancak, ICH GCP kılavuzundaki¹ kalite güvence tanımı çok daha geniştir ve yoklama ile sınırlı değildir:

Araştırmanın İyi Klinik Uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleştirilmesini; verilerin buna uygun olarak oluşturulmasını, belgelenmesini, kaydedilmesini ve raporlanmasını güvenceye almak amacıyla planlanmış, sistematik eylemlerin tümüdür

ISO 9000:2000 belgesinde² Kalite Güvence için başka bir tanım yer almaktadır:

Kalite gerekliliklerinin yerine getirildiğine dair güven sağlamaya odaklanan kalite yönetiminin bir parçasıdır.

İkinci tanım tüm Kalite Güvence faaliyetlerinin gelecek odaklı ("kalite gereklilikleri yerine getirilecektir") olduğunu ve şirkette uygulanan sistem ve süreçlerin son ürünün kaliteli bir ürün olmasını sağlayacak şekilde tasarlandığını vurgulamaktadır. Klinik araştırmada bunun anlamı ise nihai çalışma raporunun hatasız ve yansız olması demektir.

Yoklama birimi için "Kalite Güvence" başlığının kullanılması kalite sorumluluğunun bu başlık ile bu birime ait olduğuna dair bir yanlış anlaşılmaya neden olabilir. Aslında, tüm çalışanlar kaliteli bir son ürün için sorumluluğu paylaşır.

Kalite Kontrolü

Kalite Kontrolü için ICH GCP¹ tanımı:

Araştırmayla ilgili faaliyetlerin kalite koşullarının yerine getirildiğini doğrulamak amacıyla, kalite güvence sistemi içerisinde kullanılan operasyonel teknikler ve gerçekleştirilen faaliyetlerdir.

ISO 9000:2000 belgesinde² ise daha kısa ve belki de daha açık bir tanım yer almaktadır:

Kalite gerekliliklerinin yerine getirilmesine odaklanan kalite yönetiminin bir parçası.

Bu tanımlar Kalite Kontrolünün Kalite Güvencesi gibi bağımsız bir birimin değil operasyonel departmanlar ve grupların sorumluluğu olduğunun altını çizmektedir. Ayrıca, tüm Kalite Kontrolü faaliyetlerinin odağı süreç içi kontrollerin (genellikle bir birim veya departman içinde) SOP'lerde belirtildiği şekilde yapılmasını sağlamaktır.

Maalesef, "kalite yönetimi" veya "kalite yönetim sistemi" gibi terimler ICH GCP kılavuzunda kullanılmaz. Ancak Kalite Güvencesi ve Kalite Kontrolü için ISO tanımları, her ikisinin de şirketin Kalite Yönetimi Sisteminin bir parçası olduğunu belirtir.

Uyum

Kalite tanımı "belirtilen, genellikle dolaylı olarak ifade edilen veya zorunlu olan gereksinimlerin ve beklentilerin karşılanması" olarak ifade edilmiştir. Klinik araştırmada klinik araştırmacılar, destekleyici şirketler ve SAK'lar, Bağımsız Etik Kurullar (IEC), klinik gözlemciler, Kalite Güvence denetçileri, farmakovijilans/güvenlilik raporlama, düzenleyici kurumlara başvurular ve daha fazlası için sorumluluk ve faaliyetler dahil çok çeşitli belgelerde klinik araştırmaların yürütülmesine ilişkin gereklilikler belirlenmiştir.

Gerekliliklerin yasal olarak yerine getirilmesine ilişkin farklı hiyerarşiler bulunur ve bunlar kısmen da olsa birbiriyle örtüşür:

- Sanayinin en iyi uygulaması (örneğin, "karşılaştırmalı çalışmalardan" elde edilenler).
- Profesyonel kurumlar tarafından hazırlanan kılavuz belgeler.
- Şirkete özgü gereklilikler (örneğin, SOP'ler, şirket içi çalışma talimatları).
- Düzenleyici kurumlar tarafından hazırlanan kılavuz belgeler (kanunlar dışında).
- Yasal gereklilikler (genellikle her ülkenin kendine özgü gereklilikleri bulunur).

Kılavuz belgelerin coğrafi kapsamı değerlendirilirken başka bir hiyerarşi ortaya çıkar:

- Bir ülke içindeki bir eyalet veya bölgeye özgü gereklilikler (örneğin ABD'de eyalet yasaları⁴).

- Ülkeye özgü gereklilikler (örneğin, Alman İlaç Yasası⁵).
- Klinik araştırma yürütülürken birden fazla ülke için geçerli olabilecek düzenleyici kurum gereklilikleri (örneğin, ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) getirdiği Yeni Araştırma İlacı (IND) gereklilikleri⁶; Avrupa İlaç Ajansı'nın (EMA) ilaç başvuruları için getirdiği gereklilikler⁷).
- Uluslararası gereklilikler (örneğin, Helsinki Bildirgesi⁸, klinik ilaç geliştirmeye ilişkin ICH Kılavuz Notu belgeleri⁹).

Uyulması gereken yönetmeliklerin sayısı ve çeşitliliği nedeniyle geçerli gerekliliklere uygunluk zorlu bir görev olmaya devam etmektedir. Uluslararası düzeyde düzenlemelere ilişkin değişiklikleri izlemek madalyonun sadece bir yüzüdür; çalışanları eğitmek ve günlük faaliyetlere revizyonlar ve yeni kılavuzlar uygulamak ise madalyonun diğer yüzüdür.

Geçerli idari gerekliliklere ilişkin kapsamlı bilgiye sahip olmak başarılı ilaç geliştirmenin önemli bir parçasıdır. Ancak standartlara uyulmuyorsa ve yeterli "izler" bırakılmıyorsa (örneğin, belgeleme formunda) uyumun doğrulanabilmesi için sadece kuralları bilmek yeterli değildir.

Validasyon

Validasyon, Kalite Güvence denetçilerinin sık karşılaştığı bir ifadedir. Aşağıdaki tanım validasyonun ne anlama geldiğinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır:

Bir şeyin (bir ölçüm cihazı, ölçek, makine, bilgisayar programı vb.) doğru yanıtlar verdiğini doğrulamak. Bu doğrulama genellikle sonuçların, altın standart ölçümünden alınan sonuçlar ile karşılaştırılması ile yapılabilir. Bu terim, verilerin doğru olduğunu doğrulamak anlamında da kullanılır ancak bu durumda validasyonun derecesi genellikle verilerin inandırıcı olmasını sağlamakla sınırlıdır.¹⁰

Geçerli istatistiksel ve tıbbi sonuçların elde edilebilmesi için bilgisayar sistemlerinin doğrulanması klinik araştırma verilerinin doğru olarak girilmesi, işlenmesi ve analiz edilmesini sağlamada zorunlu bir işlemdir.

ICH GCP¹ kılavuzunun 5.5.3 a) bölümü gereğince destekleyici, elektronik veri işleme sistemlerinin destekleyicinin eksiksiz, doğru, güvenilir olma ve amaçlanan tutarlı performans gerekliliklerine uygun olmasını sağlamalı ve bunu belgelendirmelidir. Profesyonel topluluklar tarafından hazırlanan kılavuz belgelerinin yanı sıra ICH E9¹¹ ve FDA belgeleri, 21 CFR Bölüm 11 belgesinde¹² validasyona ilişkin daha fazla atf bulunmaktadır^{13, 14}.

Sistem iyileştirmeye validasyonun dahil edilmesinin yararları sadece maliyet tasarrufundan ibaret değildir ve sonuç olarak düzenleyici kurumlar tarafından yapılan sıkı incelemeleri geçecek geçerli klinik verilerin hazırlanmasına da yardımcı olur.

Kalite Güvence denetçileri belgelerin eksiksiz ve doğru; validasyon faaliyetlerinin ise izlenebilir olduğunu doğrularak validasyon faaliyetlerinde yer alabilir. IT ve ilgili diğer alanlarda sağlıklı bilgilere sahip olabilmek bilgisayar sistemi arayüzü doğrulamasında (CSV) ve Kalite Güvencede çalışmak açısından önemlidir.

KALİTE GÜVENCESİ BİRİMİ

İlaç şirketlerinin ve SAK'ların çoğu Kalite Güvencesi birimleri ve bölümleri kurmuştur ve bunlardan yalnızca birkaçının şirket içi Kalite Güvencesi personeli yoktur. Genellikle genç şirketler (yeni kurulmuş) veya çok küçük firmalar Kalite Güvence faaliyetleri için şirket dışındaki Kalite Güvence profesyonellerinden hizmet alır. Kalite Güvencesi için bir alt yüklenici ile çalışmak şirket içindeki uyum seviyesi için dışarıdan bir değerlendirme almak açısından da uygun bir yöntemdir.

Kalite Güvencenin Kurulması

Can sıkıcı uyum eksiklikleri veya yetersiz yöntemler genellikle GCP yoklamaları sırasında ortaya çıktığından Kalite Güvencesi klinik araştırmada duyarlı bir alandır. Firmada güçlü bir Kalite Güvencesi uygulamasının olması faydalı olsa da yoklamalar genellikle stresli durumlardır¹⁵.

ICH GCP¹ yoklama biriminin rutin izleme veya kalite kontrol biriminden bağımsız olması gerektiğini vurgular. Bu amaçla, yoklamacılar klinik araştırmanın tasarlanması, planlanması, yürütülmesi, yönetilmesi, analiz edilmesi ve raporlanmasında yer almamalıdır. Yoklamacılar tarafsız değerlendirme sağlayabilmelidir. GCP'ye uygunluğa ilişkin dengeli ve adil değerlendirmeler yapılması yalnızca Kalite Güvencesi yoklamacılarının klinik araştırmadaki günlük faaliyetlere katılmaması ile mümkündür. Daha sonra yoklamacılar yoklama kapsamındaki süreçler ve belgeler hakkında bağımsız görüşlerini belirtebilir.

Kalite Güvencenin operasyonel birimlerden bağımsız olması organizasyon şemasında görünebilir olmalıdır. İdeal olarak, Kalite Güvence birimi şirketin üst yönetime raporlamalıdır ve hiçbir durumda operasyonel birimlere raporlamamalıdır.

Yoklama yapanların şirket dışından olması gerektiğini belirtmek için bağımsızlığın derecesi abartılabilir. Bu eylem yalnızca bir seçenek olup ICH GCP¹ kılavuzunun doğrudan amacı değildir.

Bir Kalite Güvencesi birimi SOP'lerin hazırlanması ve dağıtılması, personel kayıtlarının arşivlenmesi ve tutulması dahil kalite yönetimi sisteminin tüm yönlerini denetleyebiliyorsa, bu faaliyetler kendi departmanları tarafından yürütülmelidir. Ancak, uygunsuz olarak kabul edilmesine rağmen bu idari görevlerin bazılarının veya tamamının sorumluluğunun Kalite Güvencesi birimine verilmesi yaygın olan bir durumdur.

Kalite Güvence SOP'leri

Klinik geliştirme süreci alanlarının tümü gibi Kalite Güvencesi biriminde SOP'lerde faaliyetlerini belgelendirmelidir. Bu yöntemler, Kalite Güvencesi ekibi üyelerine çeşitli yoklama yöntemlerini ve diğer görevlerini nasıl üstlenecekleri hakkında talimatlar sağlar. Kalite Güvencesi biriminin sahip olabileceği bir SOP listesi **Tablo 1**'de verilmiştir.

Bu SOP listesi özellikle çalışanların eğitilmesi ve SOP yönetimi alanlarında Kalite Güvencesi tarafından alınan sorumluluklar dikkate alınarak her Kalite Güvencesi birimi tarafından özel olarak düzenlenmelidir.

Ancak bu belgeler yalnızca Kalite Güvencesi personelinin yararına değildir bu nedenle klinik personeline genel yoklama programları ve bunların yapıma nedenleri hakkında bazı bilgiler verilmesi yararlı olacaktır. Kalite Güvencesinin dahil olduğu her alan için yoklama SOP'lerinin hazırlanması göz önünde bulundurulmalıdır bu sayede tüm çalışanlar varolan yoklama programının mantığı ve hedeflerinden haberdar olacaktır.

Kalite Güvencenin rolü, faaliyetleri ve sonuçları hakkında bilgi sağlayacak bülten gibi diğer mekanizmalar Kalite Güvence biriminin daha iyi anlaşılması ve kabul edilmesine yardımcı olması açısından genellikle yararlı olabilir. Özellikle klinik araştırma alanında Kalite Güvencenin rolü hakkında herhangi bir şüphe varsa Kalite Güvencenin sunulması ve tanıtılmasına zaman ayrılmalıdır.

Kalite Güvence Yoklamacılarının Seçilmesi

Kalite Güvence yoklamacılarının profesyonel eğitimi çeşitli olmasına rağmen tüm yoklamacılar bir Kalite Güvence işine başlamadan önce klinik araştırma alanında geçmiş deneyime sahip olmalıdır. İş deneyimi klinik izleme, proje yönetimi, veri yönetimi, farmakovijilans, istatistik, tıbbi metin yazımı, eğitim ve klinik araştırmanın diğer alanlarında olabilir.

Doğru Kalite Güvence yoklamacılarının seçimi ileride yoklama sonuçlarının kabul edilmesi açısından kritik önem taşır.¹⁶

ISO 19011:2002 belgesine¹⁷ göre, yoklamacıların etkili yoklamalar yapabilmeleri için aşağıdaki kişisel özelliklere sahip olmaları gerekir:

Tablo 1. Kalite Güvence SOP'leri

- Kalite Güvence Biriminin Organizasyonu, Kapsamı ve Sorumlulukları
- Kalite Güvence Personeli için İşe Başlama Eğitimi ve Sürekli Eğitim
- Protokol ve Protokol Değişikliği Yoklaması
- CRF Yoklaması
- Bilgilendirilmiş Olur Belgeleri Yoklaması
- Araştırma Ana Dosyası / Temel Belgeleri Yoklaması
- Araştırmacı Merkezi Yoklaması
- Veritabanı Yoklaması
- Çalışma Raporu Yoklaması
- Klinik İzleme Sistem Yoklaması
- Veri Yönetimi, Biyoistatistik ve Tıbbi Metin Yazımı Sistem Yoklaması
- Araştırma Ürünü Sistem Yoklaması
- Bilgisayar Sistemi Validasyonu Sistem Yoklaması
- Farmakovijilans Sistem Yoklaması
- Dış Hizmet Sağlayıcı/SAK Sistem Yoklaması
- Klinik Laboratuvar Sistem Yoklaması
- Yoklama Programlarının Hazırlanması, Değerlendirilmesi, Onaylanması ve Dağıtımı
- Yoklama Raporlarının Hazırlanması, Değerlendirilmesi, Onaylanması ve Dağıtımı
- Yoklama Sertifikalarının Hazırlanması ve Dağıtımı
- Kalite Güvence Kayıtlarının Dosyalanması ve Arşivlenmesi
- Kötü davranış ve/veya Şüphelenilen Sahtekarlığın Ele Alınması
- Düzenleyici Kurum Denetimlerine Ev Sahipliği Yapılması
- Eğitim Derslerinin Hazırlanması ve Sunulması
- SOP'lerin Yapısı ve İçeriği
- SOP'lerin Hazırlanması, Revizyonu, Değerlendirilmesi, Onaylanması ve Feshedilmesi
- SOP'lerin Sürdürülmesi, Dağıtımı ve Arşivlenmesi
- SOP'den Sapmalar

Denetçilerin sahip olması gereken özellikler:

- Etik yani adil, doğru, samimi, dürüst ve ayrıcalıklı olmalıdır.
- Açık fikirli, yani seçenek fikirleri veya görüşleri değerlendirmeye açık.
- Diplomatik, yani insanlarla ilgilenirken anlayışlı.
- Dikkatli, yani fiziksel çevre ve faaliyetlerin etkin olarak farkında.
- Çabuk kavrayan, yani sezgisel olarak durumların farkında ve durumları anlayabilen.
- Çok yönlü, yani farklı durumlara hemen uyum sağlayabilen.
- Azimli, yani hedeflerini başarmada kararlı, odaklı.
- Belirleyici, yani mantıklı gerekçeler ve analize dayanan zamanında sonuçlara ulaşan.
- Kendine güvenen, yani başkalarıyla etkili bir şekilde etkileşimde bulunurken bağımsız olarak hareket etmek ve görevini yerine getirmek.

Yeterli kişisel beceriler göstermenin dışında, Kalite Güvence yoklamacıları aşağıdaki alanlarda bilgi ve beceriye sahip olmalıdır:

Yoklama ilkeleri, yöntemleri ve teknikleri

Yoklamalar etik ve profesyonel bir şekilde yürütülmeli ve yoklamacılar dürüst davranmalı ve tüm yoklama bilgilerini gizli tutmalıdır. Yoklama bulguları, sonuçları ve raporları yoklama faaliyetlerini tam ve doğru olarak yansıtmalı ve yoklama raporu yapılan gözlemlerin adil bir sunumu olmalıdır. Yoklamacılar yaptıkları görevin önemini ve yoklama müşterileri tarafından kendilerine duyulan güvenin farkında olmalıdır. Yoklamada özenli çalışma ve karar alma gücü uygulanmalıdır. Kalite Güvence yoklamacıları

sonuçların sadece yoklama kanıtına dayalı olmasını sağlamak için yoklama süreci sırasında tarafsız olmalıdır.

Yönetim sistemi ve referans belgeleri

Klinik araştırmada, kalite yönetimi belgeleri arasında şirketin kalite kılavuzu (varsa), SOP'ler, çalışma talimatları ve GCP ve düzenleyici gerekliliklere uymak amacıyla şirket tarafından takip edilen yöntemleri belirlemek üzere hazırlanan diğer şirket içi kılavuz belgeleri yer alır. Bu alan ayrıca bilgiler, belgeler ve kayıtların kontrolü ve şirket içinde ve varsa şirket dışı ortaklara dağıtılmasını kapsar.

Organizasyonel durumlar

Kalite Güvence yoklamalarını yapan kişiler yoklama yapılan şirketin organizasyon yapısını, birimlerini ilişkilerini, varsa şirket dışı ortaklarını veya hizmet sağlayıcılarını bilmelidir.

Disiplinle ilgili geçerli yasalar, düzenlemeler ve diğer gereklilikler

Uluslararası GCP yönetmelikleri, ulusal gereklilikler ve klinik araştırma süreçleri hakkında kapsamlı bilgiye sahip olmak Kalite Güvencesi yoklaması yapan bir kişinin başarılı olabilmesi için gereklidir. Yoklama yapan kişiler, yoklama sırasında geçerli sonuçlara varabilmek için klinik araştırma protokolü gereklilikleri, araştırma ile ilgili yöntemler ve sözleşmelerden eksiksiz bir şekilde haberdar olmalıdır.

Kalite ile ilgili yöntemler ve teknikler

Kalite Güvencesi yoklamacıları yoklama gözlemlerini kaydetmek üzere kontrol listelerinin hazırlanması ve kullanılması, numune alma teknikleri, görüşme yapma, bilgi toplama ve doğrulama, belge inceleme, yoklama raporu yazma ve yoklama bulguları için süreci başlatma gibi yoklamalarda uygulanan yöntemleri bilmelidir. Yoklama yapan kişilerde aranan nitelikler, yoklama sonuçlarını yoklama yapılan kişilere, birim müdürlerine ve üst yönetime uygun bir şekilde aktarmak için iyi yazılı ve sözlü iletişim becerileri, ayrıntıya önem verme, daha geniş perspektiften bakabilme ve karmaşık durumları anlamak için duruma uzaktan bakma becerisidir.

Hizmetler dahil süreç ve ürünler

Kalite Güvencesi yoklamacıları klinik araştırma süreçleri, veri yönetimi, biyoistatistik, tıbbi metin yazımı ve farmakovijilans ve benzeri belgeler, örneğin araştırma protokolleri, ciddi advers olay (CAO) raporları, klinik çalışma raporları, validasyon belgeleri ve SAK'lar gibi şirket dışı ortaklar tarafından sunulan hizmetler gibi klinik araştırmada ve ilgili alanlarda kullanılan terminolojiyi bilmeli ve ilaç geliştirme için tüm alanlarına dair iyi bir anlayışa sahip olmalıdır.

Yoklama yapan kişide aranan nitelikler hakkında ek bilgiler ISO 19011:2002 belgesinde¹⁷ tanımlanmıştır.

Yukarıda verilen, önerilen niteliklerin listesi incelendiğinde ideal olarak kalite güvence veya klinik araştırma alanında geçmiş deneyime sahip personel, Kalite Güvencesi yoklamacısı olarak işe alınmalıdır.

Eğitim

İşe başlama eğitimi ve sürekli mesleki gelişim Kalite Güvencesi yoklamacıları dahil klinik araştırma faaliyetlerinde görev alan herkes için önemlidir. Operasyon personeli tarafından yürütülen faaliyetler ve hazırlanan belgelerin uygunluğu ve yeterliliğini doğrulama sorumluluğuna sahip olan Kalite Güvencesi yoklamacılarının ilaç geliştirmede bağlı kalınması gereken gereklilikleri şirketteki herkesten daha iyi bilmeleri beklenir.

İlk eğitim gereksinimleri yukarıda yer alan yoklama yapan kişilerde aranan nitelikler listesine göre belirlenir. Kalite Güvencesi yoklamacıları, tek başına yoklama yapmadan önce deneyimli ve yetkin bir yoklamacının yönlendirmesi ve kılavuzluğunda yoklama deneyimi kazanmalıdır.¹⁸

Yoklama yürütme becerisi kazanmak eğitime sürekli yatırım yapılmasını gerektirir. Değişen idari gereklilikler ve şirket süreçlerinin izlenebilmesi sürekli mesleki gelişim gerektirir. Bu mesleki gelişim yoklama alanlarının genişletilmesi yoluyla, şirket içi ve şirket dışı eğitimlere, konferanslara, koçluk veya ilgili diğer faaliyetlere katılarak başarılabilir.¹⁹

Tüm eğitim faaliyetleri yoklama yapan kişinin eğitim dosyasında belgelendirilmelidir.

Kalite Güvencesi Etkinliklerinin Kapsamı

Yoklama

Klinik araştırmanın tüm alanlarında Kalite Güvencesi yoklamalarını yürütmek Kalite Güvence biriminin ana sorumluluğudur. Yoklama faaliyetleri dikkatli bir şekilde ve ileriye dönük olarak planlanmalıdır. Yoklama programının tüm klinik araştırmaları kapsamı sağlanmalıdır. Bu sayede klinik geliştirmedeki tüm maddeler ve klinik ilaç geliştirmenin şirket dışı hizmet sağlayıcılar dahil tüm alanları yoklamalarda değerlendirilmiş olur.

Yoklamayı tanımlamak üzere ICH GCP kılavuzunda¹ aşağıdaki tanım yer almaktadır:

Araştırmayla ilgili faaliyetler ile araştırmadan elde edilen verilere ait kayıt, analiz ve doğru raporlama işlemlerinin araştırma protokolü, destekleyicinin standart işleyiş yöntemleri, iyi klinik uygulamaları ve ilgili diğer mevzuata uygun olarak gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği hususlarını araştırmak amacıyla, araştırmayla ilgili faaliyetlerin ve belgelerin bağımsız ve sistematik olarak incelenmesidir.

Yoklamalar faaliyetin tamamlandığı zaman yerine, faaliyetin yürütüldüğü sırada yapılırsa bu yoklamalardan en üst düzeyde yarar sağlanır. Çünkü sorunlar birikmeden önce ve düzeltmenin olası olduğu bir noktada düzeltici önlemler alınabilir. Bu nedenle, yoklamalar rutin olarak süreç sonunda değil olası olduğunda süreç sırasında yapılmalıdır.

Eğitim

Kalite Güvencesi biriminin personel eğitimi üzerinde de etkisi vardır. Yoklamalar hem sistemler hem de bu sistemleri çalıştırmakla ilgili sorunları ortaya koyar. Bu nedenle yoklama sonuçları çoğu sorunun belirlendiği bu alanlarda hedef eğitime yardımcı olmak amacıyla kullanılabilir.

Kalite Güvencesi yoklamacıları çalışanlara GCP ve idari gereklilikler hakkında eğitim verilmesine yardımcı olur. Bazı şirketlerde, yoklamacıları araştırmacı toplantılarına katılmaları ve merkez personeline GCP gereklilikleri ve araştırmacı/merkez sorumlulukları hakkında eğitim vermesi istenir. Eğitim, hataların önlenmesine yönelik etkili bir araçtır.

Kalite Güvencesi birimi etkili eğitim programlarının sunulduğundan ve bu programlara katılım sağlandığından emin olmalı ancak personel eğitiminden sorumlu olmamalıdır.

"Şirket İçi Danışmanlar" olarak Kalite Güvencesi Yoklamacıları

Yönetmelikler ve süreçler hakkında geniş bilgiye sahip oldukları bilindiğinden Kalite Güvencesi çalışanlarından genellikle GCP konularında öneri istenir. Bu istekler Kalite Güvencesi yoklamacıları için bazen rahatsız edici olabilir; ancak bilgi ve açıklama istekleri operasyonel bölümlerdeki güncel sorunlardan haberdar olmanın değerli bir yöntemidir. Yoklamacılar pek çok yönden bu sorulardan yararlanabilir. Operasyon personeli ile Kalite Güvencesi personeli arasındaki etkileşim ve iletişim pekişerek Kalite Güvencesi çalışanlarının klinik araştırmada günlük zorlukları temel almasına yardımcı olur. Yanlış anlaşılma durumunda Kalite Güvencesi birimine erken bir zamanda başvurulması ve öneri alma gereksinimi klinik araştırmalarının ileri aşamalarında hataların oluşmasını önleyebilir.

Kalite Güvencesi yoklamacıları bu fırsatları yoklama yapılacak potansiyel kişiler ile etkileşimde bulunmak için değerlendirmelidir. Kalite Güvencesi personelinin uyumun sağlanmasına yardımcı olan "şirket içi danışman" olarak görülmesi, Kalite Güvencesinin yalnızca uyumsuzluğu ortaya çıkaran yoklamacılar olarak resmedilmesi yaklaşımına getirilen köklü bir değişikliktir.

SOP Yönetimi

SOP'ler yönetim tarafından onaylanan ve kaliteyi korumak için önemli olan rutin görevlerin nasıl yerine getirileceğini açık bir şekilde tanımlayan ayrıntılı çalışma talimatlarını sağladığından kalite yönetimi sisteminin ayrılmaz bir parçasıdır. SOP'ler faaliyet beklentilerini, yerine getirilmesi gereken standartları ve sonlanım noktalarını tanımlar. Yoklama yapılması bu çalışma talimatlarına göre gerçekleştirilir.

Aşağıdakiler SOP'ler ile tutarlılık içinde olması için Kalite Güvencesi yoklamacıları tarafından sürekli inceleme kapsamında olmalıdır:

- Geçerli uluslararası düzenlemeler.
- Ülkeye özgü veya bölgesel gereklilikler.
- ICH kılavuzları (ICH GCP ile sınırlı değil).
- Şirket politikaları ve yöntemleri.

İdeal durumunda, tüm SOP'ler yayınlanmadan önce Kalite Güvencesi tarafından değerlendirilmelidir.

Yalnızca en güncel belgelerin kullanıma açık olmasını sağlamak üzere şirket içinde SOP'lerin dağıtımını kontrol edecek bir sistem bulunmalıdır. Bu sistem, kağıt üzerinde, elektronik veya bunların bir karışımından oluşan karma bir sistem olması fark etmeksizin mutlaka belgelenmelidir. Kalite Güvencesi birimi bu sisteme uyulduğunu kontrol etmeli ve bunu yaparken de sistemin verimliliğini de kontrol etmelidir.

Çoğu Kalite Güvencesi birimi SOP'leri yönetme ve SOP'lerin incelenmesi, güncellenmesi, dağıtılması ve arşivlenmesini sağlama sorumluluğunu üstlenir. Ancak SOP yönetimi tanım itibarıyla bir Kalite Güvencesi faaliyeti değildir ve Kalite Güvencesi biriminden bağımsız atanmış "SOP müdürleri" SOP sorunlarının ele alınmasında eşit yetkinliğe sahiptir.

YOKLAMANIN YÜRÜTÜLMESİ

Yoklama Programı

Yoklamalarda, yoklama kanıtı elde edilmesi ve önceden belirlenmiş standartlara uygunluğun bağımsız bir şekilde değerlendirilmesi için sistematik ve tanımlanmış bir süreç izlenir. Aynı şekilde, yoklama programları, tüm klinik araştırmalar, ilaç geliştirme alanları ve şirket dışı hizmet sağlayıcılar için yoklama faaliyetlerini özetlemek amacıyla ileriye dönük olarak oluşturulur.

İdeal olarak, klinik araştırmada yoklama planları şirketin genel ilaç geliştirme planını dikkate alır. Bu sayede yoklama faaliyetleri klinik geliştirmedeki tüm bileşenlere yayılır. Bir yoklama programının verimli olabilmesi için ruhsat başvurusu için bir klinik araştırmanın önemi, araştırmacı merkezinin coğrafi kapsamı, araştırmanın karmaşıklık derecesi, alt yüklenici/SAK kullanımı veya klinik araştırmada uygulanan yeni yöntemlerin dikkate alınması önemlidir. Genel olarak yoklamalar Faz I'den Faz IV'e kadar tüm araştırmalar için yapılmalıdır ve geniş kapsamlı çalışmalara özel önem verilmelidir. Göz önünde bulundurulması gereken diğer kriterler ise ilacın yapısı ve Ciddi Advers Olay meydana gelme olasılığı ve sayısı, araştırmacı merkez personelinin ve araştırma gözlemcilerinin deneyimidir.

Yeni ve revize edilmiş SOP'lerin uygulanmaya başlanması, idari gerekliliklerdeki değişiklikler ve araştırma yönetimi, veri yönetimi, istatistiksel analiz, tıbbi metin yazımı, farmakovijilans veya ruhsatlandırma için yeni yazılım araçlarının uygulanması da yoklamaların uygunluk, tutarlılık ve şeffaflığının doğrulamasını zorunlu hale getirebilir.

Kalite Güvencesi kaynaklarının etkili bir şekilde kullanılabilmesi için yoklama önceliklerinin akıllıca belirlenmesi gerekir.

Yoklama Planı

Müşteri/destekleyici, yoklama ekibi ve yoklama yapılan kişi arasında yoklamanın yürütülmesine ilişkin anlaşmaya temel sağlamak üzere her yoklama için yoklama planının

hazırlanması iyi bir uygulamadır. Böyle bir yoklama planının ayrıntı düzeyi yoklamanın kapsamı ve karmaşıklık durumuna göre şirket içi ve şirket dışı yoklamalar ile ilk veya izleme yoklamaları arasında değişiklik gösterebilir.

Yoklama planında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır¹⁷:

- Yoklamanın tipi ve kapsamı; denetlenecek organizasyonel ve operasyonel birimler ve süreçler belirtilmelidir.
- Varsa, yoklama hedefleri ve yoklamanın yapılma gerekçesi.
- Yoklama kriterleri ve referans belgeler.
- Müşteri/destekleyici ve araştırma protokolünün belirlenmesi.
- Yoklama ile ilgili tüm toplantılar dahil yerinde yoklama faaliyetlerinin tarihleri ve yerleri ile birlikte yerinde faaliyetlerin öngörülen zamanı ve süresi.
- Yoklama ekibi üyelerinin ve varsa yoklama ekibine eşlik eden teknik uzmanların adları, rolleri ve sorumlulukları.

Gerektiğinde aşağıdaki bilgilerin yoklama planında ele alınması önerilir:

- Yoklamanın hangi dilde yapılacağı ve yoklama yapan kişi ve/veya yoklama yapılan kişilerin dilinden farklı bir dilde olacağı yoklama raporunun hangi dilde yazılacağı.
- Yoklama raporunun yapısı.
- Yoklamacılar için gerektiğinde seyahat ayarlaması ve tesislerdeki lojistik ayarlamaları (örneğin, ilaç taşıma alanı, laboratuvar)
- Gizlilik sözleşmeleri.
- Yoklamanın izlenmesi faaliyetleri.

Geri bildirim ve onay verebilmeleri için yoklama planları müşteri/destekleyiciye ve yoklama yapılan kişiye yoklamadan önce verilmelidir.

Yoklama planları, genel olarak yoklama sürecinde gerekli olabilecek değişiklikler gibi değişikliklere olanak verecek şekilde esnek olmalıdır.

Yoklama ile ilgili Yazışma

Yoklamaların duyurulması durumunda, Kalite Güvencesi birimi yoklama yapılacak kurumu planlanan yoklama hakkında yazılı olarak bilgilendirir ve karşılıklı olarak uygun bir yoklama tarihi bulur. Yoklama zamanı onaylandıktan sonra yoklama planı hazırlanmalı ve yoklama yapılacak kişi/kuruma, yoklama ekibi, müşteri/destekleyici ve yoklama için gerekli tüm teknik uzmanlara iletilmelidir.

Yoklamanın tamamlanmasının ardından, bir mektup yazılarak yoklama yapılan kişilere yoklamanın gerçekleştiğini doğrulayan ve yoklama sırasında hazır buldukları ve tesislerinde yoklama yapılmasına olanak tanıdıkları için teşekkür edilmelidir. Bu mektupta yoklama sırasında bulunan hiçbir eksiklik veya zayıflığın yer almaması gerekirken, yoklama sonrası izleme faaliyetleri genellikle bu mektupta özetlenir.

Duyurulmayan yoklamalar için yalnızca yoklama teyit mektubu zorunludur.

Tüm yazışmalar, ilgili çalışma dosyalarının yanı sıra Kalite Güvencesi dosyalarına eklenmelidir. Yoklama sırasında, yoklama yapan kişi yoklama duyurusu mektubunun ve yoklama planının yoklama yapılacak kurum tarafından alındığını ve kurumun tesisinde uygun şekilde dosyalandığını teyit etmelidir.

Hazırlık

Yoklama birden fazla yoklamacı tarafından yürütülecekse, yoklama için bir yoklama lideri atanması önemlidir. Yoklama ekibi lideri, her ekip üyesine yoklama ile ilgili süreçler, belgeler, birimler, tesisler veya araştırma faaliyetleri için sorumluluk verir. Bu atamalar yapılırken yoklamacıların eğitimi ve geçmiş deneyimi ile etkili kaynak kullanımı dikkate alınmalıdır.

Yoklamacıların değerlendirilecek alan veya süreçlerle ilgili sınırlı bilgiye sahip olması durumunda yoklamadan önce teknik uzmanların katılımı da düşünülebilir. Ancak teknik

uzmanlar, yoklama yapılacak kişilerden ve faaliyetlerden bağımsız olmalıdır. Bununla birlikte yoklamanın genel sorumluluğu yoklama ekibi lideri ve yoklama ekibinde olacaktır.

Yoklama Anketleri

Kalite Güvencesi yoklamacılarının yoklama sırasında yoklama gözlemlerinin kaydını tutabilmeleri ve kanıtları belgelendirebilmeleri için çalışma belgeleri gereklidir. Bu amaçla, yoklama anketleri ve numune alma planları yoklamadan önce hazırlanmalıdır. Jenerik yoklama kontrol listeleri genel olarak, protokol yoklaması, araştırmacı tesis yoklaması, veritabanı yoklaması gibi her yoklama tipi için var olmalıdır.

Bu kontrol listelerinin ve formların özelleştirilmesi rutin olmayan ve yoklama kapsamındaki araştırmaya özgü sorunlar için açıklama sunmaları açısından gereklidir. Her klinik araştırma eşsiz olduğundan ve kendi özel programını takip ettiğinden Kaynak Veri Doğrulaması (SDV) şablonları her zaman araştırmaya özgüdür. Jenerik SDV formları araştırmalarda yapılan bireysel yöntem ve değerlendirmeleri yansıtmaz.

Bu çalışma belgeleri, kontrol listeleri ve anketlerin kullanımı yoklama faaliyetlerinin derecesini hiçbir zaman sınırlandırmamalıdır, bunun yerine yoklamanın yürütülmesi için bir kılavuz olarak kullanılmalıdır.

Yoklama sırasında tamamlanan tüm formlar, şablonlar ve kayıtlar yoklama sürecinin ve yoklama sırasında tespit edilen gözlem ve bulguların kaydı olarak Kalite Güvencesi dosyasında tutulmalıdır.

Açılış Toplantısı

Yoklama yapılan kişi ve yöneticisi ve gerekli görüldüğünde yoklama yapılacak birim ve süreçlerden sorumlu kişiler ile Açılış toplantısı yapılmalıdır. Bu toplantının amacı değerlendirmelerin ve yerinde faaliyetlerin sırasının uygulanabilir olmasını sağlamak, yoklama faaliyetlerinin nasıl yürütüleceğini kısaca özetlemek ve iletişim kanallarını teyit etmek üzere yoklama planını onaylamaktır. Açılış toplantısı ayrıca yoklama yapılan kişi için soru sorma fırsatı sağlar.

Açılış toplantısı ayrıca yoklama ekibi tarafından araştırmacı merkez dosyası, tüm gönüllüler için kaynak veriler, validasyon kayıtları, görüşmeler için merkez personeli gibi gereksinim duyulan kaynak ve olanakların mevcut olduğunu doğrulama görevi görür.

Yoklama Sırasında İletişim

Yoklamanın kapsamı, süresi ve karmaşıklık durumuna bağlı olarak ara dönem toplantıları düzenlenmesi ve ara dönem sonuçlarının yoklama yapılan kişilere örneğin her yoklama gününün sonunda iletilmesi gerekebilir.

Yoklama ekibinin iletişimin tutarlılığını sağlamak için bilgi alışverişinde bulunmak ve yoklamanın ilerleme durumunu değerlendirmek üzere periyodik olarak toplanması gerekir. Yoklama ekibi lideri, gerektiğinde yoklama yapılacak kişi ve/veya müşteri/destekleyici ile iletişim kurmakla sorumludur.

Yoklama sırasında belirlenen ve acil ve ciddi bir risk teşkil eden eksiklikler (örneğin, araştırma katılımcıları veya klinik araştırma verileri) yoklama yapılan kişiye ve müşteri/destekleyiciye gecikmeden uygun şekilde bildirilmelidir. Ayrıca, üzerinde anlaşılan yoklama kapsamı dışındaki sorunlar hakkındaki endişeler de kaydedilmeli ve gerekirse yoklama yapılan kişiye ve/veya müşteri/destekleyiciye bildirilmelidir.

Yoklama sırasında yoklama hedeflerinin yerine getirilememesi durumunda, yoklama kapsamının onaylanması, yoklama planının önem sırasına göre yeniden sıralanması, yoklama hedeflerinde değişiklik yapılması ve hatta yoklamanın sonlandırılması gibi uygun eylem planının belirlenebilmesi için yoklama yapılan kişi ve/veya müşteri/destekleyiciye bu durumun nedeni bildirilmelidir. Bu değişiklikler, müşteri/destekleyici ve yoklama yapılan kişi tarafından uygun şekilde onaylanmalıdır.

Yoklama Notları, Yoklama Kanıtı, Yoklama Bulguları ve Yoklama Sonuçları

Kalite Güvencesi yoklamacılarının yoklamadan sonra doğru bir rapor hazırlayabilmeleri için yoklama sırasında *not* alması temeldir. Yoklama süresince oluşturulan ayrıntılı kayıtlar olmadan yoklama gözlemlerinin doğrulanması ve doğru ve kapsamlı bir yoklama raporunun hazırlanması olanaksız olmasa da zordur.

Kalite Güvencesi yoklamacıları yoklama sırasında, belgelerin incelenmesi, faaliyetlerin gözlemlenmesi veya yoklama yapılan kişiler ile iletişime geçtiğinde pek çok bilgi kaynağı ile karşılaşır. Yoklamacılar bilgi toplamak için değişik örnekleme teknikleri kullanır. Örneğin araştırmacı merkez yoklaması sırasında seçilen CRF'leri değerlendirerek veya bir farmakovijilans biriminin yoklaması sırasında bir CAO raporu alt kümesini doğrulayarak. Onaylı belgelerin yanı sıra Bağımsız Etik Kurul (IEC) onay tarihi gibi toplanan bilgiler doğrulanmalı ve yoklama *kanıtı* olarak değerlendirilmelidir. Yoklama kanıtının kaydı tutulmalıdır.

Yoklama kanıtı yoklama kriterlerine göre değerlendirilir, örneğin ilk araştırma gönüllü çalışmaya alınmadan önce koşulsuz IEC onayı alınmalıdır. Yoklama *bulguları* kriterlerin yeterince karşılanıp karşılanmadığını gösterir. Yoklama kriterlerine uygunluğun özetlenmesi yeterlidir ancak yoklama kriterlerine uygunsuzluğun destekleyici kanıt ile birlikte ayrıntılı olarak kaydının tutulması gerekir. Yoklama bulguları doğruluğunun kontrol edilmesi için yoklanan kişi ile birlikte değerlendirilmelidir.

Yoklama bulgularına bağlı olarak yoklama gözlemlerinin araştırma gönüllülerinin güvenliğini ve sağlığını, araştırmanın etik bir şekilde yürütülmesini, araştırmacı merkez tarafından toplanan klinik verilerin geçerliliğini veya bu verilerin düzenleyici kurumlar tarafından kabul edilmesini etkileyip etkilemeyeceğini değerlendirmek üzere *sonuçlar* çıkarılmalıdır.

Kapanış Toplantısı

Kapanış toplantısı, yoklama bulguları ve sonuçlarının anlaşılması ve onaylanmasını sağlamak amacıyla yoklama yapılan kişiye sunulması ve gerektiğinde tespit edilen eksiklikler için yapılacak izleme faaliyetleri üzerinde anlaşmaya varılması için yapılır. Bu toplantıya genellikle yoklama ekibi lideri başkanlık eder.

Yoklama Raporu

ICH GCP kılavuzunda¹ yoklama raporu için aşağıdaki tanım yer almaktadır:

Destekleyicinin yoklamacısı tarafından hazırlanan yoklama sonuçlarına ilişkin yazılı değerlendirme.

Herhangi bir eksiklik gözlenmesi ve tüm yoklama kriterleri karşılanırsa dahi her yoklama için bir yoklama raporu hazırlanmalıdır. Yoklama ekibi lideri yoklama raporunun hazırlanmasından ve içeriğinden sorumludur; ancak yoklama ekibinin tüm üyeleri raporun hazırlanmasına katkıda bulunmalıdır.

Yoklama raporları her zaman kötü durumları bildirdiğinden olumsuz görünebilir ancak bulgular uygun şekilde bir çerçeveye oturtulduğunda bu raporların her zaman olumsuz olması gerekmez. Bir yoklamanın önemini pekiştirmek için yoklamadan sonra rapor hızlı bir şekilde oluşturulmalıdır, bu sayede kişiler gereksiz uzun süreler boyunca yoklama sonuçlarını merak içinde beklemek zorunda kalmaz.

Yoklama raporlarında, görüşler, yargılar ve hatta varsayımlar yerine gerçekler sunulmalıdır. Yoklama raporu yoklamanın eksiksiz, doğru ve açık bir kaydı olmalıdır ve aşağıdaki bilgileri içermelidir¹⁷:

- Yoklamanın tipi ve kapsamı.
- Varsa, yoklama hedefleri ve yoklamanın yapılma gerekçesi.
- Yoklama yapılan kişi, organizasyonel ve operasyonel birimler ile süreçlerin tanımlanması.

- Müşteri/destekleyici ve araştırma protokolünün belirlenmesi.
- Yoklama ekibi lideri ve üyeleri, gerektiğinde teknik uzmanların tanınlanması.
- Yerinde yoklama faaliyetlerinin tarihleri ve yerleri; yoklamanın başlangıç ve bitiş tarihleri.
- Yoklama kriterleri ve referans belgeler.
- Yoklama bulguları ve sonuçları. Verilerdeki tutarsızlıklar ve çalışma uygulamaları ve GCP (İyi Klinik Uygulamalar) gerekliliklerinden sapmalar dahil tüm bulgular önyargısız ve tarafsız bir şekilde sunulmalıdır.

Yoklama raporuna aşağıdaki bilgiler hakkında ayrıntılı bilgi eklemek faydalı olabilir:

- Yoklama planı ve yoklama planından her türlü sapma.
- Yoklama ve görüşme yapılan kişilerin listesi.
- İyileştirme önerileri ve önerilen izleme faaliyetleri.
- Yoklama raporu için dağıtım listesi.
- İçeriğin gizli olduğuna dair açıklama.

Yoklama ekibi lideri yoklama raporunu incelemeli ve raporun nihai versiyonuna imza ve tarih atmalıdır. Onaylanan rapor, müşteri/destekleyici ile birlikte karar verildiği şekilde alıcılara dağıtılmalıdır.

Yoklama raporları şirket içinde gizli tutulur ve düzenleyici kurumların incelemesi için rutin olarak onlara gösterilmez. Ayrıca bu raporlar, araştırmacılar dahil şirket dışından kişilere sunulmamalıdır. Bu nedenle yoklama raporları diğer çalışma belgeleri ile birlikte çalışma dosyasında yer almamalıdır. Raporların şirket dışından kişilere açık olması durumunda raporun doğruluğu ve eksiksizliğinden ödün verilebileceğini kabul ettiklerinden yoklama raporlarının gizliliği FDA dahil düzenleyici kurumlar tarafından kabul edilmiştir.

Yoklama Sertifikası

ICH GCP kılavuzuna¹ göre yoklama sertifikasının tanımı:

Yoklamacının, yoklamanın yapıldığının teyidinin bildirgesidir.

Yoklama sertifikasında yoklama sırasında belirlenen hiçbir eksiklik veya uygunsuzluk yer almamalıdır. Sertifika her yoklamadan sonra veya her yoklama için düzenlenebilir veya bir araştırma için yürütülen tüm yoklamalar tek bir yoklama sertifikasında listelenebilir; her iki seçenek de geçerlidir.

Şirket içi yoklamalar için nadiren yoklama sertifikası düzenlenir. Yoklama sertifikasının düzenlenmesi Kalite Güvencesi biriminin, özellikle yoklama ekibi liderinin sorumluluğudur.

Yoklamayı İzleyen Süreç

Yoklama sonuçları düzeltici veya önleyici faaliyetlere gereksinim olduğunu gösteriyorsa yoklama sürecinin kapatılması için izleme faaliyetleri başlatılmalı ve tamamlanmalıdır. Bu izleme faaliyetlerinin yerine getirilmesi Kalite Güvencesi biriminin sorumluluğunda değildir; ancak Kalite Güvencesi yoklamacılarının genellikle düzeltici faaliyetleri doğrulaması ve izlemesi istenir.

Şirket yöntemlerine bağlı olarak, önerilen düzeltici faaliyetleri ve bunların tamamlanma süresini belirten yoklama raporuna resmi bir yanıt talep edilebilir.

Araştırmacı merkez yoklaması söz konusu olduğunda, klinik gözlemci genellikle bu yoklamanın ardından araştırmacı ve tesis personelini izlemekle sorumludur.

Arşivleme

Yazışmalar, yoklama notları, raporlar ve sertifikalar gibi yoklama ile ilgili tüm dokümanlar Kalite Güvencesi biriminde uygun şekilde arşivlenmelidir. Tüm yoklama bilgileri gizli kabul edilmeli ve buna göre hareket edilmelidir.

KALİTE GÜVENCESİ YOKLAMALARI

Araştırma ile ilgili Yoklamalar

Protokol Yoklaması

Protokol, önemli bir araştırma belgesidir. ve araştırmacı merkezde yürütülen ve belli bir ölçüde de destekleyici ve/veya araştırmada görev alan SAK bünyesinde yürütülen tüm araştırma faaliyetlerini tanımlar.

Protokol yoklamasının amacı aşağıdakileri doğrulamaktır:

- Protokol, GCP ile özellikle de ICH GCP¹ ile, klinik çalışma raporları ICH E3²⁰ için gereklilikler ve klinik araştırmalar ICH E9 kılavuzundaki¹¹ istatistiksel ilkeler ile uyumludur.
- Protokol, Helsinki Bildirgesi'nde^{21, 22} belirtilen etik ilkeler ile uyumludur.
- Protokol, ulusal standartlar, örneğin FDA CFR gereklilikleri ile uyumludur.^{6, 23-25}
- Protokol, protokol formatı, düzeni ve içeriğine ilişkin şirket standartları ve SOP'ler ile uyumludur.
- Araştırmanın yapılabilmesi için yeterli veri mevcuttur.
- Olumlu fayda/risk oranı bulunmuştur.
- Araştırma yöntemleri doğru, eksiksiz ve tutarlı şekilde tanımlanmıştır. Yanlış yorumlamalar ve yanlış anlamaları önlemek için protokolda kullanılan dil açık ve anlaşılardır.
- Sorumluluklar açık bir şekilde atanmıştır.

Protokol, ideal olarak tamamlanmasının hemen ardından değerlendirme için Kalite Güvencesi birimine sunulmalıdır.

Ayrıca, genel bir gönüllü bilgilendirme formu ve bilgilendirilmiş olur formu taslağının protokol ile birlikte hazırlanması yaygın bir durumdur. İçeriğin SOP'ler ve GCP gerekliliklerine uygun, protokol ile tutarlı olmasını ve yöntemlerin araştırma gönüllüsünün anlayabileceği bir dilde tanımlanmasını sağlamak için bu belgelerin de bir örneğinin incelenmesi önemlidir.

Protokolün ve bilgilendirilmiş olur dokümanı yoklamalarının içerikleri hakkında daha fazla bilgi literatürde mevcuttur^{26, 27}.

Olgu Rapor Formu (CRF) Yoklaması

CRF, klinik araştırmadaki merkezi veri toplama aracıdır. Verilerin araştırma protokolüne uygun olarak toplanmasını ve araştırma raporunda verilerin uygun şekilde analiz edilmesi ve raporlanmasını sağlamak kritik önem taşır. CRF, protokolü tam olarak yansıtmalı ve olması gerekenden daha az ya da daha fazla bilgi toplanmamalıdır. CRF, protokolda bulunması istenmeyen verileri gerektirmemeli; aynı şekilde CRF protokolün²⁶ gerektirdiği tüm bilgileri içermelidir.

CRF yoklamalarının amacı CRF'nin protokole uygunluğunu doğrulamak ve bu aracın şirket SOP'lerinde belirtilen tüm bilgileri içermesini ve şirket içi düzen ve format kılavuzlarına uygun olmasını sağlamaktır. Kalite Güvencesi yoklamacısı ayrıca CRF'nin uygun veri toplamaya olanak sağlayıp sağlamadığını kontrol eder. İdeal olarak, CRF'nin tamamlanması kendi başına açıklayıcı olmalı ve klinik araştırmadaki olaylar dizisini takip etmelidir.

Araştırma Ana Dosyası (TMF) Yoklaması

Araştırma Ana Dosyası yoklaması ICH GCP¹ ve diğer idari gereklilikler gereğince gerekli belgelerin bulunma durumunu, bütünlüğünü ve doğruluğunu teyit etmeye yöneliktir. Klinik araştırma belgelerinin amacı araştırmacılar, destekleyici ve gözlemcilerin bir araştırmayı başarılı bir şekilde yönetmesine yardımcı olmaktır. Bu belgeler müşteri/destekleyici yoklamaları sırasında yoklama kapsamındadır ve araştırmannın yürütülmesinin geçerliliği ve toplanan verilerin bütünlüğünü doğrulama sürecinin bir parçası olarak düzenleyici kurumlar tarafından incelenir.

Bir klinik araştırma süresince yapılan tüm yoklamalarda, yoklamaların özellikle araştırma ile ilgili olması veya sistem yoklamalarının genel operasyonel süreçleri değerlendirmesi ayırt edilmeksizin klinik araştırma belgelerinin incelenmesi, her zaman önemlidir.

Ancak, dosyalama sisteminin çalıştığından, belgelerin gerekli zaman noktalarında mevcut ve dokümanların geri alınabilir olduğundan emin olmak için TMF yoklamaları bağımsız yoklamalar olarak yapılabilir. Klinik araştırma tamamlandıktan, analiz edildikten, raporlandıktan ve veriler düzenleyici kurumlara sunulduktan uzun süre sonra belgelerin arşiv sisteminde bulunmasının mümkün olup olmadığını doğrulamak üzere TMF yoklamasının şirketin arşiv sistemi yoklaması ile birleştirilmesi gerçekleştirilmesi zor bir görevdir.

Araştırmacı Merkez Yoklaması

Araştırmacı Merkez yoklamaları olasılıkla klinik araştırmada yürütülen yoklamaların çoğunluğunu oluşturur, çünkü klinik araştırmalar genellikle çok merkezli araştırmalardır. Klinik çalışmaya katılan farklı eyalet, ülke ve kıtalarda çok sayıda araştırmacı merkez bulunabilir. Coğrafi yerleşimleri nedeniyle bu merkezlerin farklı kılavuzlara ve ülkeye özgü çeşitli idari gerekliliklere uymaları gerekir. Bu noktada, dil sorunlarının yanı sıra araştırma katılımcılarının ana dillerine çevrilmesi gereken gönüllü bilgilendirme formu ve bilgilendirilmiş olur formu gibi belgelerle ilgili sorunlar ortaya çıkar. Günlük kartları, hastalar tarafından doldurulması gereken anketler gibi ek araştırma belgeleri de yerel dilde mevcut olmalıdır. Bağımsız Etik Kurullar, temel araştırma belgelerinin bazen yerel dilde de sunulmasını ister.

Araştırmacı merkez yoklamaları, GCP gereklilikleri, ülkeye özgü idari gereklilikler, araştırma protokolü ve protokol değişikliklerine uygunluğun değerlendirilmesi ve araştırma katılımcılarının güvenliği ve sağlığının doğrulanması amacıyla yapılır. Yoklamalar sırasında ayrıca etik standartlara uyulup uyulmadığı ve toplanan ve kaydedilen verilerin geçerli, doğru ve eksiksiz olup olmadığı kontrol edilir.

Araştırmacı merkez yoklamaları genel olarak, yoklama yerinde yoklama kısmının gerçekleştirilmesi için merkez ziyaret edilmeden önce *temel araştırma belgelerinin incelenmesini* gerektirir. Kalite Güvence denetçileri en azından aşağıdaki dokümanları incelemelidir:

- Araştırma protokolü ve varsa protokol değişiklikleri.
- Boş CRF.
- Güncel araştırmacı broşürü.
- Yoklama için seçilen merkeze ait Bağımsız Etik Kurul yazışmaları, merkezde kullanılan gönüllü bilgilendirme formu ve bilgilendirilmiş olur formu, ilaç sevkiyatı ve sorumluluğu kayıtları, önceki izleme raporları, CAO raporları gibi (TMF'den alınan) mevcut tüm kurum içi dosyalar.
- Araştırma ve/veya araştırmacı merkez için daha önce düzenlenmiş yoklama raporları (araştırmacıya daha önce yoklama yapılmış olması durumunda).
- Araştırmanın izlenmesi ve merkezin yönetilmesine ilişkin SOP'ler.

Kurum içi incelemenin amacı yalnızca temel araştırma belgelerinin bulunup bulunmadığını doğrulamak değil aynı zamanda bu belgelerin eksiksiz ve doğru olup olmadığını ve olay kronolojisine uyulup uyulmadığını (örneğin araştırma ürünleri, araştırma için IEC onayı alındıktan sonra mı araştırmacı merkeze sevk edilmiş) belirlemektir.

Hazırlık, Kalite Güvencesi yoklamacısının araştırma belgelerine aşinalık kazanması ve merkezdeki yoklama sırasında özellikle önem verilmesi gereken alanları belirlemek üzere yapılır.

Araştırmacı merkezdeki yoklama genellikle yoklama ekibi, araştırmada yer alan araştırmacı ve merkez personeli ile yapılan bir tanıtım toplantısı ile başlar. Merkezden

sorumlu bir klinik gözlemcinin bulunması ideal bir durumdur; ancak bu her zaman olası olmayabilir. Açılış toplantısı, araştırmacı ve personelin yoklamanın amacını ve uygulanacak yöntemleri tam olarak anlamasını sağlamak üzere yapılır. Kalite Güvencesi yoklamacısı ilgili tüm personelin sorumluluklarını, araştırma katılımcılarının araştırmaya alınma yöntemlerini ve bilgilendirilmiş olur alma sürecini belirler. Buna ek olarak, denetçi araştırmada kullanılan yöntemler, merkez personeli, müşteri/destekleyici ve varsa SAK personeli arasındaki etkileşim hakkında bilgi edinir. Kaynak verilerin kaydedilme yöntemi ve kaynak belgelerin formatı ve yapısı da ele alınır.

Merkezdeki altyapı ve ekipmanların incelenmesi araştırma kayıtları, araştırma ürünleri ve biyolojik örnekler için depolama alanları ve araştırmanın yürütülmesi için gerekli araştırmaya özgü ekipmanlara odaklanır. Kullanım/depolama alanlarına erişim yetkili personel ile sınırlandırılmalıdır. Altyapı güvenli olmalı ve kayıtlar, ilaçlar ve numuneleri kaybolma veya bozulmaya karşı korumalıdır.

- Araştırmacı dosyaları, CRF'ler ve kaynak belgeler gibi araştırma kayıtları için saklama altyapısı araştırma süresi ve arşivleme dönemi boyunca güvenli olmalıdır. İkincisi ise destekleyici tarafından belirlenecektir. Düzenleyici makam denetimi yapılması halinde araştırma belgelerine erişilebilmesi için belgelerin arşivden bulunup geri alınmasını sağlayacak bir sistemin mevcut olup olmadığını doğrulamak önemlidir.
- İlaç depolama altyapısı ilacın sıcaklık, ışık ve/veya nemlilik gibi gerekli çevresel koşullarda saklanmasına olanak sağlamalıdır. Çevresel koşullar izlenmeli ve günlük olarak kaydı tutulmalıdır; bu kayıtlar ileride başvurulmak üzere saklanmalıdır. Belli bir ekipman gerekiyorsa ve ilacın hazırlanması ve kullanılması için güvenlik talimatlarına uyulması gerekiyorsa, Kalite Güvencesi yoklamacısı bu gerekliliklere uyulup uyulmadığını doğrulamalıdır.
- Biyolojik örnekler gereken sıcaklıkta, buzdolabında -20°C veya dondurucuda -80°C 'de tutulmalıdır. Kalite Güvencesi yoklamacısı düzenli bakım ve kalibrasyon için kanıtın mevcut olup olmadığını kontrol etmelidir.
- Denetçi, araştırmada kullanılan tüm özgül ekipmanlar için bakım ve kalibrasyon kayıtları, SOP'ler ve Kalite Kontrol kayıtlarını inceleyerek bu ekipmanların düzgün şekilde çalışıp çalışmadığını belirlemelidir.

Araştırmacı merkez yoklaması, ayrıca gerekli tüm belgelerin ve araştırma ile ilgili diğer belgelerin merkezde hazır bulunup bulunmadığını belirlemek üzere araştırmacı merkez dosyasının kontrol edilmesini de içerir. Dosyalar kontrol edilirken olayların kronolojik sıralaması incelenmelidir. Araştırmacı tesiste bulunması gereken ve araştırmacı tarafından imzalanmış protokol ve değişiklik imza sayfaları dahil IEC ile eksiksiz yazışma, tüm onaylar, araştırmaya ilişkin düzenleyici kurumlar ile yazışmalar gibi önemli belgeler, ICH GCP kılavuzunun¹ 8. bölümünde listelenmiştir.

Her merkez yoklamasının zorunlu bileşeni araştırmaya alınmadan önce her çalışma gönüllüsünden geçerli bir bilgilendirilmiş olur alınıp alınmadığını belirlemek üzere tüm araştırma katılımcıları için bilgilendirilmiş olur formlarının kontrol edilmesidir.

Ayrıca, ilacın muhasebesi ve ilaç sevkiyatı kayıtlarının doğru ve eksiksiz olduğu doğrulanmalıdır. Kullanılıyorsa randomizasyon kod kırma zarflarının eksiksiz ve dokunulmamış olduğu kontrol edilmeli; tüm kod kırma işlemleri eksiksiz olarak belgelendirilmelidir.

Veri toplamak için merkezde kullanılan tüm *bilgisayar sistemleri* verilerin güvenilirliği, yeniden erişilebilirliği ve geçerliliğini kanıtlamak üzere incelenmelidir^{12, 28, 29}.

Kaynak belgeler ve orijinal tıbbi kayıtlar ile karşılaştırılarak CRF *yoklaması* yapılması araştırmacı merkez yoklamasının temel bir parçasıdır. İdeal olarak, daha önce yalnızca CRA tarafından izlenmiş CRF'lere yoklama yapılmalıdır. Bu uygulamanın amacı klinik izleme ve SDV'nin uygun SOP'lere göre yapıldığını ve klinik verilerin protokol ve GCP

gerekliliklerine uygun olarak toplandığı, belgelendiği ve kaydının tutulduğunu doğrulamaktır. Yoklama sırasında yoklama kapsamının genişletilmesini zorunlu hale getiren ciddi ve sürekli eksiklikler tespit edilmediği sürece yoklamaya merkezde bulunan CRF'lerin yalnızca bir örneği dahil edilecektir.

CRF'lerin doğrulanması aşağıdaki kontrolleri içerir²⁷:

- Verilerin tıbbi kayıtlar, işlenmemiş laboratuvar verileri ve/veya raporlar, bakım notları, görüşme günlükleri, elektronik kaynak veriler/bilgisayar kayıtlarının çıktıları gibi orijinal kaynak belgeler ile karşılaştırılması. En azından demografik veriler, tıbbi öykü ve araştırmaya alınmak için gerekli tıbbi rahatsızlığın tanısı, çalışmaya alınma/alınmama kriterleri, eşzamanlı tıbbi durumlar ve ilaçlar, ziyaret tarihleri, advers olaylar, araştırmanın birincil ve ikincil sonuçları ve araştırma ilacına maruziyet doğrulanmalıdır.
- İlgili izleme viziti raporlarının CRF değerlendirmesi hakkında doğru bilgiler sunduğunu kontrol etmek, sorunları belirlemek ve çözüm bulmak için incelenmesi.
- Advers olay verileri ve CAO raporları, raporlama zamanlarına uyulması ve verilerin kaynak belgeler ve varsa CRF verileri ile tutarlı olmasını sağlamak için incelenir.
- Hastanın çalışmadan çekilme nedenlerini doğrulamak ve izleme faaliyet planının protokolün gerektirdiği şekilde yerine getirildiğini kontrol etmek amacıyla diğer bilgiler istenebilir.

Yerinde yoklama faaliyetleri tamamlandıktan sonra, araştırmacı ile önemli merkez personeli ve gözlemci arasında ilgili yoklama bulgularını kısaca değerlendirmek ve gerekli görüldüğünde düzeltici ve önleyici faaliyetler önermek üzere bir *kapanış toplantısı* yapılır.

Veritabanı Yoklaması

CRF'den ya da günlük kartlarından transkripsiyon yoluyla veya elektronik medya aracılığıyla bilgisayar veritabanına veri aktarma süreci yoklama kapsamına alınmalıdır. Buna ek olarak tıbbi terminoloji ve ilaç gibi bazı veriler için veri öğeleri genellikle veri kullanımına yardımcı olmak üzere kodlanır. Veri kodlama süreci ve kodlanan verilerin veritabanına aktarımı periyodik değerlendirmeye tabi olmalıdır. Veritabanı yoklamasının amacı verilerin geçerliliğini, güvenli veri kullanımını ve tüm işleme, kodlama ve validasyon adımları tamamlandıktan sonra verilerin güvenilirliğini değerlendirmektir.

Veritabanı yoklaması, veritabanı "donmuş" veya "sabit" durumda iken ve son değişikliklerin yapılabilmesi için veritabanı kilitlemeden önce yapılmalıdır. Yoklamadan sonra veritabanının kilitlemesi gerekebilir. Üzerinde değişiklik yapılmaya devam eden bir veritabanında yoklama yapılması hareket eden bir hedefi vurmaya çalışmak gibidir²⁷.

Yoklama için seçilen bilgisayar verilerinin çıktılarını alınır ve bu verilerin doğruluğu CRF ve sorgu verileri ile karşılaştırılarak ve veri kullanımı belgeleri ile ilgili SOP'lerde yer alan talimatlar dikkate alınarak değerlendirilir. Kalite Kontrol kayıtları da uygunluk ve eksiksizlik açısından incelenmelidir. CRF'nin büyüklüğüne ve veri noktalarının sayısına ve tabii ki araştırmaya alınan gönüllü sayısına bağlı olarak yapılan veri karşılaştırması birkaç gün sürebilir.

Veritabanının kabul edilebilirliği önceden belirlenmiş standartlar temel alınarak belirlenir. Veritabanındaki kabul edilebilir hata düzeyi toplanan verinin yapısına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Genellikle birincil etkililik ve güvenilirlik verileri gibi önemli veya kritik veriler için %0 hata oranına ulaşılmalıdır, yani hataya izin verilmez. İkincil veya daha az kritik veriler için belli ölçüde hata kabul edilebilir. Veritabanı listesinde bulunan ve veri açıklama formları olan CRF'ler veya laboratuvar çıktılarında yer alan verilerden farklı olan bir veri öğesi hata olarak tanımlanır. Kabul edilebilir hata düzeyleri çalışma başlamadan önce belirlenmelidir²⁷.

Veritabanı yoklaması veri yönetimi sisteminin uygun şekilde uygulandığını ve kabul edilebilir kalitede bir veritabanı elde edildiğine dair bağımsız bir doğrulama görevi göreceklerdir.

Rapor Yoklaması

Kalite Güvencesi yoklamacıları klinik çalışma raporlarında da yoklama programında belirlendiği şekilde yoklama yapmalıdır. Bu yoklamalar rutin olarak yapılmazsa da önemli çalışmalar veya karmaşık araştırmalar için Kalite Güvencesi birimine incelenmek üzere araştırma raporları sunulması önerilmektedir. Tüm Kalite Kontrol faaliyetleri ve kontrolleri araştırma raporu tüm ekleriyle birlikte yoklama için Kalite Güvencesi birimine teslim edilmeden önce tamamlanmalıdır. Son halini alana kadar önemli ölçüde değişikliğe tabi olan çalışma raporunun ilk taslaklarında yoklama yapılması pek mantıklı olmadığından genel olarak nihai belgeden önceki son taslak versiyonu yoklama kapsamına alınır.

SOP'ler, klinik araştırma, veri yönetimi ve Kalite Güvence departmanı dosyaları, CRF'ler ve raporun içeriğine ilişkin diğer tüm belgeler temel alınarak yapılan klinik rapor yoklaması aşağıdakileri içerir:

- Klinik raporun ilgili SOP'lere uygun olarak oluşturulduğu, uygun formatta hazırlandığı ve düzenlendiğini kontrol etmek üzere klinik raporun incelenmesi.
- Verilerin istatistiksel analiz planı, araştırma protokolü ve ilgili biyoistatistiğe ilişkin SOP'lere uygun olarak tablo haline getirildiği ve analiz edildiğine dair doğrulama.
- Yoklama yapılan veritabanını doğru olarak yansıttığını kontrol etmek üzere tablolar ve listelerdeki bilgilerin incelenmesi. Kalite Güvencesi yoklamacısı özellikle, araştırma gönüllülerinin analiz edilen veri kümelerine (körleştirilmiş veri değerlendirme toplantılarından sonra) ve tedavi gruplarına (randomizasyon) atanmasını doğrulamalıdır.
- Araştırma raporunun kendi içindeki tutarlılığı ve IEC'ler, araştırmacı merkeze ilişkin belgeler gibi çalışma dosyalarının içeriği ile tutarlılığının kontrolü.
- Raporda varılan sonuçların araştırma raporunda yer alan veriler ile desteklenip desteklenmediğine ilişkin değerlendirme.
- Raporun oluşturulması için gerekli Kalite Kontrol yöntemlerinin yerine getirildiği ve kaydının tutulduğunun doğrulanması.

Klinik çalışma raporu ayrıca GCP'ye uygunluğa ilişkin bir açıklama içermelidir. Bu açıklamanın rapora dahil edilmesi rapor yazarlarının görevidir; bu açıklamaları yapmak Kalite Güvencesi biriminin sorumluluğunda değildir. Her proje için sınırlı sayıda yoklama yapılacağından, rapor yazarlarının GCP uygunluğuna ilişkin savunulabilir ve gerçekçi bir değerlendirme yapabilmesi için yoklama sonuçları tek başına yeterli değildir. Bunların, rapor yazarlarının her klinik çalışma için rutin olarak oluşturduğu ve değerlendirdiği kanıtlara dayanması gerekir.

Kalite Güvencesi yoklamacısı ayrıca çalışma için yoklamalar yürütülmüşse yoklama sertifikası nüshalarının araştırma raporuna dahil edildiğini doğrulamalıdır.

Sistem Yoklamaları

Sistem yoklamaları çalışmalardan bağımsız olarak veya bu çalışmaların yanı sıra yapılan yoklamalardır. Bu yoklamalar, klinik araştırmaların etkili bir şekilde ve halihazırdaki uygun kalite kontrol adımları dahilinde ve yeterli şekilde belgelenmiş SOP'ler ve araştırmaya özgü çalışma talimatlarına uygun olarak ilerlemesini sağlamak üzere yapılır. Aslında, sistem yoklamaları klinik araştırmanın tüm alanlarında yapılabilir; ancak aşağıdaki sistem yoklamaları muhtemelen ilaç geliştirme alanında en yaygın olanlardır.

Faz I

Klinik çalışmalardan alınan bazı veriler özellikle şirket içinde Faz I merkezi varsa kurum içinde oluşturulabilir. Seçenek olarak, alanında uzman faz I birimleri veya SAK'lar bu araştırmaları farmasötik müşterileri için yürütür.

Faz I, genellikle klinik öncesi çalışmalardan alınan sonuçlar maddenin daha fazla geliştirilmesi gerektiğini gösterdikten sonra farmasötik bir maddenin insan üzerinde test edildiği ilk zamandır. İlaç insanlara, genellikle de sağlıklı gönüllülere ilk kez uygulandığından, ilacın insanlar üzerindeki güvenliliği veya etkililiğine dair veriler henüz

mevcut değildir. Faz I çalışmalardan elde edilen sonuçlar, geliştirme programına devam edilip edilmeyeceğini belirlediğinden, faz I çalışmalar genel yoklama programına dahil edilmelidir. Ancak, pek çok şirket faz I birimlerinde rutin yoklamalar yapmaz.

Genel olarak faz I birimi yoklamaları araştırmacı merkez yoklamaları ile aynı yol izlenerek yapılır. Kalite Güvencesi yoklamacısı buna ek olarak aşağıdaki bilgileri doğrulamalıdır:

- Faz I birimi için mevcut bulunan kalite yönetimi sistemi ve SOP'ler.
- Tesisin faz I çalışmalar için geçerli düzenleyici gerekliliklere uygunluğu³⁰⁻³².
- Sağlıklı gönüllüler için (gönüllü panelleri) genel gönüllü alım yöntemleri ve bilgilendirilmiş olur yöntemleri.
- Faz I araştırmalarda kullanılan belli ekipmanlar için bakım kayıtları.
- Araştırma katılımcıları için uyuma ve dinlenme odalarına, yemeklerin standartlaştırılmasına özel önem verilen Faz I biriminin tesis ve organizasyonu.
- Tıbbi eğitim almış araştırmacılara erişim, resüsitasyon ekipmanı (acil müdahale arabası) ve acil ünitesine yakınlık.

Klinik İzleme

Klinik izleme alanında yapılan sistem yoklamaları izleme faaliyetlerinin GCP gerekliliklerine uygun ve klinik araştırma için yeterli olup olmadığını değerlendirmek için yapılır.

Tüm izleme ziyaretleri için ICH GCP kılavuzunda¹ belirtilen bilgileri belgelendiren ziyaret raporları mevcut olmalıdır.

Klinik izleme için yapılan sistem yoklamasında Kalite Güvencesi yoklamacısı şunları doğrular:

- Klinik araştırmaları izlemek için yeterli SOP mevcuttur ve bu SOP'ler, GCP gereklilikleri ve ülkeye özgü yönetmelikler²⁸ ile uyumludur. Araştırma için gerekli olduğunda, izleme faaliyetleri ve SDV yöntemlerini özetlemek üzere ek talimatlar hazırlanabilir.
- Klinik gözlemciler GCP, protokol yöntemleri ve SOP'ler konusunda eğitilmiştir. Verilen eğitimlerin eğitim dosyasında belgelendirilmesi gerekir.
- Araştırmacı merkezler uygun şekilde seçilmiştir ve araştırmaya başlatılmıştır.
- Araştırmacı merkezler araştırma için gerektiği şekilde düzenli olarak izlenmiştir.
- Tüm CRF'ler için SDV spesifikasyonlarına uygun olarak SDV yapılmıştır.
- CAO raporları kaynak dokümanlar ile doğrulanır ve bu olaylar üzerinde anlaşılan zaman çerçevesinde destekleyiciye bildirilmiştir.
- Merkezdeki araştırma faaliyetleri tamamlandıktan sonra kapanış ziyaretleri yapılmıştır.
- Her merkez ziyaretinden sonra uygun zamanda ziyaret sırasında gözlemlenen eksiklikler ve tespit edilen uyumsuzlukları özetleyen ziyaret raporları hazırlanmıştır.
- İzleme ziyaretleri arasında araştırmacı merkez ile kurulan iletişim eksiksiz olarak belgelendirilmiştir.

Araştırmacı merkezdeki izleme faaliyetlerinin doğrulanması bu sistem yoklamalarının önemli bir parçasıdır. Bu amaçla, farklı klinik gözlemciler, protokoller içeren ve olası ise farklı ülkelerde yer alan birkaç araştırmacı merkezde yoklama yapılmalıdır. Merkez yoklamaları sırasında yoklama sırasında klinik gözlemci tarafından yürütülen izleme yöntemleri ve faaliyetlerine özellikle önem verilmelidir.

Veri Yönetimi, İstatistik ve Tıbbi Metin Yazımı

Klinik araştırmanın son aşamasında yapılan sistem yoklamaları veri yönetimi, istatistik ve tıbbi metin yazımına odaklanır. Bu entegre sistemlerin amacı son çalışma raporunda yer alan verilerin geçerli, doğru olup olmadığını ve klinik araştırmada toplanan ve raporlanan verileri doğru yansıtmadığını doğrulamak üzere veri işleme, analiz ve raporlama sürecinde kullanılan yöntemleri değerlendirmektir.

GCP gereklilikleri ile uyum^{1, 11, 20} ve veri yönetimi ve analizi çeşitli birim gruplarında nihai rapor hazırlanana kadar destekleyici/SAK'taki CRF alımından doğrulanır.

Bu sistem yoklamalarında, Kalite Güvencesi yoklamacısı şunları doğrular^{27, 34}:

- Veri yönetimi, istatistiksel analizler ve tıbbi metin yazımı için yeterli SOP'ler mevcuttur ve GCP gereklilikleri ile uyumludur.

Araştırma için gerekirse, bu alanlardaki özel faaliyetleri özetlemek için örneğin klinik ve güvenlik veritabanının uyumlaştırılması gibi ek talimatlar hazırlanabilir.

- Görev alan ilgili tüm kişiler GCP, protokol yöntemleri ve SOP'ler konusunda eğitim almıştır. Verilen eğitimlerin eğitim dosyasında belgelendirilmesi gerekir.
- Şirkette kullanılan yazılım tam olarak valide edilmiştir, idari gereklilikler^{12-14, 29, 30} ile uyumludur ve validasyon belgelendirilmiştir.
- Veritabanı kurulumu ve istatistiksel analiz programları dahil klinik araştırma için yazılan ve/veya kullanılan tüm programlar kullanılmadan önce valide edilmiş, kalite kontrolden geçmiş ve onaylanmıştır.
- Kalite Kontrol faaliyetleri yürütülmüş ve belgelendirilmiştir. Veritabanı dondurma/kilitleme ve dondurma/kilidi kaldırma yöntemleri tam olarak belgelenmiştir.
- Veri kullanımı, analizi ve raporlaması kusursuz bir süreçtir. Tüm süreçlerde veri bütünlüğü korunmalı ve veriler nihai raporda tarafsız olarak sunulmalıdır. Sonuçlar geçerli olmalı ve klinik veriler ile doğruluğu kanıtlanmalıdır.
- Veri yönetimi, istatistik ve tıbbi metin yazımı ile ilgili belgeler müşteri tarafından belirtilen süre boyunca güvenli bir şekilde arşivlenir.

Bu sistem yoklamaları bir veritabanı yoklaması ve/veya nihai çalışma raporu yoklaması ile birleştirilebilir. İdeal olarak, sistem yoklaması çeşitli çalışmalardaki yöntemleri değerlendirmek üzere birkaç klinik araştırma içerir.

Bilgisayar Sistemleri

Veri toplama, analizi ve raporlaması işlemleri için bilgisayar sistemleri rutin olarak kullanılır ve dolayısıyla bu sistemlerin düzgün şekilde çalıştığını kanıtlama gerekliliği ve bunu gösteren belgelerin mevcut bulundurulması zorunlu hale gelir.

Bilgisayar sistemi gereklilikleri hakkında kılavuzlar mevcut olsa da^{12-14, 29, 34, 35} bu kılavuzlar genellikle çeşitli şekillerde yorumlandığından kullanıcılar bu gereklilikleri karşılama çabalarının doğruluğu ve eksiksizliği konusunda emin olamaz.

Bilgisayarlar pek çok amaçla kullanılabilir ve pek çok durumda çalışmanın başarılı bir şekilde yürütülmesi açısından kritik önem taşır. Sistem geliştirme hayat döngüsünün (SDLC) tüm aşamaları gerektiğinde başarılı bir şekilde uygulanmış olmalıdır. Bu nedenle, Kalite Güvencesi yoklamacılarının bu sistemlerin geliştirilmesi, validasyonu ve kullanımı için düzenleyici gerekliliklerin karşılandığına dair güvence sağlamaları gerekir.

Kalite Güvencesinin bu faaliyetlerde ne ölçüde yer alacağı sistemin önemine ve şirket içindeki mevcut bilgi ve kaynaklara bağlıdır. Yorumlama yapılması gerektiğinde, genellikle Kalite Güvencesi personelinin yönlendirme yapması istenir, örneğin sistem geliştirme ve validasyon ekiplerinin bir parçası olarak Kalite Güvencesinin daha aktif rol alması uygun olabilir. Ancak geliştirme ve validasyon sorumluluğu açık bir şekilde sistem geliştirici ve kullanıcılarına aittir.

Bilgisayar sistemlerinin doğrulanması şüphesiz Kalite Güvence departmanının çalıştığı yoklama programına dahil edilmelidir. Kalite Güvencesinin amacı klinik araştırma veri bütünlüğünün korunması için bilgisayar sistemlerinin uygun şekilde valide edildiğine dair güvence sağlamak olmalıdır. Her türlü bilgisayar sisteminin iyi kontrol edilmesinin anahtarı iyi belgelenmesidir. Bu nedenle Kalite Güvence yoklama prosedürlerinin asgari olarak her bilgisayar sistemi için aşağıdakilerin mevcut bulunduğunu gösteren belgeleri kontrol etmesi gerekir²⁷.

- Sistem, birimler, programlama dili, sorumlu geliştiriciler ve kullanıcılar dahil edilerek açıkça tanımlanmıştır.
- Sistemin hedefleri ve gereklilikleri açıkça tanımlanmıştır (spesifikasyon).

- Bu gereklilikler sistemin geliştirilmesi, test edilmesi, kullanıcı tarafından kabul görmesi ve uygulanmasını içeren genel bir plana dönüştürülmüştür.
- Sistem ve tüm birimleri sistem geliştiricileri ve kullanıcıları tarafından yeterince test edilmiş ve test protokolleri, test kayıtları, yapılan testleri listeleyen raporlar, bu testin sonuçları ve sonuçlar dahil gerekli belgeler oluşturulmuştur. Sisteme ait tüm varsayım, çıkarım ve kısıtlamalara ilişkin yapılan değerlendirme ve test ile bunun sistemin genel geçerliliği üzerindeki etkisi rapora dahil edilmelidir. Bu rapor, sistemin kullanıma uygun olduğunu doğrulamalıdır.
- Sistemde değişiklik yapmaya ve bu değişiklikleri kaydetme ve test etmeye ilişkin yöntemler tanımlanmıştır.
- Sisteme erişim ve yoklama izlemi dahil sistem güvenliği, veri bütünlüğünü korumak için uygundur.
- Sistem dokümanlarının ve sistemde oluşturulan ve tutulan verilerin arşivlenmesine ilişkin bir yöntem bulunur.
- Kullanma kılavuzları, eğitim dokümanları ve SOP'ler gibi gerekli belgeler, bu belgelerin çalışma ortamında uygun şekilde kullanılmaları için vardır.

Bilgisayar sisteminin (yazılım, donanım ya da lokasyon) parçalarından birinin değişmesi veya belirlenen periyodun geçmesi halinde sistemin yeniden valide edilmesi gerektiğinin bilinmesi önemlidir. Bu validasyonların yeniden uygun şekilde yapılabilmesi için Kalite Güvencesinin mevcut yöntemlerinin bulunması gerekir.

Belli bir süredir mevcut bulunan ve bu nedenle mevcut gerekliliklere göre geliştirilmemiş ve valide edilmemiş bilgisayar sistemleri olabilir. Ancak sistemin düzgün şekilde çalıştığını gösteren bazı yöntemler hazırlanmış olabilir ve bu yöntemlerin halen mevcut olması olasıdır. Kalite Güvence, bir sistem “geçmiş” oluşturulabilmesi için bu dokümanın bulunduğu, bir araya getirildiği ve indekslendiğini kontrol etmelidir.

Bulunan tüm eksikliklerin onaylanması ve bunların nasıl düzeltileceğine dair bir plan dahil geçmişe yönelik bir değerlendirme (sayısal değerlendirme) yapılmış olmalıdır. Buna ilişkin resmi rapor Kalite Güvence tarafından değerlendirilmelidir.

Araştırma Ürünü

Araştırma ürünü ile ilgili tüm süreçleri değerlendiren sistem yoklamaları ilgili GCP ve İyi Üretim Uygulamaları (İÜU) gerekliliklerine³⁶⁻³⁸ uyulup uyulmadığını belirlemek açısından faydalıdır.

Kalite Güvencesi yoklamacıları aşağıdaki bilgileri doğrulamalıdır:

- Destekleyici, araştırma ve ilacın tanımı, sevk edilen ilacın miktarı, gönüllü kit numaraları, araştırma ürünü depolama koşulları ve ilaç için son kullanma veya yeniden test tarihi dahil üretici, depo, SAK, araştırmacı tesisler arasındaki tüm ilaç sevkiyatları eksiksiz olarak belgelendirilmelidir. Sevkiyat formlarında ilacın alındığını onaylayan ve kırılmış flakon, eksik ilaç gibi tüm kusurları belgelendiren bir bölüm yer almalıdır.
- Aktif ilaç, plasebo ve karşılaştırma ilaçlarının tüm serileri için analiz sertifikaları mevcut olmalıdır. İlaç, plasebo ve karşılaştırma ilacının her serisi için bir son kullanma tarihi belirtilmelidir.
- Araştırma ürününün üretimi ve etiketlenmesi araştırma ürünleri için GMP gereklilikleri ile uyumlu olmalıdır. GMP'ye uygunluk belgelendirilmelidir (GMP sertifikası).
- Çalışma ilacının kullanım için serbest bırakılması, gerekiyorsa “Yetkili Kişi” tarafından belgelendirilmelidir.
- İlacın üretilmesi, ilacın klinik araştırmalarda kullanılmasının talep edilmesi (örneğin, talep formu), ilaç ambalajlarına eklenmiş etiketlerin onaylanması, SAK'lar ve merkezlere ilaçların sevk edilmesi, ilaç mutabakat hesabı ve araştırmanın sonlandırılması üzerine nihai imha işlemi için yeterli sayıda SOP'nin mevcut olması gerekir.

- Tüm görevli kişiler GMP, GCP ve SOP'ler konusunda eğitim almıştır. Verilen eğitimlerin eğitim dosyasında belgelendirilmesi gerekir.

İlaç sevkiyatlarına ilişkin dokümanlar üreticiden çıkışından imhasına kadar her araştırma ürünü ambalajının izlenebilmesine imkan sağlamalıdır.

Farmakovijilans/Güvenlilik Bildirimi

Klinik ilaç geliştirme programının önemli yönlerinden biri klinik ve pazarlama sonrası çalışmalarda meydana gelen tüm advers olayların tanımlanması, ele alınması ve bildirimidir²⁷.

Şirketin bu olayların bildirimine ilişkin düzenleyici yükümlülüklerini yerine getirebilmesi ve yeni herhangi bir ilacın güvenliğini uygun şekilde değerlendirebilmesi için açık bir şekilde tanımlanmış bir sisteme sahip olması gerekir.

Bu nedenle Kalite Güvencesi yoklama programının temel ve genellikle gözden kaçan yönü ise farmakovijilansa yönelik mevcut sistemleri incelemektir. Bu süreçlerin şirket içindeki organizasyonuna bağlı olarak, farmakovijilans birimi yoklamaları bağımsız uygulamalar olarak veya diğer yoklamaların bir parçası olarak gerçekleştirilebilir.

Bu yoklamaların amacı aşağıdakileri güvence altına almaktır:

- Advers olay bildirimi alan tüm personelin takip edilmesi gereken bildirim yönteminden haberdar olmaları.
- SOP'ler ve varsa protokole özgü talimatların advers olayların ele alınması ve bildirilmesi için mevcut olması.
- Tüm advers olay bildirimlerinin zamanında ve yeterli şekilde ele alındığını gösteren belge oluşturulmuştur.
- Belirtilen zaman çerçeveleri içinde doğru bildirim ve raporlama yolları dahil düzenleyici raporlama gereklilikleri yerine getirilmiştir.
- Görev alan tüm kişiler GCP, protokol gereklilikleri ve SOP'ler konusunda eğitim almıştır. Verilen eğitimlerin eğitim dosyasında belgelendirilmesi gerekir.

İlaçların güvenliliği temel önem taşıdığından şirket içindeki farmakovijilans sistemlerinin düzenli olarak değerlendirilmesi zorunludur.

Eğitim

ICH GCP kılavuzunun¹ 2. bölümünde listelenen temel ilkelerden biri şu şekildedir:

Araştırmayı yürütmede rol alan her kişi, öğrenim, eğitim ve deneyim bakımından kendilerine düşen işleri yapmaya yetkin olmalıdır.

ICH GCP'nin IEC üyeleri (3.2.1), araştırmacı ve merkez personeli (4.1), destekleyici ve SAK personeli (5.2.4, 5.3, 5.4.1), gözlemciler (5.18.2) ve tabi ki yoklamacılar (5.19.2) gibi pek çok alt bölümünde, eğitim ve nitelik konusu ele alınır.

Araştırmacı ve araştırmada görev alan meslektaşları araştırmanın düzgün bir şekilde yürütülmesi için sorumluluk alabilmek için gerekli niteliklere sahip olmalı ve güncel bir özgeçmiş (CV) veya benzer bir doküman ile bu niteliklere sahip olduğuna dair kanıt sunmalıdır. Araştırmacılar protokol, araştırmacı broşürü ve araştırma ürününe aşina olmalıdır ve GCP ve ulusal gereklilikleri bilmelidir.

Destekleyici ve varsa SAK personeli uygun niteliklere sahip tıbbi personel sağlamalı ve protokolün tasarlanmasından nihai klinik araştırma raporunun hazırlanmasına kadar araştırma sürecinin tüm aşamalarında nitelikli kişileri (biyoistatistikçi, klinik farmakolog gibi) görevlendirmelidir.

Gözlemciler araştırmayı izlemek için gerekli bilimsel ve/veya klinik bilgiye sahip olmalı ve protokol, bilgilendirilmiş olur dokümanları, SOP'ler, GCP ve geçerli yönetmelikleri bilmelidir.

Son olarak Kalite Güvencesi yoklamaları yapan kişiler klinik araştırma yoklamaları konusunda eğitilmeli, GCP gereklilikleri ve araştırma hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Eğitime ilişkin sistem yoklamalarında genellikle destekleyici ve/veya SAK'lara ağırlık verilirken, araştırmacı merkez yoklamalarında araştırmacı nitelikleri ele alınır. Kalite

Güvencesi, uygun eğitim programlarının uygulanmasını ve bunu desteklemek üzere uygun belgelerin oluşturulmasını sağlamak için yoklamaları programına dahil etmelidir. Aşağıdaki öğeler bulunması gereken nitelikleri ve deneyimi göstermektedir:

- Klinik araştırmada görev alan her personel için eğitim dosyaları mevcut olmalıdır. Çalışanlar şirketten ayrıldığında ilgili eğitim dosyası arşivlenmelidir.
- Her personel için bir iş tanımı hazırlanmalıdır. Gerektiğinde bu iş tanımı güncellenmeli ve önceki versiyonlar da saklanmalıdır.
- Her çalışan için bir CV hazırlanmalıdır. CV düzenli olarak güncellenmeli, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.
- Eğitim kayıtları her personel için mevcut olmalıdır. Bu kayıtlara, hem şirket içi hem de şirket dışı eğitim ve bilimsel toplantılara katılımı içermelidir.
- Departmanda çalışan personeli tanımlayan organizasyon şemaları hazırlanmalıdır. Gerektiğinde bu organizasyon şemaları güncellenmeli ve önceki versiyonlar da saklanmalıdır.
- Bu kayıtları oluşturmak için kullanılan formlar ve bunları tutmak ve arşivlemek için kullanılan yöntemler bir SOP'de tanımlanmalıdır.

Tüm birimlerin kendi alanlarında işe başlama eğitimi ve sürekli eğitim veriliyorsa ve GCP ve SOP eğitimi düzenleniyor ve bu eğitimlere gerektiği şekilde katılım sağlanıyorsa Kalite Güvencesi yoklamacısı yukarıda listelenen eğitim dokümanlarının mevcut olup olmadığını değerlendirmelidir.

Arşivleme

Klinik araştırma dokümanlarının uzun süre saklanması temel GCP gerekliliğidir. Bu gereklilik personel kayıtları, ekipman kayıtları, SOP'ler, advers olay kayıtları ve yoklama belgeleri gibi tüm destekleyici belgeler ile de ilgilidir. Kalite Güvencesi, ilgili tüm belgelerin zamanında arşivlenmesine imkan sağlayacak uygun sistemlerin mevcut olmasını sağlamalıdır. Mevcut bulundurulması gerekenler:

- Verilerin uzun süre saklanması için ayrılmış bir altyapı (arşiv).
- Bu arşivin yönetilmesinden sorumlu bir kişi.
- Arşiv içeriklerinin indeksi.
- Arşive girişlerin ve incelenen verilerin kayıtları (örneğin, arşiv ziyaretçi günlüğü). Belgeler resmi olarak arşive yerleştirildikten sonra ideal olarak arşivden çıkarılmamalıdır.
- Belgeler mantıklı bir süre içinde örneğin çalışma tamamlandıktan üç ay sonra arşive alınmalıdır.
- Örneğin kayıp, sel, haşaratlar veya yangına karşı uygun veri koruma önlemleri alınmalıdır.
- Verilerin arşivlenmesine ilişkin yöntemler SOP'lerde tanımlanmalı ve tüm belgelerin arşivden hızlı bir şekilde geri alınmasına imkan sağlamalıdır.

ICH GCP kılavuzu 5.5.11 bölümüne¹ göre, araştırma dokümanları bir ICH bölgesindeki pazarlama uygulamasının son onayının ardından en az iki yıl süreyle ve ICH bölgesinde bekleyen veya başlatılan hiçbir pazarlama uygulaması kalmayana kadar veya araştırma ürünü klinik geliştirme sürecinin resmi olarak durdurulmasından sonra en az iki yıl süreyle saklanmalıdır.

Arşiv ve ilgili süreçlerin Kalite Güvence yoklamaları bir belge saklama politikasının bulunduğunu ve bu politikanın uygulandığını doğrulamalıdır. Ayrıca, yoklamanın bir parçası olarak belgelerin hala arşivde bulunabildiğini ve mevcut ve erişilebilir olup olmadığını değerlendirmek amacıyla birkaç yıl önce tamamlanmış araştırmaların arşivinden belgeler bulunup çıkarılması iyi bir yaklaşım olabilir.

Tedarikçi Yoklamaları

Klinik araştırma sürecinin herhangi bir yönü ile ilgili bir çalışmada görev alan sözleşmeli kurumların yoklamalara dahil edilebilmesi için Kalite Güvencesi faaliyetlerinin kapsamı şirket dışına genişletilmelidir. Şirket içindeki kalite yönetimi sisteminin tüm kısımlarını değerlendirmek için Kalite Güvencesi biriminin sahip olduğu uzmanlık başka birimler tarafından kullanılan sistemlerin kabul edilebilirliği açısından faydalıdır.

SAK, SMO veya ARO

Klinik araştırma faaliyetleri için klinik araştırma görevlerini destekleyici şirketler adına yerine getiren SAK'lar, merkez yönetim organizasyonu (SMO) veya akademik araştırma kurumlarının (ARO) hizmetlerine başvurularak yapılan dış kaynak kullanımı yaygın bir durumdur. Özellikle sözleşmeli kurum şirket içinde bulunmayan bir uzmanlığa sahipse şirketlerin sözleşmeli kurumlardan hizmet alması genellikle avantajlı bir durumdur. Şirketler kendi temel yetkinlik alanlarına odaklanmaya ve iş yüklerinin en yüksek düzeye çıktığı zamanların üstesinden gelmeye çalıştıklarından SAK (SMO/ARO) kullanımı yaygın bir hale gelmiştir.

Çeviri Editörü Notu: Ülkemizde İyi Klinik Uygulamalar (İKU) kılavuzunun geçerliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Dışarıdan sözleşmeli hizmet almanın sebebi ne olursa olsun destekleyicinin kendi şirketinde uyguladıkları ile aynı standartlar SAK (SMO/ARO) tarafından da uygulanmalıdır.

Tüm birimlerde hizmet sunması veya yalnızca seçili görevleri yerine getirmesi fark etmeksizin tüm dış tedarikçiler, sistemlerin sağlanan veri/hizmet kalitesini garanti edecek kadar yeterli ve GCP gereklilikleri, protokol, şirket gereksinimleri ve tüm düzenleyici gerekliliklerine uygun olmasını sağlamak üzere değerlendirilmelidir.

Bu kuruluşların denetimleri uygun personel ile görüşme yapılarak (özellikle işi yapacak olan kişiler), mevcut tesis ve ekipmanlar incelenerek ve SOP'ler, eğitim kayıtları, ekipman bakım kayıtları, araştırma belgeleri gibi çeşitli belge tipleri incelenerek yapılmalıdır.

Denetim ideal olarak sözleşmeler imzalanmadan önce yapılmalıdır (yetkinlik yoklaması) Sürekli kullanımın olduğu durumlarda standartların yerine getirilmesini sağlamak için (uyum yoklamaları) periyodik olarak (örneğin, yılda bir) izleme yoklamaları planlanmalıdır.

Dış tedarikçilere yapılan bu yoklamalarda aşağıdakiler değerlendirilmelidir:²⁷

- Faaliyetlerde görev alacak uygun niteliklere ve eğitime sahip personelin sözleşmeli olarak işe alınmasını sağlamak için personel nitelikleri ve eğitim kayıtları ve tüm şirket eğitim programları ve bunu göstermek üzere yeterli kaydın tutulmasını sağlamak.
- Gerektiğinde güncel ve destekleyici gereklilikleri ile tutarlı SOP'lerde standart uygulamaların tanımlanmasını sağlamak üzere SOP'ler ve rutin uygulamalar.
- Ekipmanın ve kayıtlar, ekipmanın uygun şekilde kalibre edilmesini ve tutulmasını ve bunu gösteren yeterli kaydın oluşturulmasını sağlamak.
- Bilgisayar sistemleri ve validasyon kayıtları, bilgisayar sistemlerinin uygun şekilde valide edilmesini sağlamak. Bu, bilgisayar yedekleme prosedürlerini içermelidir.
- Araştırma ürünleri ve araştırma materyallerinin güvende olmasını ve uygun çevresel koşullar sağlayacak depolama tesisleri.
- Elektronik ve yazılı kopya verileri için arşiv altyapısı. İlgili tüm bilgiler güvenli bir ortamda arşivlenmeli ve uygun şekilde korunmalı ve hızlı bir şekilde arşivden bulunabilmelidir.
- Uygun yoklamaların sözleşmeli kurumda yapılmasını sağlamak üzere Kalite Güvence biriminin faaliyetleri.

Bu "genel" alanlara ek olarak, müşteri için hizmet sunan bu işlevsel alanlardaki yöntemler değerlendirilmelidir (örneğin, klinik izleme, veri yönetimi).

Dış hizmet sağlayıcı yoklamaları için Kalite Güvencesi tarafından bir program hazırlanmalı ve genel Kalite Güvence yoklama programına dahil edilmelidir. İletişimin

sağlanması ve yoklama ile ilgili bilgilerin toplanması için şirket içi birimlerden dış tedarikçi ile ilgilenecek çalışanların görevlendirilmesi önerilir.

Laboratuvar

SAK'lara (SMO/ARO) benzer olarak, klinik laboratuvarlar klinik araştırmalar için dış tedarikçiler olarak kabul edilir. Klinik araştırmalardaki laboratuvar verilerinin önemi nedeniyle laboratuvar yoklamaları Kalite Güvencesi biriminin genel yoklama programının bir parçası olmalıdır. Özellikle, laboratuvar sonuçları primer etkililik değişkenleri olarak kabul ediliyorsa, bu sonuçlara yol açan laboratuvar yöntemlerinin değerlendirilmesi önerilir.

SAK yoklamalarında yukarıdaki öge listesine ek olarak Kalite Güvence denetçisi laboratuvarında şu kontrolleri yapmalıdır²⁷:

- Laboratuvarın örneğin Amerikan Patologlar Derneği (CAP) tarafından düzenlenen rutin dış kalite değerlendirmelerine katılması.
- İlgili belge ve ekipman dahil biyolojik örneklerin yönetilmesi konusunda yeterlilik ve şeffaflık.
- Yeterli saklama kapasitesinin bulunması (örneğin, buzdolapları, -20°C ve -80°C dondurucular, soğuk odalar) ve ilgili bakım ve kalibrasyon kayıtları. Mevcut ekipman ile ilgili önemli teknik problemler meydana gelmesi durumunda biyolojik örneklerin saklanması için yedekleme tesisleri de bulunmalıdır. Tüm buzdolapları ve dondurucular sıcaklık izleme özelliğine sahip olmalı ve bir alarmla bağlı olmalıdır.
- Araştırmada kullanılan analitik yöntemlerin ilgili dokümanlar ile birlikte validasyonu (örneğin, kesinlik, doğruluk, özgüllük, duyarlılık ve doğrusallık).
- Laboratuvar Bilgi Yönetimi Sisteminin (LIMS) işleyişi ve validasyonu.
- Laboratuvar sonuçlarının araştırmacı tesislere, SAK'a ve/veya destekleyiciye bildirilmesi.

Hedefe Yönelik Yoklamalar

Verilerin geçerliliği ve bütünlüğü ve araştırma katılımcılarının güvenliği açısından ciddi endişelerin bulunması veya rutin klinik izleme faaliyetleri sırasında veya klinik verilerin işlenmesi veya analiz edilmesi esnasında GCP ihlallerinin gözlemlenmesi durumunda hedefe yönelik yoklamalar yapılabilir. Kalite Güvence birimi operasyon personeli tarafından dile getirilen endişeleri ciddiye almalı ve bu sorunları takip etmek üzere alınacak önlemler üzerinde anlaşmalıdır.

Hedefe yönelik yoklamalar araştırmacı merkezler ile sınırlı değildir ancak SAK'lar, klinik laboratuvarlar gibi dış tedarikçilerde veya hatta destekleyici şirkette kurum içi olarak da yapılabilir.

Hedefe yönelik yoklamaların tanımlarından biri şöyledir³⁹:

Düşük kaliteli iş veya sahtekarlığa ilişkin şüphe bulunması nedeniyle yapılan yoklamadır.

Bu yoklamalar genellikle yoklama programına dahil edilmez ancak bu yoklamaların yapılmasının belli bir nedeni vardır, bu yoklamaları yalnızca deneyimli Kalite Güvencesi yoklamacılarının yapması önerilir. Hedefe yönelik yoklamalarda önemli eksiklikler ortaya çıkarılabilir ve hatta hileli uygulamalar ve veriler tespit edilebilir; bu nedenle yoklamanın yapılacağı merkeze bir yoklama ekibi (ideal olarak iki Kalite Güvencesi yoklamacısı) gönderilmesi önerilir.

KALİTE GÜVENCE YÖNTEMLERİ

Örnek alımı

Örnek alımı Kalite Güvencesi alanında sık kullanılan çok faydalı bir yöntemdir. İstatistiksel örnek alımı örneğin temsil ettiği daha geniş topluluğa (veya ögeler) ilişkin bir veya birden fazla özelliği belli bir miktarda güvenle ortaya çıkarma amacıyla bir öge numunesi seçme uygulamasıdır.⁴⁰

Örneğin, araştırma başına genellikle yalnızca sınırlı sayıda araştırma merkezi yoklamaya tabidir, kaynak veri doğrulama sırasında yoklamacı bir araştırma merkezindeki CRF'lerin yüzdesini doğrular veya bir veritabanı yoklamasında az sayıda CRF kontrol edilir. Tüm araştırma merkezlerinin %100 değerlendirmesi, bir merkezdeki tüm CRF'ler için SDV yapılması veya bir veritabanı yoklaması için tüm CRF'lerin tüm veri noktalarının doğrulanması bir Kalite Güvencesi değerlendirmesinden çok ikinci bir Kalite Kontrol değerlendirmesidir.

Yoklama için merkezlerin veya CRF'lerin bir yüzdesinin seçilmesi yoklamacının yoklama sırasında ilgili konulara odaklanmasını ve zamanını verimli bir şekilde kullanmasını sağlar. Kalite Kontrol faaliyetlerinin tekrarlanması değerli Kalite Güvencesi zamanının kaybı olur.

Örneğin topluluğu (veya öğeleri) temsil etmesi halinde, hata oranlarından veya numunenin popülasyon kalitesine uygunluk durumundan geçerli sonuçlar çıkarılabilir. Yoklamalar klinik araştırmanın erken evrelerinde yapılabileceğinden örnek alımı örneğin yalnızca birkaç araştırmacı merkez etkin durumdayken eğilimlerin erken dönemde tanımlanmasına olanak tanır. Düzeltici faaliyetlerin hızlı şekilde uygulanması ek bir yararlıdır. Ayrıca, örnek alımı kalitenin değerlendirilmesi için maliyet etkili bir yöntemdir.

ICH GCP kılavuzuna¹ göre "İstatistiksel olarak kontrol edilen örnek alımı doğrulanacak verilerin seçilmesi için kabul edilebilir bir yöntem olabilir." Bu nedenle, örnek alımı Kalite Kontrol ve Kalite Güvencesi süreçleri için geçerli bir yöntemdir; ancak örnek alımı politikası Kalite Kontrol veya yoklamalar yapılmadan önce belirlenmelidir.

İletişim ve Görüşme

Pek çok kalite güvencesi faaliyetinde kağıt üzerinde olsa da iletişim önemli bir öğedir. Yoklamalar, Yöntemlerin nasıl yürütüldüğünü belirlemek, operasyonel gruplar arasındaki etkileşim hakkında bilgi edinmek, araştırmaya özgü yönlerin nasıl yönetildiğini öğrenmek ve protokol ve çalışma talimatlarına uygunluğu değerlendirmek için yoklama yapılan kurumlar/kişiler ile görüşmeler yapılmasını içerir.

"Görevini yerine getiren altı dürüst çalışanım var (bana bildiğim her şeyi onlar öğretti); isimleri Ne ve Neden, Ne zaman ve Nasıl, Nerede ve Kim." *Rudyard Kipling*

Kalite Güvencesi yoklamacılarının yoklamaya iyi bir şekilde başlamaları ve ilgili bilgileri bulmaları etkili sorgulama teknikleri ve iletişim becerileri için gereklidir. Yoklamacı eğitimi ideal olarak yoklamadan önce, yoklama sırasında ve sonrasında yoklama yapılan kişiler ile nasıl etkili bir şekilde etkileşim kurulacağına ilişkin oturumlar içerir. Yoklamacıların edinmesi gereken önemli beceriler yoklamalar sırasında çalışma ve stresli durumlara başa çıkma ve yoklamadan sonra geri bildirim vermektedir.⁴¹

İletişim karşılıklı sözlü ileti alışverişi ile sınırlı değildir. İletişim konuşmaktan fazlası ve karşısındaki söylediğini anlamaktır. Bilginin aktarılma şekli de eşit derecede önemlidir: sözlü dil/ses, vücut dili ve mimikler de bir iletinin nasıl anlaşıldığını (anlaşılacağını) belirler.

Denetçilerin tam eğitimli birer psikolog olmasına gerek olmamakla birlikte, psikolojinin temel ilkeleri ve tekniklerini bilmek yoklama yapılan kişilerin davranışlarını anlamaya yardımcı olur. Bireysel çalışma teşvik edilir ve yararlı kitaplar ve web siteleri kolayca bulunabilir^{42, 43}.

KÖTÜ DAVRANIŞ VE SAHTEKARLIK ŞÜPHESİ DURUMUNDA KALİTE GÜVENCENİN ROLÜ

Tanımlar

Klinik araştırmalarda sahtekarlık, maalesef gerçek bir durumdur. Artık bu durumun gerçekliği bilindiğinden daha fazla örnek tespit edilmekte ve kamuoyuna açıklanmaktadır^{44, 45}.

Düzenleyici görüşe göre veri toplama, kaydetme, raporlama veya izleme sorumluluğuna sahip ve hile yapma niyeti bulunan herkes sahtekarlık yapabilir.

Yeni bir ilaca ilişkin olumlu değerlendirme üzerinde en çok etkisi bulunan çalışma verileri (örneğin bir antihipertansif çalışmadan alınan kan basıncı verileri) hileli olması en çok olası olan verilerdir.

Ortaya çıkabilecek farklı durumları en iyi şekilde yönetebilmek için “sahtekarlık” sözcüğünün anlamı açık olmalıdır. Genelde hileli olarak değerlendirilen üç tür vaka bulunur.

- *Değiştirilmiş veriler*: yasal şekilde elde edilmiş ancak daha sonra sonuçları etkilemek üzere değiştirilmiş veriler.
- *Çıkarılmış veriler*: çalışma sonucu üzerinde etkisi olan verilerin raporlanmaması, örneğin advers olayların raporlanmaması.
- *Uydurulmuş veriler*: yapılması gereken işlemleri yapmadan kasıtlı olarak uydurulmuş veriler, örneğin herhangi bir veri toplanmadan veya hasta görülmeden olgu kayıt formlarına bilgi girilmesi.

Araştırmada görev kötü davranışına yanlışlıkla yapılan hatalar veya fikir ayrılıkları dahil değildir. Sahtekarlık ve kötü davranış arasında ince bir çizgi vardır. Tüm sahtekarlıklar görev kötü davranışdır ancak tüm kötü davranışlar sahtekarlık değildir.

Hileli bir çalışma sonucunda tüm araştırma gönüllüleri olası güvenlik riski ile karşı karşıya kalır, sunulan veya yayınlanan verilerin güvenilirliği tehlikeye girer ve yanlış verilere dayalı olarak ruhsatlandırılmış bir ürünün pazara sunulması ile genel hasta güvenliği ciddi bir şekilde riske atılır.

Kalite Güvencenin Rolü

Kalite Güvencesi birimi çalışma belgeleri ve verilerini değerlendirme konusunda rutin yoklama programları sırasında kazandıkları önemli ölçüde deneyime sahip olacaktır. Bu deneyim, Kalite Güvencesi personelinin ideal olarak olası hileli faaliyetlerin araştırılmasına yardımcı olma konusunda ideal oldukları anlamına gelir. Kalite Güvencesi yoklamacıları bu duruma ilişkin bağımsız ve tarafsız bir görüşe de sahip olabilir; çalışmada yer alan daha önceki bilgi veya olaya dair sahip oldukları hiçbir bilgi nedeniyle taraflı düşünmez. Bu nedenle Kalite Güvencenin sorumlulukları arasında şunlar yer alır:

- Klinik araştırma personeli tarafından şüpheli görülen durumların araştırılmasına yardımcı olunması.
- Klinik araştırma personeli tarafından tespit edilen sahtekarlık durumlarının doğrulanması ve destekleyici diğer kanıtların belirlenmesine yardımcı olunması.
- Şüphelenilen ve gerçek sahtekarlık vakalarının yönetilmesi için şirket içinde mevcut bir sistemin bulunması ve bu sistemin belgelendirilmesi ve uygulanmasının sağlanması.
- Şirket içinde de sahtekarlık yapılabileceği potansiyelinin farkında olunması ve bu nedenle üst yönetime bu durumların bildirilebilmesi için uygun bir bildirim sisteminin bulunması şarttır.

Kalite Güvencesi biriminin olası sahtekarlık vakalarını araştırması, çalışma izlemcisini bu faaliyetten uzaklaştırarak özellikle henüz doğrulanmamış endişeler söz konusu ise izlemci-araştırmacı ilişkisinin korunmasına yardımcı olur.

Önleme

Klinik literatürde sahtekarlığın nasıl belirlenebileceğine ilişkin çok sayıda kılavuz bulunmaktadır. Sahtekarlık göstergelerinden bazıları **Tablo 2**'de listelenmiştir ve sahtekarlığı önleme ve tespit etmeye ilişkin ipuçları **Tablo 3**'te verilmiştir.

Ancak dikkat edilmesi gereken bazı noktalar mevcuttur. Bir izleme viziti veya bir yoklama sırasında bu göstergelerden biri veya birden fazlası tespit edilse bile, bu yoklama yapılan kişinin/kurumun sahtekarlık yaptığı anlamına gelmez. Yoklama yapılan kişinin/kurumun belli bir davranış göstermesi için iyi nedenleri olabilir; ancak bu durum Kalite Güvence yoklamacılarının kapsamlı bir değerlendirme yapmasını gerektirir.

KALİTE GÜVENCENİN DÜZENLEYİCİ DENETİMLERİNDEKİ ROLÜ

Kalite Güvencesi personeli düzenleyici kurumların temsilcileri tarafından denetimlerin hazırlanması ve yönetiminde önemli bir role sahiptir. Bu denetimler ulusal otoriteler (örneğin, MHRA), EMA veya FDA tarafından yapılır.

Kurum içi denetimler ve araştırmacı merkezi gibi şirket dışı tesislerde yapılan denetimler dahil düzenleyici denetimleri sırasında Kalite Güvencesi yoklamacılarının hazır bulunması önerilir. Bu sayede denetleyicilerin yaklaşımları, gereksinimleri ve beklentileri hakkında çok miktarda bilgi ve anlayış elde edilir. Bu bilgiler, yakında yapılacak denetimler için hazırlık yapan şirketler için ve denetim raporlarına şirket adına yanıtlar hazırlanması açısından çok değerli olabilir. Bu bilgilerin şirket içinde paylaşılması ve düzenleyici denetleyicilerinin deneyimlerinden ders alınması yararlı olacaktır.

SONUÇ

Kalite Güvence, klinik araştırma alanında işi kolay olmayan bir birimdir ve GCP yönetmelikleri ve klinik araştırma süreçleri hakkında kapsamlı bilgi gerektirir. Kalite Güvencesi yoklamacıları ayrıntıya önem verir, aynı zamanda geri çekilip tüm araştırma sürecini bütünsel bir bakış açısından gözlemleyebilirse bu rolde başarılı olabilir. Ayrıca, yoklamacılar olgun bir kişiliğe sahip olmalı ve klinik araştırmalarda ortaya çıkabilecek çatışmalar ile başa çıkabilmelidir.

Kalite Güvencesi birimi, klinik araştırmaların sistem yoklamaları ve araştırma ile ilgili yoklamaların tamamlanması gibi tüm işlevsel alanlarında bilgi edinme ve bu alanlarda çalışma fırsatına sahiptir. Kalite Güvencesi yoklamacıları, tüm araştırma sürecini inceleme ayrıcalığına ve sistemlerin nasıl iç içe geçtiklerine ilişkin kapsamlı bilgiye sahip olma fırsatına sahiptir. Kalite Güvencesi yoklamacıları Kalite Güvencesi biriminin çalışanıdır ve yoklama seçeneklerinden yalnızca biridir; bununla birlikte yerine getirilmesi gereken çok çeşitli görevler vardır. Eğitim ve şirket içi danışmanlığa odaklanmak heyecan verici başka bir seçenektir; ancak başarının anahtarı uzmanlık, diploması ve gelişmiş eğitim becerileri ve kişisel özelliklerdir.

Klinik araştırma dünyası teknik gelişmeler ve GCP uygulamaları ve yönetmeliklerindeki değişiklikler nedeniyle değiştikçe, Kalite Güvencesi biriminin bu gelişmeleri her zaman izlemesi, hatta bunların “öncüsü” olması gerekecektir.

Tablo 2. Sahtekarlık Göstergeleri

- Niteliksiz araştırma personeli.
- Gönüllü notları/kayıtlarının aslına erişilememesi.
- Merkez ziyaretlerinin ayarlanmasında yaşanan zorluklar.
- Önemli merkezin personeline kısıtlı erişim.
- Yetersiz merkez olanakları.
- Bazı araştırma gönüllüleri için günlük kartlarının aynı kalem/el yazısı ile doldurulmuş olması.
- CRF'lerin her zamankinden daha kapsamlı şekilde değiştirilmiş olması.
- Tutarsız imzalar.
- Alışılmadık şekilde hızlı gönüllü alımı; gönüllü alım hızının en üst düzeye ulaşması.
- Geçersiz tarihler (örneğin, hafta sonuna veya resmi tatillere denk gelen ziyaret tarihleri).
- Kayıtların aslının bulunmaması veya yalnızca fotokopilerinin bulunması.
- Daksil kullanılması.
- Diğer merkezler ile karşılaştırıldığında düşük advers olay sayısı.
- Belgelerin aşırı temiz durumda olması.
- Araştırma ürününün fazlasıyla tutarlı şekilde kullanılması (örneğin, %100 uyum).
- Araştırma ürünü muhasebesinde sapmalar.
- Verilerde merkeze özgü farklılıklar.
- Verilerde beklenen çeşitliliğin olmaması.
- Önceki araştırmadakiler ile tutarsız verilerin bulunması.
- Hiçbir protokolden sapma/protokol ihlalinin bulunmaması, kusursuz uyum.
- Belli rakamların tercih edilmesi.
- Tarih ve sayıların tekrar edilmesi.
- Mali bilgiler/ödemelere alışılmadık dışında önem verilmesi.
- Mali sözleşmede düzensizlik.

Tablo 3. Sahtekarlığı Önleme ve Belirlemeye İlişkin İpuçları

- Tüm çalışma personelinin (şirket içi, Merkez ve SAK) işlerini yapabilmeleri için gerekli tüm kaynaklara ve desteğe sahip olmasını sağlayın.
- Merkezdeki talep ve gereklilikler mantıklı ve gerekli olmalı.
- Tüm merkezleri yakından izleyin (yeterli sıklıkta ve sürede) ve tüm merkez personelinden gelen şikayetleri dinleyin.
- Gönüllü alımı için teşvik/prim programlarının kullanımını en aza indirin.
- İçgüdülerinizi göz ardı etmeyin!
- Protokol ve değerlendirmeleri anlayın.
- Belgelerin asıllarını ısrarla isteyin. Kopyalarını veya transkripsiyonlarını kabul etmeyin.
- Tüm kaynak dokümanları belirleyin ve farklılık, tutarsızlık, mantık hatası, düzeltme ve eksikleri bulmaya çalışın.
- Değişiklikleri kimin yaptığını ve bu değişikliklerin gerekçelendirilip gerekçelendirilmediğini belirleyin.
- Şüpheli verilerin üstüne gidin!
- Araştırmaya ilişkin tüm bilgileri isteyin.
- Teknik beceriler edinin. Laboratuvar sonuçları ve EKG gibi belgeleri okumayı ve anlamayı öğrenin. Sadece mevcut bilgileri listelemekle yetinmeyin.
- Boşlukları doldurun, eksik verileri sorgulayın (tarihler, süreler, bilgiler).
- Çekinmeyin, krala çıplak olduğunu söyleyin!
- Elçiye zeval olmaz, CRA'ya inanın.
- Suçu başkasının üstüne atma durumundan şüphelenin - Araştırmacı merkezde araştırmanın yürütülmesinden tamamen sorumludur.
- Yolsuzluk olabileceğini göz önünde bulundurun, kayıtların sahte olabileceği varsayımı üzerinden ilerleyin.
- İhbarcılar kazanmaya çalışın, merkez personeli ile yakın ilişkiler kurun.

Kapsamlı ve etkili bir yoklama programı izleyen ve işleyen bir Kalite Güvence grubunu kapsayan kalite yönetimi sistemi, uluslararası GCP ve düzenleyici gereklilikleri karşılayan klinik verilerin geçerliliği ve bütünlüğünü sağlayacağından şirketin yararına. Yönetimin Kalite Güvence faaliyetlerini desteklemesi ve yoklama programının yürütülmesi için gerekli kaynakları sağlaması büyük önem taşır. Kalite Güvence, çeşitli belgelerin ve süreçlerin kalitesini değerlendirme sorumluluğunu üstlenirken, kalitenin sağlanması ve başarılması için asıl sorumluluk klinik araştırmada görev alan herkese düşmektedir.

KAYNAKLAR

- ICH Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), 1995. (Accessed 19th January 2004, at <http://www.ich.org>.)
- ISO 9000:2000. Quality Management Systems – Fundamentals and Vocabulary, 2000.
- Hattermer-Apostel R. A Career in Clinical Quality Assurance. In: Stonier PD, editor. Careers with the Pharmaceutical Industry. 2nd ed. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd.; 2003. p. 188-202. (ISBN 0-470-84328-4.)
- Isidor JM, Kaltmann SP. Clueless? Which state laws do you need to know before conducting research at your site? 1999. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.sairb.com/articles/4.html>.)
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz), 11th revision of 9 November 2002. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.pei.de/downloads/amg.pdf>.)
- FDA 21 CFR Part 312 Investigational New Drug Application. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.fda.gov/oc/gcp/regulations.html>.)
- EMA Notice to Applicants. Medicinal Products for Human Use – Volume 2B. Presentation and content of the dossier – Part 1. Summary of the dossier – Part 1A or Module 1: Administrative information/Application form. User Guide for the Application Form. London (UK); August 2002. (Accessed 19th February 2004, at <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/B/ugfinalrev0aug02.pdf>.)

- World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Washington (USA); 2002. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm>.)
- ICH Efficacy Guidelines (Accessed 19th February 2004, at <http://www.ich.org>.)
- Day S. Dictionary for Clinical Trials. John Wiley & Sons Ltd.; 1999. Validate; p.207. (ISBN 0-471-98596-1.)
- ICH Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96), 1998. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.ich.org>.)
- FDA 21 CFR Part 11 Electronic Records, Electronic Signatures. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.fda.gov/oc/gcp/regulations.html>.)
- Society of Clinical Data Management. Good Clinical Data Management Practices. 3rd ed. Milwaukee (USA); September 2003. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.scdm.org>.)
- CR-CSV Working Party. Computerised System Validation in Clinical Research Guideline. 2nd ed. UK; February 2004. (Accessed 1st March 2004, at <http://www.cr-csv.org>.)
- Winchell, T. Start Up: CQA. *Qual Assur J* 2004; **8**, 13–20.
- Hattemer-Apostel R. GCP Auditors: Hard to Find – Hard to Develop – Hard to Keep: Part 1. Criteria and Methods for Candidate Selection. *Qual Assur J* 2000; **4**, 3–8.
- ISO 19011:2002. Guidelines for Quality and/or Environmental Management Systems Auditing, 2002.
- Hattemer-Apostel R. GCP Auditors: Hard to Find – Hard to Develop – Hard to Keep: Part 2. Initial Training Requirements for Auditors. *Qual Assur J* 2000; **4**, 123–135.
- Hattemer-Apostel R. GCP Auditors: Hard to Find – Hard to Develop – Hard to Keep: Part 3. Continuous Education and Further Development. *Qual Assur J* 2001; **5**, 3–11.
- ICH Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95), 1995. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.ich.org>.)
- World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, lastly amended by the 52nd General Assembly, Edinburgh, Scotland, 2000. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.wma.net>.)
- World Medical Association. Declaration of Helsinki: Note of Clarification on Placebo-Controlled Trials, 2001. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.wma.net>.)
- FDA 21 CFR Part 50 Protection of Human Subjects. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.fda.gov/oc/gcp/regulations.html>.)
- FDA 21 CFR Part 56 Institutional Review Boards. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.fda.gov/oc/gcp/regulations.html>.)
- FDA 21 CFR Part 314 Applications for FDA Approval to Market a New Drug. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.fda.gov/oc/gcp/regulations.html>.)
- Bohaychuk WP, Ball G. Conducting GCP-Compliant Clinical Research – A Practical Guide. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd.; 1999. (ISBN 0-471-98824-3.)
- Expert Group of the German Society for Good Research Practice (DGGF). GCP Auditing – Methods and Experiences. Aulendorf, Germany: Editio Cantor Verlag; 2003. (ISBN 3-87193-284-1.)
- FDA Guidance for Industry: Guideline for the Monitoring of Clinical Investigations, January 1988. (Accessed 19th February 2004, at http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/clinguid.html)
- FDA Guidance for Industry: Computerised Systems Used in Clinical Trials, April 1999. (Accessed 19th February 2004, at http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/ffinalcct.pdf.)
- FDA Guidance for Industry: Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase I Studies of Drugs, Including Well-Characterised, Therapeutic, Biotechnology-derived Products, November 1995. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.fda.gov/cder/guidance/phase1.pdf>.)
- ABPI. Facilities for Non-Patient Volunteer Studies. (Available at <http://www.abpi.org.uk>)
- ABPI. Medical Experiments in Non-Patient Volunteer Studies. (Available at <http://www.abpi.org.uk>)
- FDA Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application, August 2003. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/5667fnl.pdf>.)
- Rondel RK, Varley SA, Webb CF, eds. Clinical Data Management. 2nd ed. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd.; 2000. (ISBN 0-471-98329-2.)
- PIC/S Guidance Good Practices for Computerised Systems in Regulated “GXP” Environments, August 2003. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.picscheme.org>.)
- European Commission, Volume 4, Good Manufacturing Practices, Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products, July 2003. (Accessed 19th February 2004, at <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx13en030303Rev1.pdf>.)

- EU Commission Directive 2003/94/EC laying down the Principles and Guidelines of Good Manufacturing Practice in Respect of Medicinal Products for Human Use and Investigational Medicinal Products for Human Use, 8 October 2003. (Accessed 19th February 2004, at http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2003/l_262/l_26220031014en00220026.pdf.)
- FDA Guidance for Industry: Guideline for the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal), March 1991. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.fda.gov/cder/guidance/old042fn.pdf>.)
- Day S. Dictionary for Clinical Trials. John Wiley & Sons Ltd.; 1999. For cause audit; p.65. (ISBN 0-471-98596-1.)
- Scott M. Statistical Sampling – Practical Advice in the Field of Quality Assurance. *Qual Assur J* 2001; **5**, 157–161.
- Questioning. Available from: <http://www.changingminds.org/techniques/questioning/questioning.htm>.
- Use of Language. Available from: <http://www.changingminds.org/techniques/language/language.htm>.
- Using Body Language. Available from: http://www.changingminds.org/techniques/body/body_language.htm.
- Lock S, Wells F, Farthing M, eds. Fraud and Misconduct in Biomedical Research. 3rd ed. London, England: BMJ Publishing Group; 2001. (ISBN 0-7279-1508-8.)
- Eichenwald K, Kolata G. Research for Hire: A Doctor's Drug Studies Turn Into Fraud. *New York Times*, 17 May 1999. (Accessed 19th February 2004, at <http://www.nytimes.com/library/national/science/health/051799drug-trials-industry.html>.)

17

Rapor Yazımı

Janet Gough
*Sistemler, Dokümantasyon ve Eğitim,
Flanders, New Jersey, ABD*

Klinik araştırmalarda raporlama, tedavi edici bir ürünün geliştirme aşamasından itibaren pazarlama amacıyla onaya sunulması ne kadar ki sürecin ayrılmaz bir parçasıdır ve bu süreç, aralıksız devam eden bir süreçtir. Bir klinik araştırma raporu, bağımsız bir belge olmakla kalmayıp ilgili ürünü ruhsat onayı için konumlandırmak üzere genellikle Faz 1 ile başlayan ve Faz 3 ile devam eden klinik çalışma sonuçlarının açıklandığı bir dizi rapordan birini oluşturur. Bununla birlikte, klinik araştırma raporlaması bu noktada sonlanmaz ve ürün pazardayken de Faz 4 çalışmaları devam eder. Klinik araştırma raporlarında, sağlıklı veya hasta gönüllülerden oluşan küçük bir gruptan daha büyük, geniş tabanlı hasta topluluklarına kadar insanlar üzerinde yapılan her türlü testin ayrıntılı bir geçmişi yer alır.

Her klinik araştırma, kendisinden önce gelen ve ürünü geliştirme aşamasına taşıyan faaliyetlere dayanır. Dolayısıyla, bir klinik çalışma raporunun temeli, insanların yer aldığı çalışmalara hazırlık amacıyla hayvanlardaki güvenliliğin ve genellikle etkililiğin belirlendiği klinik öncesi çalışmalarda bir buluşa işaret eden ilk kaynak verilerle biriken bilgilere dayanır. Her araştırmanın onaylı bir protokolü bulunmalı ve Sorumlu Araştırmacıya (PI) iletilmek üzere bir Araştırmacı Broşürü (IB) hazırlanmalıdır. Araştırma devam ederken, araştırma gereğince protokolda birtakım düzenlemeler yapılabilir. Her klinik araştırma temelde, çalışmadan önce toplanan etkililik ve güvenlilik verilerini esas alan bir gerekçeye sahiptir. İlk protokolda, araştırmanın göstermeyi hedeflediği şey belirtilir ve böylece, ürün ruhsat onayı ile bundan sonraki sürece doğru ilerlerken toplanan her raporda devam edecek olan “kırmızı çizgi” başlamış olur.

Klinik çalışma sona yaklaştığında, söz konusu çalışmanın resmi raporlaması başlar. Düzenleyici kurumlardaki saha uzmanları veya proje yöneticileriyle görüşülmesi raporun belirlenmesine ve içeriğinin şekillenmesine yardımcı olur. Zaman zaman özet verileri içeren kısaltılmış raporlar uygun görülürken, kimi zaman da kontrolsüz çalışmalar veya etkililiği belirlemeye yönelik olmayan çalışmalarda olduğu gibi, raporlarda bazı bölümlerin atlanması da olasıdır.

Bununla birlikte, kontrollü güvenlilik ve etkililik çalışmaları eksiksiz raporlama gerektirir. Uluslararası işbirliği sonucunda klinik araştırma raporlarının yazımı için dünya genelinde kabul gören ve yerleşik bir yapının bulunması, bu tip raporların yazılmasını kolaylaştıran bir durumdur.

Avrupa Birliği (AB), Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) desteği ile düzenleyici kurumlar için raporlamayla ilgili tutarlı standartlar geliştirmenin yararlı olacağını düşünerek 1990'da Beşeri Kullanım için İlaç Ruhsatına ilişkin Teknik Gereklilikler Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) oluşturulmuştur. Her üç bölgedeki kurumlar için kabul edilebilir bir belgeleme birlikteliği sağlarken her bölgenin düzenleyici gerekliliklerinin karşılanması amaçlanmıştır. Bunu izleyen 20 yıldan uzun bir süre içinde, pek çok başka ülke de ICH kılavuzlarının bir kısmını

veya tamamını benimsemiştir. ICH'nin ele aldığı ilk konulardan biri Klinik Çalışma Raporudur. Sonuçta E3 nolu *Sanayi için Kılavuz ortaya çıkmıştır: Klinik Çalışma Raporlarının Yapısı ve İçeriği* Buradaki amaç, yazarların bütünlüklü, anlaşılır ve okunabilir raporlar sunmasına yardımcı olmaktır.

Bütünlük; raporun okuyucuların gereksinim duyacağı verileri içermesi ve bu verilerin, okuyucuların aklına gelecek her türlü soruyu öngörecektir şekilde hazırlanmış olması anlamına gelir. Buradaki önemli husus, veriler sunulduktan sonra gelebilecek bilgi taleplerinin en aza indirgenmesini sağlayacak şekilde yeterli bilgi sağlamaktır. Her araştırma kendine özgü olduğundan veriler ve bu verilerin analizlerine ilişkin özgül gereklilikler her bir durumda farklıdır. Gereklilikler ilaç sınıfı, çalışma tasarımı veya bölge gereklilikleri gibi etkenlere göre değişiklik göstermektedir. Bunların belirlenmesi destekleyici ve düzenleyici kurum proje yöneticileri veya uzmanlar arasındaki proaktif tartışmalardan doğmaktadır.

Anlaşılabilirlik yolu verileri sade bir şekilde vermektir. İnceleyicilerin bilgileri yanlış anlama olasılığı bulunmamalıdır. Çalışmada geçerli tüm koşullar raporlarda eksiksiz olarak açıklanmalıdır. Kısaltmalar tanımlanmalı ve semboller tüm belge genelinde tutarlılık sergilemelidir. Rapor, kısaltmaları ayrı bir liste halinde içermesine karşın, bunların raporun her ana kısmında geçtikleri yerlerde kısaca tanımlanması daha uygun olacaktır. İlk kullanımda kısaltmalar açıkça yazılarak kısaltılmış hali parantez içinde belirtilmelidir. Bundan sonraki her bölümde ise kısaltma kullanılmalıdır. Tanımlarda, terim bağlam çerçevesinde kısaca açıklanmalıdır. Ayrıca, dilbilgisi kurallarına bağlı kalınmalı ve kelime sayımı yapılmalıdır.

Okunaklı olması, tutarlı bir sunum kapsamında bütünlük ve anlaşılabilirliğin bir araya gelmesiyle elde edilir. Şablonlar bilginin önem derecesine göre verilmesini sağlar; böylelikle söz konusu bilgi, raporun önemli kısımlarında yer alan ve takip eden bilgileri destekleyen öncelikli bilgilerle birlikte sunulabilir. Sanayi, düzenleyici gereklilikleri için genellikle stilleri ve verileri düzenleyen numaralandırma seçeneklerini kullanarak bu sonuca ulaşır.

Rapor şablonlarında uygun kenar boşluğu boyutları, sayfa düzeni, metnin sağ kenarını hizalama vs. dikkate alınır. Üst bilgi ve alt bilgiler, gizlilik ve sayfalandırma bilgilerinin yanı sıra şirkete ait kuralları da içerir. Doğal olarak bu formatlar farklı araştırma raporlarının özel koşullarına uyum sağlayacak esneklikte olmalıdır.

ÖNCÜL DÜŞÜNCELER

Yapıları gereği klinik araştırma raporlarında veri listeleri kritik analizleri desteklemek amacıyla tablo ve çizelge halinde sunulur. Raporun parçası olan veri listeleri inceleyici için anlaşılır şekilde hazırlanmalıdır. Tek bir tabloya veya çizelgeye çok fazla değişken eklemek sembollerin veya kısaltmaların gereğinden fazla kullanılmasına yol açabilir; küçük yazı tipi boyutları okunaklılığı olumsuz yönde etkileyebilir. Bu tür durumlarda, en iyisi birkaç liste oluşturmaktır.

Verilerin tablolar, şekiller veya listeler halinde sunumu son derece önemlidir. Kritik demografi, etkililik ve güvenilirlik değişkenlerine ilişkin tüm özet, resim ve tablolar bunları tanımlayan metin ile birlikte yerleştirilmelidir. Ayrıca, karmaşık veriler ayrıntılı olarak açıklamaya çalışılmamalıdır, aksi takdirde bu durum ağır bir metnin ortaya çıkmasına neden olabilir. En iyisi tabloların ve şekillerin olduğu gibi kalmasını sağlamak, sonuçları kısaca özetlemek ve ardından "Tablo 6'da sonuçlara yer verilmiştir" örneğinde olduğu gibi tablolara ve şekillere atıfta bulunmaktır.

Demografi, etkililik ve güvenilirlik verileriyle ilgili önemli bilgilerin metin içinde yer alması uygun olmakla birlikte, bu bilgilerin boyutları veya sayıları sorun olabilir. Sorun buysa, bu bilgiler raporun sonunda, genellikle kaynaklar bölümünden önce gelen ayrı bir bölüme alınabilir ve metinde çapraz atıfta bulunulabilir. Demografik özelliklerle ilgili

tablolar ve resimler, etkililik ve güvenilirlik verileri bu bölüme yerleştirilebilir. Diğer destekleyici resimler, tablolar ve listeler ekte yer alabilir. Metin içinde, “Ekte yer alan Tablo 8’e bakınız” şeklinde bir ifade yeterli olacaktır. Amerika Birleşik Devletlerinde, ekte hastayla ilgili tüm verilerin yer alması gerektiği unutulmamalıdır. Raporda veya ekte yer alan tüm tablo, resim ya da veri listelerinin öngörülmesi veya elde edilen değerler konusunda net olmalıdır. Bu değerlerin belirlenmesine yönelik net bir gerekçe açıklaması da eklenmelidir.

Belgenin taslağını çıkarmaya başlarken, genel anlamda raporun odak noktasından uzaklaşmamalıdır. Her bölümün öncelikli bir konuya sahip olması sağlanmalıdır. Önemli noktaya metnin başında değinilmesi ve bunun desteklenmesi gerekir. Açıklama yapmak ve bir noktaya kadar açıklamak çok kolay olmakla birlikte okuyucular açısından konunun açıklamasıyla birlikte sunulması daha iyi olacaktır. Bu sunum tarzı okuyucuların odaklarını korumasını sağlar, böylece okuyucuların verilerin neyi desteklediğini anlaması kolaylaşır.

Raporda anlaşılır bir dil kullanılmalıdır. Yazılanlar dilbilgisi yönünden doğru olsa dahi okunabilirliği aşağıdakiler dikkate alınarak artırılabilir:

- Edilgen yapıardan mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. “Veriler PI tarafından düzenli aralıklarla incelenmiştir” türünden edilgen bir ifade “PI verileri düzenli aralıklarla incelemiştir” şeklinde yeniden düzenlenmelidir.
- Önemli bilgiler her cümlede merkezinde yer almalı ve kelime sayımı yapılmalıdır. Şu cümleyi göz önünde bulundurun: “Var olan tıbbi literatürde çok sayıda kardiyovasküler hastalıkta karşılaşılan önemli oranda engellilik halinin organik bir hastalığın sonucu olmayıp kardiyovasküler fizyolojinin bozulmasından kaynaklandığına ilişkin çok fazla kanıt bulunmaktadır.” Bu cümle 26 kelimedenden oluşmaktadır. Cümlede yeniden yazılması, kısaltılması sağlayarak kelime sayısını yarıya indirir: “Var olan literatüre göre, kronik kardiyovasküler hastalıkta karşılaşılan çok sayıda engellilik hali organik bir hastalıktan ziyade kardiyovasküler işlev bozukluğundan kaynaklanmaktadır.”
- Yazım kuralları, tutarlı şekilde uygulanmalıdır. Yazım kuralları; noktalama işaretleri, büyük harf kullanımı, tire kullanımı ve genellikle önerilen bir stilin bulunmadığı diğer kullanımlardan oluşur. Şirketin bir stil kılavuzu varsa, bu kılavuz tüm belgelerde tutarlılığı sağlamak için tercih edilen kuralları ortaya koyacaktır. Böyle bir kılavuz yoksa, hangi kuralların en uygun olduğu belirlenmeli ve bu kurallara uyulmalıdır.

YAPI VE İÇERİK

Yazmaya herhangi bir bölümden başlanabileceği unutulmamalıdır. Rapor yazarlar, önsöz niteliğindeki bilgilerin (başlık sayfası, içindekiler, özet, tanım ve kısaltmalar, giriş) destekleyici verilerle birlikte uygun olduğunu düşünür. Ayrıca, pek çok yazar rapor bölümlerini veritabanları kilitlenirken bir araya getirir; rapor da buna göre oluşur.

Çoğu araştırmada konuların sıralı gruplandırması geçerlidir. Bunun ardından her bölümde genel içerik kısaca açıklanır. Her raporda bu konuların yer aldığı ancak bazı araştırmaların başka bir isteğin daha mantıklı olması halinde biraz daha farklı sıralama veya gruplandırma gerektirdiği dikkate alınmalıdır. Son derece kapsamlı araştırmalar gibi özel durumlarda, ideal sunum konusunda düzenleyicilerle müzakerede bulunmak akıllıca olacaktır. Aşağıdaki unsurlar çoğu klinik araştırma raporunda ortak olarak ve belirtilen sıralamayla yer alır:

BAŞLIK SAYFASI

Başlık sayfası genellikle aşağıdaki bilgileri içerir:

- Çalışma başlığı
- Araştırılan tedavi edici ürünün adı

- Ürün endikasyonu
- Çalışma tasarımı, karşılaştırma ve hasta topluluğu ile ilgili bir veya iki cümlelik açıklama (çapraz tedavi, test ve plasebo, yetişkin erkek vb.)
- Destekleyicinin adı
- Protokol kimliği (numara veya kod)
- Çalışmanın geliştirme fazı
- Çalışma başlangıç tarihi (ilk kayıt veya diğer göstergeler)
- Uygunsa, çalışmanın erken sona erme tarihi
- Çalışmanın bitiş tarihi
- Araştırmacı ve yardımcıların adı ve/veya destekleyicinin tıbbi görevlisi
- Çalışmayla ilgili soruların ortaya çıkması halinde denetçilerin temasa geçebileceği imza yetkisine sahip kişilerin şirket/destekleyici ve irtibat bilgileri (bunlar başvuru dilekçesine de dahil edilebilir.)
- İyi klinik uygulamaları (CGP) ve belgeleme ile uyumluluğu bildiren beyan
- Rapor tarihi (aynı çalışmadaki önceki raporlar da belirtilmelidir)

ÖZET

Özet, çalışmanın genel özetidir. Yazarlar, bu bileşeni oluşturmak için genellikle kılavuz, Ek 1'in formatını kullanırlar. Olağandışı durumlar haricinde, özet tercihen üç veya daha az sayfadan oluşur ve sadece metin ya da p değerleri yerine sonuçları gösteren sayısal verileri içerir.

İÇİNDEKİLER TABLOSU

Raporda kelime işleme programının stil özelliği etkin şekilde kullanılıyorsa, İçindekiler Tablosu kolaylıkla oluşturulabilir ve tablo rapor bölümlerine bağlanabilir. Stil özelliğinin öğeleri etkin şekilde yansıtması için tüm bölümlerin üst başlıklarının belge içinde olması gerektiğinden, oluşturulacak son ve tek bileşen budur. İçindekiler Tablosunda her bölümün sayfa numarasının yanı sıra eklerin, tabloların ve varsa olgu rapor formlarının bir listesini ve konumunu da içermesi sağlanmalıdır. Şirket stili genellikle özet tablolarının, şekillerin ve grafiklerin ayrı bir listesini gerektirir. Böyle bir durum varsa, söz konusu liste İçindekiler Tablosunu izler.

KISALTMA VE TANIMLAR LİSTESİ

Burada, rapordaki tüm kısaltmalar, tanımlar, terim veya ölçü birimleri listelenir. Bu liste, anlaşılabilirliği kolaylaştırır ve inceleyenler için referans oluşturur. Akronim ve terimlerin raporun ana bölümlerinin ilk alıntısında tekrar tanımlanmasının çok zahmet gerektirmediği unutulmamalıdır.

ETİK

Bağımsız Etik Kurulun (IEC) veya Kurumsal İnceleme Kurulunun (IRB) söz konusu çalışmayı ve sonraki düzenlemeleri incelemiş olduğu teyit edilmelidir. Tüm ilgili IEC veya IRB'lerin listesi bir eke dahil edilmeli ve metinde bunlara atıfta bulunulmalıdır. Raporun gönderildiği düzenleyici kurumun talep etmesi halinde kurul başkanının adı da eklenmelidir. Ayrıca, gerçekleşen çalışmanın kaynağını Helsinki Bildirgesinden alan etik ilkelere uygun olduğu da teyit edilmelidir.

Her çalışma gönüllüsü için bilgilendirilmiş olurun (IC) nasıl ve ne zaman alındığı belirtilmelidir. Çalışmada donör olması halinde (örn. kemik iliği, trombosit), her donör için yine bilgilendirilmiş olur alınmış olmalıdır. Ek kısmına hasta olur formlarının bir örneği eklenmelidir.

ARAŞTIRMACILAR VE ÇALIŞMANIN İDARİ YAPISI

Çalışmanın idari yapısı tanımlanmalıdır. Sorumlu araştırmacı (PI), koordinatör araştırmacı, yürütme kurulu, idare, izlem/değerlendirme komiteleri, kurumlar, istatistikçi, merkez laboratuvarı tesisleri, sözleşmeli araştırma kuruluşu (SAK), klinik malzeme kaynağı ve araştırmayla ilgili diğer bilgiler sunulmalıdır.

Bir ekte, katılımı araştırmanın yönetimini açık bir şekilde etkileyen kişiler listelenir. Bu ekte söz konusu kişilerin vasıfları ve kurum ilişkileri de yer alır. Bu listede araştırmacılar, etkililik değişkenlerini gözlemlene ve kaydetmeden sorumlu kişiler ve istatistik uzmanları dahil olmak üzere raporu yazarlar bulunur. Raporun gönderildiği düzenleyici kurumun gerekli görmesi halinde sorumlu veya koordine eden araştırmacıların imzaları da eklenir. Bunlar zorunlu değilse, destekleyicinin tıbbi görevlisinin imzası eklenir.

GİRİŞ

Nadir durumlar dışında, raporun giriş kısmı bir sayfadan uzun olmamalıdır. Giriş, çalışma bağlamının tedavi edici ürünün tüm gelişimi açısından açıklandığı ve çalışma gerekçesi ile amaçlarının, hedef topluluğun, tedavinin, tedavi süresinin ve primer sonlanım noktasının ele alındığı bölümdür.

Bu bölümde protokolün şekillenmesini sağlayan, esas çalışmadan önceki kılavuzlar veya tartışma/anaşmalar da açıklanır.

ÇALIŞMA AMAÇLARI

Amaçlar ilk protokolde yeniden ifade edilebilir. Çalışmanın genel amacı, klinikte kullanılan tedavi edici ürünle ilgili tüm çalışma raporlarını kapsayan “kırmızı çizgi”dir.

ARAŞTIRMA PLANI

Tanımlama

Kısa açıklama genel çalışma planını ve yapısını içerir. Uygun çizelge ve şemalar kullanılır. Plan, diğer çalışmalar ile benzerlik gösteriyorsa, bu durum belirtilir. Bilgiler, protokol haricindeki bir kaynağa aitse, bu kaynaklar da belirtilmelidir. Çalışma kapsamındaki tedaviler, hasta topluluğu, körleme/maskeleme düzeyi ve yöntemi, kontroller, tedaviye atama yöntemi, çalışma dönemlerinin sırası ve uzunlukları, güvenilirlik ve veri takibi ile ara analiz konuları ele alınmalıdır. Ayrıca, değerlendirme zamanlamasını içeren bir akış çizelgesinin de eklenmesi faydalı olacaktır. Ek olarak, protokol ve örnek olgu raporu formu da eklenmelidir.

Çalışma Tasarımı

Bu bölümde çalışma tasarımı ve kontrol seçimi ele alınır. Kontrol grupları; eşzamanlı plasebo, eşzamanlı tedavi olmaması, eşzamanlı aktif tedavi, eşzamanlı doz karşılaştırması ve geçmişle karşılaştırma gruplarıdır. Tanımlanan diğer tasarım özellikleri çapraz tasarım ve daha önce ürünü kullanmış hastaların seçimidir. Randomizasyon yoksa, yanlılığı önleyen diğer teknikler açıklanır. Açık bir şekilde anlaşılıyorsa dozlama gerekçesi açıklanmalıdır. Çalışma tasarımı veya kontrolle ilgili sorunlar varsa, bunlar da bu bölümde ele alınır. Ele alınması gereken diğer özellikler arınma dönemleri ve tedavi süresidir.

Çalışma Topluluğu

Hasta topluluğu, hastaların çalışmaya katılmaları sürecindeki seçilme kriterleri ve topluluğun çalışmaya uygunluğu ele alınmalıdır. Protokolde değinilmeyen diğer çalışmaya alınma kriterlerinin yanı sıra tarama kriterleri ve randomizasyon kriterleri de bu bölümde açıklanmalıdır.

Hastaların çalışma dışında tutulma kriterleri ve tedavi veya değerlendirme dışında tutulmalarına ilişkin önceden tayin edilmiş nedenleri belirtilmelidir.

Tedaviler

Bu bölüm uygulama yolu ve yöntemi, doz ve dozlama planı dahil olmak üzere çalışmanın her kolunda uygulanan tedavileri kapsar. Araştırma ürünü formülasyon, doz ve seri numarasına göre tanımlanır. Birden fazla ürün serisi kullanılmışsa, ek kısmında her seriden ilaç alan hastalar belirtilir. Plasebo ve aktif kontrol/karşılaştırma ürünü kaynakları açıklanır. Sınırlı raf ömrüne sahip olan veya stabilite verileri eksik olan ürünler için, yeniden temin lojistiği ve son kullanım tarihi dolan test materyalleri belirtilir.

Hastaların tedavi gruplarına nasıl atandıkları ve her türlü olağan dışı özellikler açıklanır. Ek bölümünde, ne şekilde gerçekleştirildiği dahil olmak üzere randomizasyon yöntemi ayrıntılı olarak ele alınır. Ardından tüm tedaviler için çalışmadaki doz seçimlerine değinilir; her hastanın ürün veya kontrol dozunu seçme yöntemi açıklanır. Dozlamamanın zamanlaması belirtilir ve hastalara verilen talimatlar açıklanır.

Gerekirse körlemenin nasıl bozulacağı dahil olmak üzere körlemeye ilişkin özgül yöntemler ele alınır. Tüm körleme koşulları (örn. test ve kontrolün benzerliğine ilişkin kanıt, laboratuvar ölçümleriyle körlemenin bozulmasını önlemeye yönelik önlemlerin varlığı, vb.) belirtilir. Körleme gereksiz veya olası ise, nedeni belirtilir. Hastaların önceki veya eşzamanlı tedavileri ve nasıl kaydedildikleri açıklanır. Söz konusu tedavinin, sonucu etkileme olasılığı bulunuyorsa, bu durum burada belirtilmelidir. Son olarak, bu durumun ve belgenin uyumluluğunu sağlamaya yönelik önlemlerden bahsedilmelidir.

Etkililik ve Güvenlilik Değişkenleri

Bu bölümde, özgül etkililik ve güvenlilik değişkenleri ve bunların değerlendirilme yöntemi açıklanır. Kılavuzda süreci gösteren bir akış şeması önerisinin de bulunduğu unutulmamalıdır. Böyle bir şema etkililik ve güvenlilik ölçümleri ile ziyaret sayısını gösterir. Hastalara verilen talimatlar da belirtilmelidir.

Sonuçları nitelendirmeye yönelik her türlü tanıma yer verilmeli ve test sonuçlarının standartlaştırılması veya karşılaştırılmasına ilişkin teknikler açıklanmalıdır. Klinik sonuçların araştırmacı dışında biri tarafından değerlendirildiği takdirde, bu görevi kimin yerine getirdiği belirtilmelidir. Kullanılan yöntemler tanımlanmalı ve advers olay verileri ile kullanılan değerlendirme ölçeklerinin ne şekilde elde edildiği açıklanmalıdır.

Etkililik ve güvenlilik değerlendirmelerinin standart dışı olması halinde, seçeneklerin güvenilirliği, doğruluğu ve uygunluğu belgelenmelidir. Çalışmanın ikame sonlanım noktası doğrulanmalıdır.

Etkililiği belirlemeye yönelik primer önlemler ve sonlanım noktaları belirtilmelidir. Birden fazla değişkenin veya bir değişkenin tekrarlı ölçümü halinde, protokolde birincil olanlar tanımlanmalı ve bunların seçilme nedeni açıklanmalıdır. Aksi takdirde, bu durum çalışma raporunda açıklanmalıdır.

İlaç ölçüm konsantrasyonları ve ilaç uygulama saati ile ilgili olarak örnek toplama saatleri ve süreleri belirtilmelidir. Biyolojik örnek, örnek işleme ve ölçüm yöntemleri açıklanmalıdır.

Veri Kalite Güvencesi

Kalite güvence (QA) ve kalite kontrol (QC) sistemleri kısaca açıklanır. Söz konusu sistemler geçerli değilse, bu durum belirtilir. QA yöntemlerinin belgelenmesine ek kısmında yer verilir. Tesiste veya merkezde standart terminolojiyi garanti etmek ve kullanıcı kılavuzları, eğitim ve izlem gibi verilerin doğru ve eksiksiz şekilde toplanması için atılması gereken adımlar açıklanır. Ek bölümünde her türlü yoklama faaliyetinden söz edilir ve yoklama yöntemi açıklanır.

İstatistik Yöntemleri

Protokoldeki istatistik analizler ve sonuçlardan önce yapılan değişiklikler açıklanır. Tedavi edici ürün ve kontrol arasındaki karşılaştırma için planlanan belirli ölçümler belirtilir. Verileri bulunan hastaların analizin dışında tutulmasının planlı nedenleri ve sonuçları ile ayrıca incelenen alt gruplar belirtilir. Çalışma sonuçlarının planlı izlemi de açıklanır.

Planlanan örneklem boyutu ve temeli belirtilir. Örnek boyutunu hesaplamada kullanılan yöntemler açıklanır. Çalışma tedaviler arasındaki bir farklılığa işaret ediyorsa, söz konusu farklılığa ilişkin açıklama sunulur.

Çalışma veya Planlı Analiz Değişiklikleri

Çalışmanın yürütülmesi sırasında yapılan değişiklikler veya çalışma başladıktan sonra gerçekleştirilen planlı analizler açıklanır. Yapılan değişikliğin yapısı, nedeni ve ne şekilde belgelendiği (örn. resmi protokol değişikliği) anlatılır. Söz konusu değişikliğin olası sonuçları ele alınır.

ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALAR

Hasta Düzeni

Rapor metnindeki şekil veya tablolar kullanılarak çalışmaya katılan tüm hastaların açıklaması yapılır. Gönüllülerin çalışmaya nasıl katıldığı ve çalışmanın tamamlama aşamasının ayrıntıları belirtilir. Konuyla ilgiliyse, çalışmaya dahil edilmek üzere taranan hasta sayısı ve çalışmanın dışında tutulma nedenleri belirtilir. Akış şeması hazırlamak oldukça yararlı olacaktır. Ek kısmında, katıldıktan sonra çalışmadan ayrılan tüm hastalar merkeze ve tedavi grubuna göre listelenir.

Protokoldeki Sapmalar

Çalışma protokolden saptıysa, bu durum bu bölümde belirtilir. Çalışmaya dahil etme ve hariç tutma kriterleri ile araştırma yürütme, hasta yönetimi ve değerlendirmesiyle ilgili tüm sapmalar belirtilmelidir. Protokoldeki merkez ve gruplarla ilgili sapmalar özetlenmeli ve sınıflandırılmalıdır (örn. yanlış tedavi gören veya hatalı doz alanlar). Ek kısmına protokolden sapma görülen hastaların listesi de eklenmelidir.

ETKİLİLİK DEĞERLENDİRMESİ

Bu bölümde çalışmada sergilenen etkililiğin şu anki değerlendirmesi yer alır.

Veri Kümelerinin Analizi

Her etkililik analizine dahil edilen hastalar eksiksiz olarak tanımlanır. Çalışma protokolünde yer almaması halinde, dahil etme/hariç tutma kriterlerinin nasıl ve ne zaman geliştirildiği konusu aydınlatılır. Ek kısmında, etkililik analizi dışında tutulan tüm hastaların, ziyaretlerin ve gözlemlerin tablo halinde bir listesi sunulur.

Demografik Özellikler ve Diğer Başlangıç Noktası Özellikleri

Çalışma sırasında ortaya çıkan etkenler dahil olmak üzere, hastaların kritik demografik ve temel özelliklerine ilişkin, tedaviye yanıt etkileyebilecek veriler sunulur. İlgili tüm özellikler açısından tedavi gruplarının karşılaştırılabilirliği ortaya konmalıdır. Örnek ve diğer analiz grupları arasındaki ilişkinin şeması da sunulmalıdır. Demografik değişkenler, hastalık durumları ve diğer etkenler ile bunlarla ilgili değişkenler (örn. alışkanlıklar, beslenme, menstrüasyon) söz konusu kriterler arasında yer alır.

Bu veriler, tablo ve grafiklerde de gösterilebilir. Ayrıca, ek kısmında hasta tarafından uygulanan tüm ilaçların tablo halinde listesi de yer almalıdır.

Tedaviye Uyunc Ölçümleri

Her hastanın tedavi rejimlerine uyunc ölçümleri özet halinde sunulur. Ek kısmına da tablo halinde bir liste eklenir.

Etkililik Sonuçları ve Tablolama

Bu bölümde tedavi gruplarındaki kritik ölçümlerin etkililik yönünden karşılaştırmalarına yer verilir. Bu kritik ölçümler, primer ve sekonder sonlanım noktalarının yanı sıra çalışmanın farmakodinamik sonlanım noktalarıdır. Her hastanın risk-yarar sonuçlarına değinilmelidir. Analiz; tedaviler, ilgili güven aralıkları ve geçerli hipotez testinin sonuçları arasındaki farkın boyutunu gösterir. Analizler sürekli değişkenleri ve depresyon ölçeği puanı ile kan basıncı değerleri gibi kategorik yanıtları da esas alabilir. İstatistik planına dahil edilmemiş yeni kategoriler varsa, bu kategorilerin dayanağının açıklanması gerektiği unutulmamalıdır.

Değişkenler, merkez sayısı ve çalışma boyutudur. Çok merkezli çalışmalarda, merkezlerin her birine ait gösterim ve analizlerin değerlendirmeye dahil edilmesi genel sonuçlara ilişkin net bir tablonun elde edilmesini sağlar. Ayrıca, değerlendirmeyi birden fazla kişinin yapması halinde, ölçümler arasındaki tüm farklılıkların gösterilmesi ve farklı değerlendirmelere sahip hastaların tanımlanması gerekir.

Etkililik ve güvenilirlik sonlanım noktaları birbirinden zor ayırt edildiği için, kritik güvenilirlik ölçümlerinde aşağıdaki ilkeler benimsenmelidir. Bu ilkelerden ilki, ek kısmına dahil edilen ayrıntılı istatistik yöntemleri belgelenmesini içeren istatistik analizidir. İstatistik analizi eşdeğişkenlere ilişkin düzenlemeleri gösterir ve çalışmadan ayrılanların veya eksik verilerin ne şekilde ele alındığını anlatır. Ara analizlerin ve veri izleminin nasıl gerçekleştirildiğinin açıklanması da önemlidir.

Tek bir protokol kapsamındaki çok merkezli çalışmalarda, hasta sayısının söz konusu analizi işe yarar hale getirmek için yeterli olması halinde her merkezin sonucu belirtilmelidir. Birleşik analiz öncelikli olmakla birlikte, merkezler arasındaki sonuçlara ilişkin karşılaştırma da önemlidir. Bu tür bir karşılaştırma varsa, merkezler arasındaki farklı sonuçları ortaya çıkaracaktır. Sonuçların incelenmesi ve izah edilmesi gerekir.

Analiz ayrıca birden fazla primer sonlanım noktası mı yoksa tek bir sonlanım noktasından oluşan birden fazla analiz mi olduğunu ve birden fazla tedavi grubu ya da hasta topluluğu alt grubu olup olmadığını da değerlendirmeye alabilir.

Ayrıca, hasta topluluğu seçiminden doğan farklılıkların (tüm hastalara kıyasla hastaların “etkililik alt grubu” kullanımı) ele alınması sağlanır. Analiz, çalışma tipine bağlı olarak, yaşa ve ırka göre veya aynı sınıftan başka bir ilaç tedavisi alınmış olmasına göre verilen sıra dışı yanıtlar ya da demografi yönünden başlangıç noktasındaki alt grupları da inceleyebilir. Çalışmanın test ilacı/araştırma ürünü ile aktif kontrol/karşılaştırma ürünü arasındaki eşdeğerliliği gösterme amacı gütmesi halinde, analizin iki madde arasındaki karşılaştırma için güven aralığını göstermesi gerekir.

Tedavi grup verilerinin bulunduğu tablo ve grafiklerin yanı sıra, tablolarda bağımsız yanıt verileri ve çalışmayla ilgili diğer bilgiler de yer alabilir. Söz konusu raporun kapsamı çalışmadan çalışmaya farklılık gösterir. Bu raporda yer alacak konular genellikle düzenleyici kurumlara danışılarak belirlenir.

Dozlama, İlaç Konsantrasyonu ve Tedavi Yanıtı Arasındaki İlişki

Doz her hasta için değişiyorsa, her hastanın aldığı dozun yanı sıra tedaviye verdiği yanıt da gösterilmelidir.

İlaç-İlaç ve İlaç-Hastalık Etkileşimleri

Eski veya eşzamanlı hastalıklar dahil olmak üzere tedaviye verilen yanıt ve tedavi edici ürün ile ilgili etkileşimler açıklanmalıdır.

Hasta Bazında Profiller

Yapılması fayda sağlıyorsa, hasta profilleri tablo halindeki listeler (grafik vb.) dışındaki formatlarda da oluşturulabilir. Aynı ayrı yanıtların genel değerlendirmesi analiz açısından kritik önemde ise bu tip bir format yarar sağlayabilir.

Etkililik Sonuçları

Birincil ve ikincil sonlanım noktaları, önceden belirlenen yöntemin yanı sıra seçenек istatistik yöntemleri ve araştırmaya dayalı analiz sonuçları göz önünde bulundurularak etkililik sonuçları özetlenir.

GÜVENLİLİK DEĞERLENDİRMESİ

Güvenlilik değerlendirmesi, üç aşamalı bir süreçtir. Doz, süre ve hasta sayısı incelemesi, destekleyicinin güvenliliği hangi dereceye kadar değerlendirebileceğini belirler.

İkincisi, daha yaygın advers olayların ve laboratuvar testlerindeki değişikliklerin tanımı ve sınıflandırması, bunun ardından da tedavi gruplarının karşılaştırması advers reaksiyonların ve olayların sıklığını etkileyebilecek etkenleri ortaya çıkarır. Son olarak, ciddi ve diğer tip advers olayların tanımı güvenlilik göstergelerini sağlar. Güvenlilik verileri özet tabloları ve grafikler, ayrı ayrı hasta verilerinin ve önemli olayların öyküleyici ifadelerinin listeleri halinde sunulur. Değerlendirme için aşağıda belirtilen alanlar dahil edilmelidir.

Maruziyet Derecesi

Hasta sayısı, maruziyet süresi ve doz mutlaka belirtilmelidir.

Advers Olaylar

Çalışmadaki tüm advers olaylar açıklanmalıdır. Genellikle, bir tabloda her advers olay, her tedavi grubunda söz konusu olayın görüldüğü hasta sayısı ve advers olayın meydana gelme oranı yer alır. Dönemsel tedavilerde, her dönemin sonuçları ayrı ayrı listelenmelidir. Advers olaylar, genellikle vücut sistemine göre gruplandırılır. Advers olaylar şiddet kategorilerine göre ayrılır ve “ilgili” “olasılıkla ilgili” veya “ilgisiz” şeklinde ya da başka bir nedensellik planına göre tanımlanır.

Advers olay analizi, tedavi gruplarının karşılaştırmasını içerir. Ürün ile ilgili görünen, olayın çıkışı ve süresine dair bakış sunan daha yaygın advers olaylara ait bir incelemenin dahil edilmesi faydalı olabilir. Çalışma sonuçları yapılması gereken özgül analizleri işaret edebilir ancak çalışmada az sayıda advers olay yaşanmışsa tedavi ve kontrole ilişkin bir karşılaştırmaya yer verilmesi yeterli olacaktır.

Her hasta için gelişen tüm advers olaylar liste halinde rapora dahil edilmelidir. Bu listelerde genellikle hasta tanımlayıcı; yaş, ırk, cinsiyet; advers olay, süresi, şiddeti ve ürünle ilişkisi; alınan önlem ve sonuç; nedensellik değerlendirmesi; advers olayın başlangıç veya fark edilme tarihi; advers olayın başlangıcının dozlamayla ilişkisi; çalışma tedavisi; advers olay anındaki test ilacı dozu ve olgu rapor formlarındaki yerine ilişkin bilgi bulunur.

Ölümler, Diğer Ciddi Advers Olaylar ve Diğer Anlamlı Advers Olaylar

Aşağıdaki olayların her birine ait listeler sunulmalıdır: ölümler, diğer Ciddi Advers Olaylar ve diğer Anlamlı Advers Olaylar.

Her olayın kısa öyküsü, rapor metnine veya kaynaklar ve ek kısmından hemen önce, raporun sonundaki tablolar, listeler ve grafikler için ayrılmış bölüme dahil edilebilir. Olayların öneminin tedavi edici ilaç açısından değerlendirilmesi için her olayın üzerinde durulması gerekir.

Klinik Laboratuvar Değerlendirmesi

Hasta temelinde Bireysel laboratuvar Ölçümleri listesinin yanı sıra Anormal Laboratuvar Değerleri listesi de ek kısmına dahil edilir. Bireysel laboratuvar ölçümleri hasta, zaman, yaşı, cinsiyet, ırk, kilo, doz ve laboratuvar testlerinin tanımlayıcılarıdır. Laboratuvar aralıkları genellikle aşığıdaki analizleri kapsar: zaman içindeki değerler, tek tek hasta değişiklikleri ve klinik açıdan anlamlı kişıye özel anormallikler.

Yaşamsal Belirtiler, Fiziksel Bulgular ve Güvenlilikle İlgili Diğer Gözlemler

Diğer laboratuvar değişkenleri için hazırlanan analize benzer şekilde, yaşamsal belirtilere, diğer fiziksel bulgulara ve güvenlilikle ilgili diğer gözlemlere ilişkin bir analiz sunulur.

Güvenlilik ile İlgili Sonuçlar

Bu bölümde, genel güvenlilik değerlendirmesi özetlenir. Doz veya eşzamanlı ilaç tedavisi değişikliğine, ciddi advers olaylara, hastanın çalışmadan çekilmesine ve ölüme neden olan olaylara özellikle dikkat çekilmelidir. Ürünün olası kullanımı için güvenlilik ile ilgili sonuç açıklanmalıdır.

TARTIŞMA VE GENEL SONUÇLAR

Raporun bu son kısmında çalışma sonuçları güvenlilik ve etkililik, risk-yarar yönlerinden özetlenir ve ele alınır. Yeni veya öngörülmeyen bulguların aydınlatılması ve tartışılması önemlidir. Elde edilen sonuçlar, önceden derlenen veriler ve gelecek çalışma sonuçları açısından tartışılmalıdır.

TABLolar, ŞEKİLLER, GRAFİKLER

Daha önce belirtildiği üzere, bu bölüm ayrıntılı veri tablolarının ve listelerin yer aldığı ayrı bir bölümdür. Bunların metin halinde belirtilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

Kaynaklar bölümü, çalışma değerlendirmesiyle ilgili literatür makalelerinin bir listesinin sunulduğu bölümdür. Önemli yayınların kopyaları ek kısmına dahil edilmelidir. Seçilen stil 1979 tarihli Vancouver Bildirisindeki “Biyomedikal Dergilere Gönderilen Metinlere İlişkin Düzen Gereklilikleri” veya “Kimyasal Özet” ile ilgili sisteme uygun olmalıdır.

EKLER

Bu bölüm, çalışma raporunu destekleyen tüm eklerin bir listesiyle başlamalıdır. Düzenleyici kuruma bağlı olarak tüm eklerin dahil edilmesi gerekemeyebilir ancak bu ekler talep halinde sunulmak üzere hazır bulundurulmalıdır. Eklerle; protokol ve değişiklikler, örnek olgu raporu formları; IEC veya IRB listesi; araştırmacıların ve diğer önemli katılımcıların listesi, ilgili açıklamalar ve kimlik bilgileri, araştırma sorumlusunun veya koordine eden araştırmacının ya da destekleyicinin tıbbi görevlisinin imzaları, tedavi edici ürünü alan hastaların listesi, randomizasyon planı; denetleme belgeleri; istatistik yöntemlerinin belgelenmesi, laboratuvar standardizasyon yöntemleri, çalışma ve çalışmada atıfta bulunulan konular ile ilgili yayınlar gibi çalışma bilgileri dahil olmakla birlikte, ekler bunlarla sınırlı değildir. Diğer eklerde hasta verilerine ait listeler, gerçek olgu raporu formları ve ayrı ayrı hasta veri listeleri bulunur.

TASLAKIN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Taslak tamamlandığında, editörlere gönderilmeden önce tamamı gözden geçirilmelidir. Resmi inceleme öncesinde yapılacak düzeltmeler, raporun nihai onaya gitmesi ve

yayımlanmasından önce zaman kazandıracaktır. Yardımcı yazarlara, bir diğeri yapmış olduğu değişiklikler incelettirilebilir. İlk olarak raporun amacının genel olarak anlaşılır olup olmadığı belirlenmelidir. Raporun amacı yeterince desteklenmemiş mi? Dil yalın ve akıcı mı? Noktalama işaretleri okunabilirliği ve tutarlılığı destekliyor mu?

Son olarak, belgenin tamamı değerlendirilmelidir. Rapordaki bağlantılarda eksiklik var mı? Her şey olması gerektiği yerde mi? Başlıkların ve alt başlıkların yazı biçimi ve boyutu doğru mu? Tablolar ve grafikler düzgün görünüyor mu? Sayfalardaki bilgiler İçindekiler bölümünde belirtilenlerle örtüşüyor mu? Boşluklar tutarlı mı? Sayfalama doğru mu?

Rapor bu ilk incelemeden geçtikten sonra, resmi incelemeye hazır demektir. En doğru resmi inceleme editörlerin belgeyi uzmanlık alanlarına göre (teslim edilebilir bilgiler için ruhsatlandırma uzman, bilimsel doğruluk için tıbbi personel ve patent hususları için hukuk uzmanı gibi) okumalarını kapsar. Bu aşamadaki geri bildirimler gerekli değişiklikleri ortaya çıkarabilir.

İnceleme döngüsünü iki ile sınırlamak en iyisidir. Birinci incelemede önemli değişiklikler yakalanmalıdır. Gözden geçirilen taslak neredeyse tamamlanmış olmalıdır. İkinci incelemeden sonra halen sorunlu noktalar varsa, bu sorunları çözmeye yönelik bir toplantı yapılması gerekir. İnceleme sona erdikten ve her türlü düzenleme yapıldıktan sonra, belge imzalanabilir ve hedeflenen kitleye yani düzenleyici kurumlara gönderilebilir.

KAYNAK

International Conference on Harmonisation. Guideline for Industry: Structure and Content of Clinical Study Reports, ICH E3. July 1996.

18

Sağlık Hizmetlerinde Sosyoekonomik Unsurlar

M Sam Salek and Brian B Godman*

Medicines Research Unit, University of Wales, BK ve

**Upjohn Ltd, Crawley, West Sussex, BK*

GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde sağlık harcamaları, gayri safi yurtiçi hasılanın (GSYH) %6-13'üne denk gelmektedir.¹ Avrupa'daki devlet yönetimleri, toplam sağlık harcamalarının %80-90'ından sorumludur.² Bütçe, Birleşik Krallık'ta olduğu gibi doğrudan vergi yoluyla ya da Almanya ve Fransa'da olduğu gibi zorunlu sigorta yoluyla ayrılmaktadır.^{3,4} Günümüz ekonomisinde vergilerin ve devlet harcamalarının düşürülmesi talep edildiğinden,² gelecekte sağlık hizmetlerine ayrılacak bütçenin önemli derecede artış göstermesi olası değildir. Bununla birlikte erişim konusundaki gelişmeler, yaşlı nüfusun oranındaki artış, farmasötik yenilikler ve yüksek teknoloji ürünü ilaçlar, sağlık masraflarını perakende fiyat endeksinin çok ötesinde bir düzeyde, enflasyon oranında artırmaktadır.¹ Bu durum, nüfusun devletten istediği nitelikte ve nicelikte sağlık hizmeti ile bu tür bir finansmanı sağlayabilme kapasitesi arasında gittikçe artan bir uçurum oluşmasına neden olmaktadır.⁵ Bunun kaçınılmaz sonucu, sınırlayıcı bir tür düzenleme olacaktır.

Sınırlayıcı düzenleme kavramı, doktorlardan ziyade halk için şaşırtıcıdır.⁶ Hatta bu sınırlayıcı düzenlemeler bir süredir devam etmektedir. Örneğin ölümcül hastalığı olan kişilerin tedavisine, yalnızca bu kişiler için daha insani olduğundan değil, aksi halde kaynaklar ziyan edilmiş olacağından devam edilmemektedir. Belirli bir yaşın üzerindeki hastalar yoğun bakıma kabul edilmemekte, diyabet hastalarının diyaliz tedavisine alınmasına izin verilmemektedir. Bekleme listeleri de sağlık hizmetlerindeki sınırlayıcı düzenlemelerin farklı bir formudur.

AVRUPA'NIN BAKIŞ AÇISINA GÖRE "PARANIN KARŞILIGININ" ARANMASI

Müdahalenin olası olduğu sağlık hizmetlerinde, tüm gereksinimlerin karşılanabilmesi için asla yeterli kaynak olmayacağı düşünüldüğünde, halkın sağlık hizmetlerinin niteliği ve niceliği konusundaki beklentileriyle devletin bunu karşılayabilme kapasitesi arasındaki uçurumun kapatılması için ne gibi önlemler alınabilir? Sağlık hizmetleri, ne oranda sınırlı düzenlemeye tabi tutulabilir?

Öncelikle, sağlık hizmetleri alanındaki herkesin kaynakların olası olduğunca verimli ve etkili bir şekilde kullanıldığından emin olması gerekmektedir.² Bu durumda verimlilik sağlık hizmetleri programlarının, tedavilerin ve yöntemlerin yalnızca yararları açısından değil, maliyetleri açısından da karşılaştırılması gerektiği anlamına gelmektedir. Yani başka programlara, tedavilere ya da yöntemlere yatırım yapmayarak yararın kaybedilmesi önlenmelidir. Fırsat maliyeti kavramı bunu ifade etmektedir. Bir kaynağın maliyeti, en iyi seçenek kullanımda sunacağı yararlarla eşit olmalıdır. Kaynakların verimli bir şekilde kullanılması sayesinde, mevcut bütçelerden en yüksek sağlık kazancı elde edilebilir.

Ceviri Editörünün Notu: Bu konuda "cost- minimisation = maliyet-minimizasyon" "cost-effectiveness = maliyet-etkililik" "cost-utility = maliyet – yararlılık" ve "cost-benefit = maliyet-kazanç" olarak ele alınmıştır.

Sağlık kazanımlarının en üst düzeye çıkarılması ve sınırlı kaynaklar nedeniyle belirli hastalık alanlarının kapsam dışında kalması yoluyla fırsat maliyetlerinin en aza indirilebilmesi için önceliklerin belirlenmesi gerekmektedir.⁸ Bunun için belirli hastalıkların önlenmesi ya da tedavi edilmesinde en uygun "paranın değeri" yaklaşımının araştırılması gerekmektedir.

Birleşik Krallık'ta belirli durumlar için yapılacak çalışmaların miktarına yönelik kararı, toplum adına satın alma makamları vermektedir. Bunun için epidemiyolojinin kullanılması ve gereksinim değerlendirilmesi yapılması gerekmektedir. Bu durumda gereksinim, "mevcut bakımın etkinliği ve uygunluğuna göre sağlık hizmetlerinden yarar sağlama kapasitesi" olarak tanımlanmaktadır. Buradan elde edilen sonuçlar, belirli sağlık hizmeti programlarının maliyetleriyle bir araya getirilerek öncelikler belirlenmektedir.^{1,3,4,8-14} Ardından hizmet sağlayıcı birimler, hastaların bakıma erişimini klinik protokollere, karma olgu analizlerine, hastalık aşamalandırma ve sonuç çalışmalarına göre sistematik bir şekilde kontrol etmektedir.¹⁰ Bir hizmet sağlayıcı birim, üzerinde anlaşmaya varılan bakım standardını belirli bir maliyete sağlama konusunda ne kadar etkili olursa, bu birimle anlaşma yapılması olasılığı da o kadar artacaktır.^{15,16}

Bu satın alıcı/sağlayıcı ayrımı, yakın zamanda gerçekleştirilen NHS reformlarının temel yapı taşlarından biri olmuştur. Elbette bu reformlar, sağlık hizmeti bütçelerinde "paranın değeri" olması gerektiğinden, bu yaklaşımı temel hedeflerinden biri olarak benimsemiştir.^{15,16} Diğer önlemler arasında aile hekimi finansman sistemi, aile hekimleri için belirleyici reçeteleme oranları (IPA), formüllerin genel uygulamaya dahil edilmesi, PATC (Reçeteleme Analizi ve Maliyet) verilerinin daha yoğun bir şekilde kullanılması ve tıbbi yoklama uygulamasının başlatılması bulunmaktadır. Tıbbi yoklama "tanı ve tedavi için kullanılan yöntemler, kaynakların kullanımı ve hasta için elde edilen sonuçlar dahil olmak üzere tıbbi bakım kalitesinin kritik açıdan analizi" olarak tanımlanmaktadır.¹⁷

Avrupa ülkelerinde politikaları belirleyen merciler de karşılaştırmalı ilkelere ilgi göstermeye başlamıştır.^{3,4} Birleşik Krallık gibi Hollanda da gelişmelerin liderliğini yapmış, Almanya ve diğer Avrupa ülkeleri onların yolundan gitmiştir. Örneğin Fransa'daki makamlar, doktor ve hastaların reçeteleme ve tüketim alışkanlıklarını makul bir hale getirecek tıbbi uygulama temelli bir sistemi yeni yeni geliştirmektedir.¹⁸

Öte yandan Hollanda'da 1988 Dekker raporu, sigorta hizmeti sağlayıcıları ve tedarikçiler arasında bir rekabete neden olmuştur. Hastalar sigorta hizmeti sağlayıcıları arasında seçim yapmakta, sigorta hizmeti sağlayıcıları da tedarikçilerle sözleşmeli olarak çalışmaktadır.

Hollanda'daki değişiklikler kademeli olarak gerçekleşirken, Birleşik Krallık'taki reformlar çok belirsiz bir şekilde ilerlemektedir.^{3,4} Bu noktada, Birleşik Krallık'taki denemenin başarılı olup olmayacağı merak uyandırmaktadır. Umut veren gelişmelerin yanı sıra, tedarik alanındaki reformların yetersiz finansmanı ne derece telafi edebileceği konusunda endişeler de bulunmaktadır.^{3,4} Bu durumda satın alıcılar, klinisyenler ve yöneticilerin sınırlayıcı düzenleme sonuçlarını halkla ve siyasetçilerle daha net bir şekilde paylaşması gerekeceğinden, finansman ve hizmetler konusundaki kararlar çok daha aleni ve zorluklara açık olacaktır.¹⁰ Bu durum zamanla tüm Avrupa ülkelerinde de oluşacaktır.

Sağlık hizmetleri bütçeleri üzerindeki baskı düşünüldüğünde, ilerleyen dönemlerde çeşitli zorluklar doğacaktır. Belki de en önemli konu, masrafları kısma² çalışmaları sırasında verimin kaybedilmesine engel olunmasıdır çünkü masrafların büyümesi, zarar veren bir gelişme olacaktır. Avrupa'da ilaç harcamalarını kontrol altına almak için kullanılan yöntemler, bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Maliyeti kısma amacıyla her ürün için farklı bir fiyat kontrol uygulaması bulunan Avrupa ülkelerinde ilaç maliyetleri, fiyatların daha serbest olduğu ülkelere kıyasla çok daha hızlı bir artış göstermiştir. Fiyatların serbest olduğu ülkelere maliyet, doktorları geleneksel reçeteleme özgürlüklerini "ekonomik şekilde reçeteleme özgürlüğü" uygulamasına göre belirlemeye ikna etme, gerektiğinde mecbur kılma yoluyla kontrol edilmektedir.¹⁹ Bir alanı (örneğin ilaçlar) tanı ve tedavi yöntemleri gibi başka bir alandan ayırarak hedef almak haksız rekabet yarattığından, bu sistem belirli bir kaynaktan elde edilen sağlık kazancını en üst düzeye çıkarma konusunda başarısız olacaktır.²⁰

Öte yandan, Birleşik Krallık'ta tedarik alanında uygulanan ve reçeteleme yapan kişilerin bütçesini belirlemeyi, bilgi oranını artırmayı ve hastalarla daha yakın bir işbirliği kurmayı amaçlayan maliyet kontrol politikaları, tüm Avrupa Topluluğu ülkelerinin uygulamak isteyeceği bir model olabilir.²¹ İyi düzenlenmiş bir rekabetle tüm kaynakların verimli bir şekilde kullanılmasının teşvik edilmesi, her ürün için ayrı ve katı fiyat kontrolünün uygulandığı ülkelerde fiyat mekanizmalarının rahatlatılmasıyla oluşabilecek karşı tepki korkusunu azaltmakta, ayrıca mevcut kaynaklardan en üst düzeyde sağlık kazancı elde edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu tür politikalar uygun yenilikleri teşvik edecek, hastalar için en faydalı olacak yeni ilaçların geliştirilmesinde "güvenli oynama" mentalitesini ortadan kaldıracaktır.²²

HASTALIKLAR VE TEDAVİLER ALANINDA SOSYOEKONOMİ Ekonomik Değerlendirme

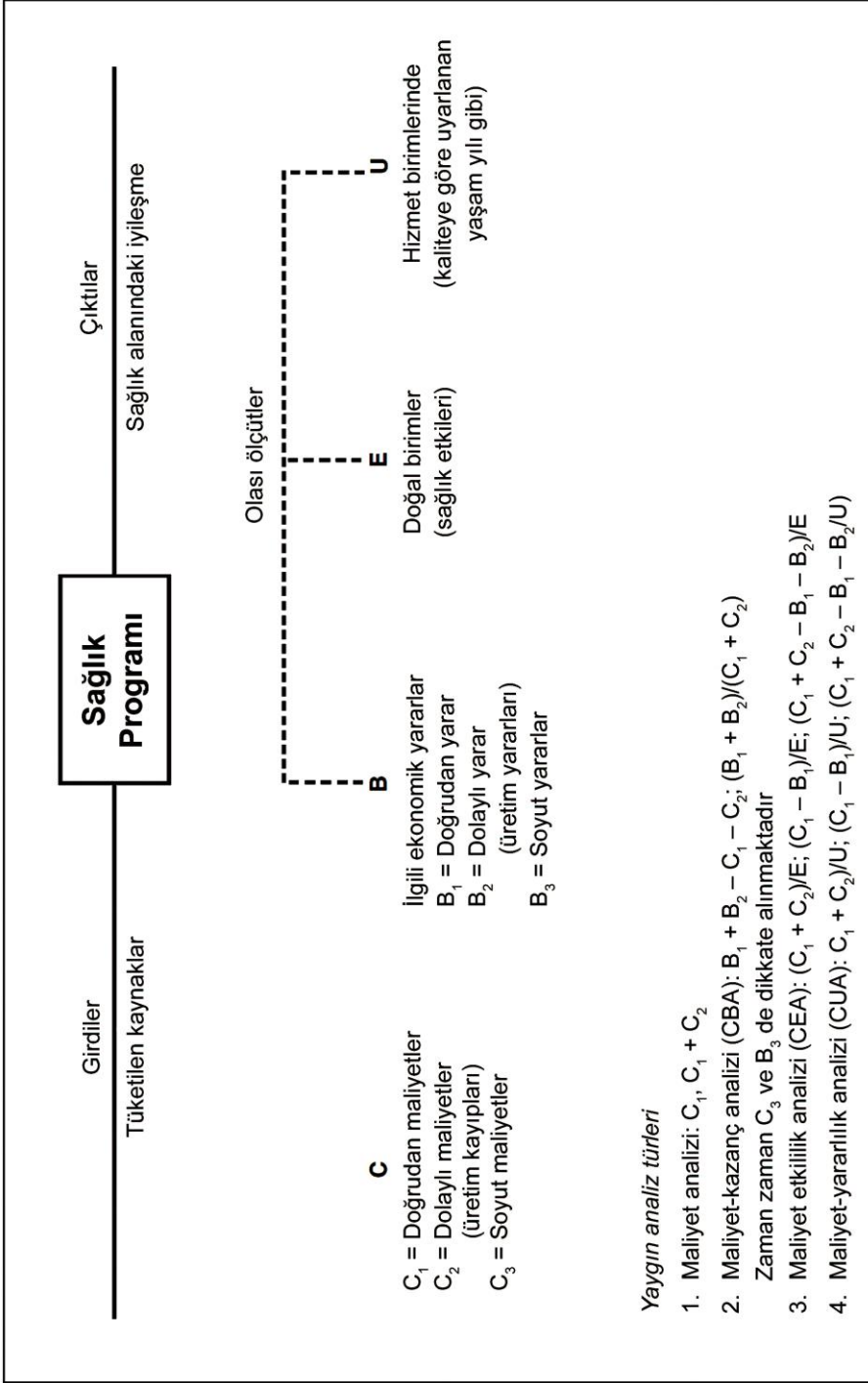
Sağlık programlarının ilgili maliyetlerini ve sonuçlarını karşılaştırmaya yarayan pek çok ekonomik değerlendirme yöntemi (maliyet minimizasyon analizi, maliyet etkililik analizi, maliyet-yararlılık analizi ve maliyet – kazanç analizi)¹¹ bulunmaktadır.

Tüm yöntemlerde belirli girdi kombinasyonları, belirli çıktı kombinasyonlarıyla (Şekil 1)²² karşılaştırılmaktadır. Kullanılan yaklaşım, tamamen çıktı verilerinin nasıl kullanılacağına göre belirlenmektedir. Girdiler arasında ilgili sağlık programına doğrudan sağlanan gerçek kaynakları gösteren "bakım sunmanın doğrudan maliyeti" (C1) ve çalışmayan bireylerden kaynaklanan dolaylı maliyet (üretim kaybı nedeniyle) bulunmaktadır. Ayrıca sonuçta ortaya çıkan ağrı ya da endişe gibi soyut maliyetler de girdilere eklenebilir. Ancak bunların maliyetinin belirlenmesi son derece zordur. Çalışan süreleri, tıbbi malzemeler, ilaçlar, otel maliyetleri, ısıtma ve ışıklandırma, sermaye donatımı gibi doğrudan maliyetler faaliyet düzeyine göre ve faaliyet düzeni ne olursa olsun gerçekleşen sabit masraflara göre değişen değişken masraflara ayrılabilir.¹¹⁻¹⁴

Çıktılar çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Bunlar arasında varolan tedavi seçeneklerinin kan basıncı, kan kolesterol değerleri, kasma epizodu sayısı, şişmiş artrit eklem sayısı, kazanılan yıl sayısı gibi unsurları nasıl etkilediği (doğal etki birimi) farklı programların kaliteye göre ayarlanan yaşam yılı üzerindeki etkisini belirleyecek ölçütlerin oluşturulması ve kullanılması bulunmaktadır. Sonuç olarak, farklı sağlık hizmeti programlarından elde edilen tüm doğrudan, dolaylı ve soyut yararları parasal bir değer belirlenmektedir.

Bütçeler üzerindeki sürekli kısıtlamalar ve sağlık alanındaki alıcılar ve tedarikçilerin gittikçe artan bir şekilde "paranın değerini" aramaya başlaması nedeniyle, ilaç sektörü ve diğer sektörler etkin bir şekilde ekonomik değerlendirme yaptırmakta ve yapılmasını teşvik etmektedir. İnternet üzerinde "ilaç" ve "ekonomi" terimlerinin bir arada geçtiği makaleler aratıldığında, 1990 yılında 687 makalenin yayınlandığı görülmektedir. Bu rakam, 1966 yılında yazılan 68 makaleye kıyasla çok büyük bir artışı temsil etmektedir.²³ Örneğin Birleşik Krallık'ta çeşitli ilaç şirketleri ekonomik değerlendirme yapmaya başlatmıştır. Yakın zamanda gerçekleştirilen NHS reformları nedeniyle bu rakamın daha da artması beklenmektedir.^{25,26}

Makaleler arasında NSAİİ ilişkili ülser profilaksisinde mizoprostol^{27,28} ve periferik intravenöz infüzyonda başarısızlığı azaltmak için transdermal gliseril trinitrat yamalarının^{29,30} kullanılması bulunmaktadır. Diğer örnekler arasında duodenal ülser reküransını önlemek için H2 antagonistlerinin kullanılması,³¹ seftazidim ve gentamisin kombinasyonları,³² hiperkolesterolemi tedavisinde simvastatin kullanımı,³³ kriptokokal enfeksiyonların tedavisinde flukonazol ve amfoterisin B kullanımı,³⁴ doğum indüksiyonunda prostaglandin E2 (PGE2)^{35,36} ve hormon replasman tedavisi bulunmaktadır.³⁷ On bir Avrupa ülkesinde 60'ın üzerinde ekonomik değerlendirme yayınlanmıştır.³³ Backhouse ve arkadaşları, kısa süre önce belirli sağlık hizmetleri programlarındaki çalışmaların sonuç raporlarından metodolojik konulara ve politika hususlarına kadar pek çok konuyu kapsayan tüm ekonomik değerlendirmelerin olduğu bir bibliyografi yayınlamıştır.³⁸



Şekil 1: Ekonomik değerlendirme bileşenleri. (İlaçların Geliştirilmesinde Ekonomik Değerlendirme, Sağlık Ekonomisi Ofisi, 1988 verilerinden oluşturulmuştur.)

Özgül Ekonomik Değerlendirmeler

Maliyet analizi ve hastalık maliyeti çalışmaları

Yalnızca maliyeti dikkate alan çalışma "maliyet analizi" olarak adlandırılmaktadır. Bu tür analizlere örnek olarak 1981 yılında Lowson ve arkadaşlarının süregen bronşit ve süregen hipoksemi hastalarına evde oksijen tedavisi sağlayan üç farklı yöntemi karşılaştırdığı çalışma örnek gösterilebilir.³⁹ Lowson ve arkadaşları, evlere küçük silindirelerin verilmesinin en pahalı ve en az uygun yöntem olduğunu göstermiştir. Ancak o dönemde, Aile Hekimleri Komitesinin ücretini ödediği tek yöntem de bu yöntemdir.

Kısa süre önce O'Brien ve arkadaşları, bu karşılaştırmalı maliyet yöntemini kullanarak uzun dönem infüzyon tedavisi gereken hastalarda GTN deri yama yönteminin ne zaman kaynak tasarrufu oluşturmaya başlayacağını hesaplamıştır.³⁰ Bunun öncesinde Khawaja ve arkadaşları, ortanca infüzyon sağkalım süresi kontrol grubunda 74 saat iken GTN deri yaması kullanan hastalarda 127 saate yükseldiğini göstermiştir.²⁹ Art arda gelen başarısızlıkları gösteren klinik veriler olmadığından yazarlar, ardışık yeniden infüzyon oranlarını öngörmek için Markov modelini temel alan bir modelleme tekniği kullanmış ve uzun dönem ($t > 50$ saat) infüzyon gereken hastalarda deri yaması kullanımının kaynak tasarrufu sağlama olasılığının yüksek olduğunu göstermiştir. İnfüzyonun 96 saat uygulanmasının gerekli olduğu varsayıldığında, deri yaması kullanılarak her 1000 infüzyonda elde edilen tasarruf 1940 sterlin olacaktır. Ancak 1007 sterlin tutarında tasarruf çalışın süresinden tasarruf olacağından ve bu durum, çalışanların başka verimli işlevlerle kullanılması ile atanmasıyla sağlanacağından, bu "tasarrufların" tümü gerçekleştirilememiştir.

Bu tür çalışmaların sınırlamalarından biri, ilgili yaklaşımlarda doğrudan hasta yararına yani verilen örneklerde flebit ve yeniden infüzyona bağlı ağrı ve rahatsızlığın azalmasına sıfır değer vermeleridir. Bunun için daha karmaşık analiz yöntemleri gerekmektedir.

Maliyet analizi tekniklerinin kullanıldığı diğer hastalık alanları arasında, aynı kardeş vericiden böbrek naklinde nakil sonrasındaki ilk yılda nakledilen organın reddedilmesini engellemek için insan lökosit antijeni (HLA) alıcılarını tedavi etmekte kullanılan iki immunosupresif ilaç rejiminin⁴⁰ ve duodenal ülser nüksünü önlemek için ranitidin ve simetidin kullanımının³¹ ekonomik değerlendirmesidir. İkinci örnekte, iki H2 antagonistinde ülser yineleme oranlarındaki farklılıkların karşılaştırıldığı yayınların meta analizyle hasta başına beklenen yıllık tedavi maliyetini öngören bir maliyet modeli oluşturulmuştur. Bir yıl için toplam beklenen maliyetlerin hesaplanması için ardışık yinelenmelerin olasılık ağacının oluşturulması ve ilgili maliyetlerin belirlenmesi amacıyla yayımlanan diğer çalışmalardaki veriler bir araya getirilmiştir. Temel durumda ranitidin için maliyet hasta başına 214,01 sterlinken simetidin için 194,01 sterlin olmuştur. Jenerik simetidin kullanıldığında, simetidin için toplam beklenen maliyet 183,01 sterline düşmektedir.⁴¹

Ancak bu modelde, sık nüks gerçekleşen hastalar için üçlü tedavi ya da omperazol kullanımı dikkate alınmamıştır. Bu analizde de ranitidin kullanımında ülser nüksünden kaynaklanan ağrı ve rahatsızlık riskinin azalması gibi doğrudan hasta yararına herhangi bir maliyet aranmamıştır. Bu durum, beklenen maliyetlerle karşılaştırılarak değerlendirilmesi ve denkleştirilmesi için karar mercilerine bırakılmıştır.

Bu tür ekonomik analizler, "pazarlama öncesinde" belirli tedavilerin hangi fiyat aralığında "paranın değerini" karşılayacağını belirlemek için de kullanılmaktadır. Bu tür bir yaklaşım Buxton ve O'Brien tarafından sisplatin içeren kanser kemoterapi rejimlerinde bulantı ve kusma insidanslarını azaltmak için odansetron ya da metoklopramid kullanımının ekonomik sonuçlarını değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır.⁴² Analizler, koruyucu olarak odansetron verilen hastaların %75'inde (57/76) ve metoklopramid ile tedavi edilen hastaların %42'sinde (32/76) kusmanın tamamen ya da neredeyse tamamen kontrol altına alındığını gösteren araştırma sonuçları temel alınarak gerçekleştirilmiştir.⁴² Kusma ve yönetimi ile kusma kontrolünün insidans verilerindeki her türlü yan etkinin tedavisine yönelik çeşitli maliyet öngörülerini bir araya getiren yazarlar, her grupta beklenen kusma tedavisi/hasta maliyetini belirlemek için bir olasılık ağacı oluşturmuştur. Basit bir maliyet

analizi tekniği kullanılarak, metoklopramide kıyasla odansetronun maliyetleri 2,3 kat fazla azalttığı belirlenmiştir.

Ancak karar mercileri açısından bu tür bir analiz, belirli bir kaynak kullanılmasında, örneğin metoklopramidin dört katı fiyatla odansetron kullanıldığında, odansetron kullanan hastalarda metoklopramide kıyasla daha fazla hastada kusma olayı yaşanmayacağına yönelik bir bilgi vermemektedir. Bu bilginin elde edilebilmesi için her iki tedavinin toplam masraflarının etkililik birimine bölünmesiyle bir maliyet etkililik analizi yapılması gerekmektedir. Bu örnekte, maliyet açısından en etkili yaklaşımın belirlenebilmesi için kullanılacak etkililik birimi, anlamlı oranda kusma yaşamayan hasta sayısıdır (odansetron ile 57, metoklopramid ile 32).

Bu örnekte de maliyet analizi yöntemi, kötü bir kusma epizodunun hastanın tedavi dizisini tamamlama isteğini azaltma üzerinde ne derecede etkili olduğunu ya da kusma olayı yaşamama tercihini dikkate almamaktadır. Klinik kaynak yönetim modeli ve Barber modeli, belirli bir bütçede en uygun yaklaşım belirlenirken bunların da dikkate alınmasını sağlamaktadır. Bu durum, kemoterapi rejiminde kusma olayı yaşama riski olan hastalarda odansetronun seçici olarak kullanılması anlamına gelebilmektedir.

Ele alınması gereken maliyet analiz yöntemlerinden biri de hastalık maliyeti çalışmasıdır. Bu tür bir çalışmada, bir hastalıkla ilgili tüm doğrudan ve bazen de dolaylı maliyetler hesaplanmaktadır.²³ Son birkaç yılda Birleşik Krallık'ta gerçekleştirilen bu tür çalışmaların örnekleri **Tablo 1**'de gösterilmektedir. Bu çalışmalar bir hastalığın belirli bir yıldaki toplam maliyetini öngören prevalans yaklaşımıyla ya da belirli bir yılda tanısı konan olguların yaşam boyu maliyetini öngören insidans yaklaşımıyla gerçekleştirilebilmektedir.

Tablo 1: Birleşik Krallık hastalık maliyeti çalışmaları.

Hastalık alanı	Yıl	Hastalık yükü	Maliyet hesaplama yöntemi (bilindiği durumlarda)
Diyabet (ve komplikasyonları) ^a	1989	1 milyar sterlin/yıl	Komplikasyonların hastaneye yatışla tedavisi ağırlıklı
Artrit ^b	1989	495 milyon sterlin/yıl	Yalnızca doğrudan maliyet
Koroner kalp hastalığı ^c	1987	487 milyon sterlin/yıl	Yalnızca doğrudan maliyet
Migren ^d	1992	611-741 milyon sterlin/yıl	Yalnızca dolaylı maliyet
İnatçı jinekolojik ağrı ^e	1992	158,4 milyon sterlin/yıl	Yalnızca doğrudan maliyet
Serebrovasküler hastalık ^f	1984/5	331,2 milyon sterlin/yıl	Yalnızca doğrudan maliyet
Depresyon ^g	1993	420 milyon sterlin/yıl 3,5 milyar sterlin/yıl	Yalnızca doğrudan maliyet Dolaylı ve doğrudan maliyetler
Süregen şizofreni ^h	1990	310 milyon sterlin /yıl	Yalnızca doğrudan maliyet
Selim prostat hiperplazisi ⁱ	1990	62,4-90,5 milyon sterlin/yıl	Doğrudan ve dolaylı maliyetler

a) Leese, B. (1991). *The cost of diabetes and its complications: A review*. Centre for Health Economics discussion paper No. 94, 1-33.

b) Wyles, M. (1992). *Arthritis*. OHE publication.

c) Chaplin. (1991). Time to tackle cholesterol. *Prescriber*, 5 May, 22-27.

d) Cull, R., Wells, N. and Miocevic, M. (1992). The economic cost of migraine. *Br. J. Med. Econ.*, 2, 103-115.

e) Davies, L., Ganger, K., Drummond, M. et al. (1992). The economic burden of intractable gynaecological pain. *J. Obs. & Gyn.*, 12, S54-S56.

f) Drummond, M. and Ward, G. (1986). In *The financial burden of stroke and the economic evaluation of treatment alternatives*. Clifford Rose, F. (ed.). RSM International Congress and Symposium Series No. 99, 147-162.

g) Kind, P. and Sorensen J. (1993). The cost of depression. *Int. Clin. Psychopharmacology*, 7, 191-195.

h) Davies, L. and Drummond, M. (1993). Assessment of costs and benefits of drug therapy for treatment resistant schizophrenia in the UK. *Br. J. Psychiatry*, 162, 38-42.

i) Drummond, M., McGuire, A., Black, N. et al. (1993). Economic burden of treated benign prostatic hyperplasia in the UK. *Br. J. Urology*.

İnsidans yaklaşımı, yeni girişimlerin değerlendirilmesinde kullanılacak geçerli yönetim, örn: "hiçbir şey yapmama" kolu gibi temel verileri sağladığından daha yararlıdır.⁴³⁻⁴⁶

Hastalık maliyeti analizleri, belirli hastalıkların tedavisi için ek kaynak ayrılması gerekirken gerekmediği konusunda karar mercilerine bilgi sağlamadığından, bu çalışmaların değerine yönelik tartışmalar bulunmaktadır. " Gereksinim değerlendirmesi" konusunda daha önce de bahsedildiği üzere, bu durum tedavi seçeneklerinin varlığına, bunların maliyetine ve etkililiğine bağlı olmalıdır. Çalışmaya verilen kısa süreli aralar, başkaları tarafından ya da kişi işe geri döndüğünde telafi edilebileceğinden, analize dolaylı maliyetlerin eklenmesi gerekirken gerekmediğine yönelik endişeler de bulunmaktadır. Kişilerin uzun süre işten uzak kalacağı durumlarda, işsizlik havuzundan biri görevlendirilerek topluma maliyeti düşük tutulabilir.⁴³⁻⁴⁶

Bu durumun aşılabilmesi için doğrudan ve dolaylı maliyetlerin ayrı ayrı bildirilmesi, ayrıca toplam doğrudan maliyet unsurlarının da maddelere ayrılması gerekmektedir. Davies ve Drummond, süregen şizofreni üzerine yaptıkları çalışmalarında yıllık toplam doğrudan maliyetlerin yalnızca %3'ünün ilaç tedavisine ayrıldığını, maliyetin büyük bir çoğunluğunun kurum bakımına harcılandığını göstermiştir.⁴⁷ Bu nedenle, topluma yönelik bakım hizmetlerini geliştirmeye yönelik politikalar daha pahalı farmasötik ajanları gerektirse dahi maliyet etkili olabilmektedir.⁴³⁻⁴⁶

Hastalık maliyeti çalışması gerçekleştirmenin de bunları inceleyen kurumlar açısından kaynaklar üzerinde etkileri bulunmaktadır. Şirketlerin bu çalışmaların sınırlamalarının farkında olması, aynı zamanda yeni tedavi edici yaklaşımların maliyet ve yararlarını değerlendirirken ilgili çalışmaların hangi alanlarda temel verileri sağlamak açısından yararlı olacağını bilmesi gerekmektedir.

Daha önce bahsedildiği üzere, sağlık hizmeti programlarının maliyetini ve sonuçlarını ölçen dört analiz yöntemi^{11-14,47,48} bulunmaktadır. Bu yöntemlerin özellikleri **Tablo 2**'de özetlenmektedir.

Maliyet konusunda tam maliyet yerine marjinal maliyetle çalışmak tercih edilmektedir, çünkü marjinal maliyet, belirli bir girişimin ekonomik sonuçları konusunda sağlık mesleği mensuplarına ve politika oluşturan kişilere daha net bir tablo vermektedir.¹¹⁻¹⁴ Bununla birlikte, bu yöntem her zaman uygulanabilir değildir.

Maliyet minimizasyon analizi

Maliyet minimizasyon analizinin gerçekleştirilebilmesi için ele alınan seçenek tedaviler arasında istatistiksel olarak fark olmaması ya da farkın önemli olmaması gerekmektedir.^{11-14,47,48} Uygulamada, ele alınan farklı yaklaşımların sonuçlarının aynı olduğu ortaya konulduğunda maliyet analizi, maliyet minimizasyon analizi olmaktadır. Yazarların alıntı yaptığı bir MRC çalışması, evde uzun dönemli oksijen tedavisi için kullanılan üç yöntemin eşit derecede etkili olduğunu gösterdiğinden, Lowson ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışma, maliyet minimizasyon analizi³⁹ olarak değerlendirilebilir. Maliyet minimizasyon çalışmalarında genellikle sonuçların aynı olduğu varsayılmaktadır.

Tablo 2: Ekonomik sağlık değerlendirmelerinin türleri.			
Değerlendirme türü	Maliyet nasıl ölçülür?	Sonuçlar nasıl ölçülür?	Sonuçlara nasıl değer biçilir?
Maliyet minimizasyon analizi	Sterlin	Eşit yarar	Değer biçme yok
Maliyet etkililik analizi	Sterlin	Değerlendirilen seçeneklerde ortak olan ancak farklı şekillerde elde edilen tek değişken	Doğal birimler (mmHG'de ya da mg kolesterolde azalma, kusma yaşamayan hasta sayısı, kazanılan yaşam yılı vb.)
Maliyet-yararlılık analizi	Sterlin	Etkililiğin çeşitli boyutlarının tek bir etki ölçütüne, yararlılığa (sağlık durumu) indirgenmesi yoluyla Zaman içinde sağlık durumlarına biçilen değer, yaşam uzunluğunun etkisiyle birlikte ölçülmektedir	Kaliteye ayarlı yaşam yılı (QALY), Yaşam yılı eşdeğerliliği (HYE)
Maliyet-kazanç analizi	Sterlin	Farklı seçeneklerin ürettiği her türlü etki.	Sterlin

Literatürdeki diğer maliyet minimizasyon analizleri arasında Russell ve arkadaşlarının kasık fıtığı ya da hemoroid ameliyatı geçiren hastaların ameliyat sonrasında kısa ya da uzun süre hastanede kalmasının sonuçlarını karşılaştırdığı çalışma,⁴⁹ ciddi enfeksiyonlarda hastanede yatan ve üç gün boyunca IV antibiyotik almış hastalarda parenteral antibiyotiklere kıyasla oral siprofloksasin kullanımı,⁵⁰ şiddetli ya da stabil olmayan anjina, MI sonrası akut LVF olan hastalarda ya da kardiyotorasik ameliyat sırasında ve sonrasında sistemik veya pulmoner hipertansiyonun kontrolü için GTD veya ISDN kullanımı⁵¹ bulunmaktadır.

1991 yılında Buxton ve arkadaşları, kriptokokal menenjitli olan AIDS hastalarında flukonazol ya da amfoterisin B temelli tedavilerin kullanımını karşılaştırmıştır.³⁴ Yazarlar, yıl içinde flukonazol ile gerçekleştirilen başlangıç tedavisi ve ikame tedavi (4774-4795 sterlin) ile amfoterisin B (938-1227 sterlin) arasındaki ilaç maliyetini karşılaştırmış ve ilk tedavi esnasında hastanede ortalama 47 gün boyunca intravenöz olarak verilmesi gereken amfoterisin B tedavisinde oluşan masraflara kıyasla 18 günlük flukonazol tedavisiyle oluşan masraflar arasında fark olduğunu belirlemiştir.

Bunun nedeni, flukonazolun bir haftadan sonra hastalara oral yoldan uygulanabilmesidir. Ayrıca amfoterisin B ile ikame tedavinin haftalık olarak ayakta hasta, günlük hasta veya evde hasta bakımıyla periferik yollarla gerçekleştirilmesi gerekirken flukonazol oral yoldan uygulanmaktadır. Flukonazolla kıyaslandığında amfoterisin B tedavisinin takip maliyetleri ve yan etki tedavi maliyetlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. İlgili tüm maliyetleri bir araya getiren yazarlar, flukonazol ile bir yıllık tedavinin masrafı 11.673-14.993 sterlinken amfoterisin B ile tedavinin 18.595-29.424 olduğu sonucuna ulaşmıştır. Bu masrafların sabit ve değişken unsurlarına ayrılması, kriptokokal menanjitli AIDS hastalarında amfoterisin B tedavisinden flukonazola geçişin ne boyutta bir tasarruf sağlayacağına yönelik gerçek rakamları ortaya koyacaktır.

Maliyet etkililik analizi

İncelenen seçenekler arasında etkililik açısından bir farklılık olduğunda, hangi seçeneğin "paranın karşılığını" vereceğini belirlemek için maliyet etkililik analizinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir.¹¹⁻¹⁴ Bunun için toplam maliyetler, incelenen "doğal etkililik birimlerine" bölünmektedir (**Şekil 1**).²³

Daha önce verdiğimiz kemoterapi kaynaklı kusmanın koruyucu tedavisinde odansetron ve metoklopramid kullanımına geri dönecek olursak Buxton ve O'Brien, kusmanın önlenmesinde görülen farklı oranlar dikkate alındığında, odansetronun uygulama başına maliyeti 50 sterlinden daha az olduğundan, maliyet etkililiği daha yüksektir. Yani belirli bir bütçe kapsamında metoklopramid yerine odansetron kullanıldığında daha fazla hastanın kusma sorunu kontrol altına alınacaktır.⁴²

Son birkaç yılda ilgi gören alanlardan biri, hiperkolesterolemi için ilaç tedavisinin kullanılmasıdır.⁵²⁻⁶¹ Drummond ve arkadaşları, gerçekleştirdikleri analizde günde 20 mg simvastatin kullanıldığında, yaşa ve tedavi öncesi kolesterol düzeylerine bağlı olarak yaşam yılı kazanımı maliyetinin 11.900- 56.500 sterlin olduğunu hesaplamıştır.⁵²⁻⁵⁴ Bu maliyete ilaç tedavisinin masrafları, ilgili tıbbi bakım masrafları, ortaya çıkan yan etkilerin tedavi masrafları ve hastaların hiperkolesterolemik tedavi almasına bağlı olarak ortaya çıkan CHD olgularının tedavi masrafları dahil edilmiştir. Kısa süre önce Martens ve arkadaşları, lovastatinin başlangıç dozuyla (20 mg/gün) istenen LDL-kolesterol düzeyine ulaşamayan hastalarda lovastatin ile yüksek dozlu (40 mg/gün) monoterapiye kıyasla kolestipol (5 mg/gün) ve lovastatin (20 mg/gün) kombinasyonu ile düşük dozlu tedavinin maliyet etkililiğini göstermiştir.⁶¹

Ekonomik değerlendirmelerin gerçekleştirildiği diğer tıbbi alanlar arasında aile hekimliği uygulamalarında yüzeysel deri sepsisinin tedavisinde fusidik asit kremi ya da mupirosin merhemi kullanımı,⁶² preterm bebeklerde sürfaktan replasmanı,⁶³ özofagus

reflüde omeprazol ve H2 reseptör antagonisti,⁶⁴ primer inme önleme yöntemi olarak atriyal fibrilasyon hastalarında antikoagülanlar ile aspirinin tek başına kullanımı veya antikoagülanlar ve aspirinin seçici kullanımı,⁶⁵ diş hekimliği uygulamalarında infektif endokarditin önlenmesi için farklı koruyucu antibiyotik rejimlerinin kullanımı⁶⁶ ve sezaryen doğumlardan sonra yara enfeksiyonu insidansını azaltmak için rutin koruyucu antibiyotik uygulaması bulunmaktadır.⁶⁷ Mugford ve arkadaşları, makalelerinde doğum sonrası bakımda rutin korumanın uygulamaya konmasının kullanılan antibiyotiğin maliyetine ve etkililiğine bağlı olarak maliyeti 100 sezaryen doğumda 1300 ila 3900 sterlin azaltacağını ortaya koymuştur.⁶⁷

Tedaviye dirençli şizofrenide ilaç tedavisinin maliyetlerini ve yararlarını değerlendiren Davies ve Drummond, standart nöroleptik ilaçlar yerine klozapin kullanımının hiçbir engelliliğe yol açmadan ya da yalnızca hafif engelliliğe yol açacak şekilde net olarak 5,87 yıl kazanım sağlayacağını ortaya koymuştur.⁴⁷ Duyarlılık analizi, çeşitli varsayımlar altında klozapin kullanımının maliyet tasarrufu sağlayacağını ya da maliyet-nötr olacağını göstermiştir. Aynı yazarlar, doğumun indüklenmesinde prostaglandin E2 ya da amniyotomi ve oksitosin kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarında pek çok varsayım altında PGE2 kullanımının her doğumda maliyet-nötr ya da maliyet tasarruflu olduğunu göstermiştir (**Tablo 3**). Bu çalışma, PGE2 ile doğum indüksiyonunun soyut yararları dikkate alınmadan gerçekleştirilmiştir.³⁵

Tablo 3: Alternatif stratejilerin olgu başına beklenen maliyeti (sterlin olarak)

Varsayımlar	PGE2 amniyotomi ile olgunlaşma/indüksiyon	Oksitosinle geçerli indüksiyon
Olgunlaşmamış serviks		
Temel durum	167,62	220,60
Tam izleme maliyeti	247,30	253,37
Olgunlaşmış serviks		
Temel durum	95,18	78,20
Tam izleme maliyeti	128,52	99,66

Araştırma yapılan ilaç dışı tedavi alanları arasında diyabetik retinopatinin tespit edilmesine yönelik tarama seçeneklerinin değerlendirilmesi,⁶⁸ meme kanseri taraması,⁶⁹ menoraji tedavisinde endometrial rezeksiyon ve abdominal histerektomi^{70,71} ve kritik bacak iskemisi olan hastalarda distal rekonstrüksiyon ve amputasyon, proksimal rekonstrüksiyon ve amputasyon ve tam rekonstrüksiyon ve amputasyonun karşılaştırılması⁷² örnek olarak gösterilebilir.

Başarılı tedavinin önemli sonuçlarından biri de yaşam kalitesinin iyileştirilmesi olduğundan, sıfır (ölüm) ile bütünlük (tamamen sağlıklı olma) arasında bir puan belirlenebilmesi için yaşam kalitesinde oluşan değişikliklerin ölçülebilir hale getirilmesine yardımcı olacak yöntemlere ve çeşitli sağlık programlarının hastanın sağlık durumu üzerindeki etkisine (genellikle hizmet programı olarak adlandırılır) değer biçmeye yardımcı olacak yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Değerlendirilen farklı sağlık hizmeti programlarında sağlık durumunda zamanla oluşan değişiklikler, farklı sağlık hizmeti programlarının sunduğu kaliteye göre ayarlanan yaşam yılının (QALY) hesaplanmasında kullanılmaktadır. Elde edilen QALY, belirli bir sağlık girişiminde maliyet/QALY oranının hesaplanması için maliyete bölünmektedir. Ardından çeşitli sağlık hizmeti programları "paranın karşılığına" göre sıralanmakta, bu sayede karar mercileri mevcut kaynakların en iyi şekilde kullanılmasını sağlamaktadır. "QALY küme tablosu" nun ardındaki kavram da budur.

SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ (HRQOL)

Geçtiğimiz 10 yılda tıbbi ve tıbbi kısmen ilgilendiren eğitim müfredatına sosyal bilimlerin eklendiği bir dönem olmuştur. Bunun nedeni insan davranışları konusunda bilgi ve farkındalık edinmeye ve insanları, onların değerlerini ve önceliklerini anlamaya yönelik giderek büyüyen ilgidir. Bunlar, iyi ve etkili bir sağlık hizmetinin temel unsurlarıdır. Bu nedenle, bireylerin sağlık düzeylerinin önemli belirleyicileri olarak sosyal ve ekonomik unsurların farkında olunması çok büyük önem taşımaktadır. Hastanın "hastalık" olarak değil, "bütün bir insan" olarak görülmesi, bütüncül bir yaklaşım benimsenmesi ve kapsamlı bakım sağlanması sağlık hizmetleri ekibinin üyeleri arasında daha fazla kabul görmektedir.

Son 20 yılda yayınlanan çalışmalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi raporlarının sayısı, bu alanın gittikçe artan önemini göstermektedir.^{73,74} Çalışmaların büyük çoğunluğu kardiyovasküler hastalıklar veya artrit gibi hastalıklarda yöntem bilimi ya da doğrulamayı ele almıştır. 1970 ve 1974 yıllarında 33 makalenin başlığında "yaşam kalitesi" yer alırken 1966 ve 1970 yılları arasında yalnızca 4 makalede yer alması ilgi çekicidir. Daha yakın dönemde, yaşam kalitesinin kanser, artrit, belirli akıl hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek hastalıklarının tedavisinde bir sonuç ölçütü olarak kullanılması eğilimi başlamıştır. Bu nedenle geçtiğimiz 10 yıl, tıpta sağlık durumu ölçümünde "yeni bir dönem" olarak adlandırılabilir.

Sağlık hizmetlerinde çalışan pek çok kişi artık bir hastalığın ortadan kaldırılmasının ya da tedavi edilmesinin olası olmadığı durumlarda tedavinin başlıca amacının hastalığın komplikasyonlarını sınırlayarak hastanın rahat, işlev gösterebildiği ve tatmin edici bir yaşam sürmesini sağlamak olduğunu anlamıştır.⁷⁵

Geçmişte tıp alanında çalışanların öncelikli hedefi belirtilerin azaltılması ve hastaların yaşam sürelerinin uzatılmasıydı.⁷⁶ Günümüzde ise hastalık tedavisinde belirtilerin iyileştirilmesinin tek başarı kriteri olmadığı gittikçe daha çok fark edilmektedir. Özellikle süregen hastalıkların tedavisinde, hastalar için önemli olan, tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki etkileridir.⁷⁷ Tedavinin hastalığın ortadan kaldırılmasında etkili olduğu durumlarda, örneğin cerrahi prosedürlerde (anjina için koroner arter bypass greft ameliyatı veya kalça protezi gibi), hastanın işlev gösterme kapasitesinde oluşan sınırlamalar yaşam kalitesinin dikkate alınması gerekliliğini doğurabilir.⁷⁸⁻⁸⁰ Bunun sonucunda, rutin yönetim ya da yeni bir tedavi değerlendirilirken ilgili rejimin "toplam sağlık" ya da hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin de dikkate alınması gerekmektedir.⁸¹ Bu yaşam kalitesi, memnun edici bir yaşam için gerekli olan belirli bir kritik düzeydeki fiziksel ve psikososyal sağlığı temel almalıdır. Bu düzey, genellikle yaşam kalitesi olarak adlandırılan bir tatmin hissi sağlayan ve günlük yaşamda anlamlı ve tatmin edici bir sosyal ve psikolojik durumun kurulduğu temeli oluşturur.⁸² Elbette yaşam kalitesi, çeşitli disiplinlerde tanımlanmış ve incelenmiştir.⁸³ Yaşam kalitesi çalışmalarının gerçekleştirilmesini teşvik eden en önemli unsur, hastaların hayatta kalmaktan ziyade yaşamayı tercih etmesidir.^{82,84} Ayrıca son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, hastaların tedaviye yanıtlarının belirlenmesinde objektif ve subjektif ölçütler arasında güçlü bir bağ olduğunu göstermemiştir. Bu durum, sosyal programlarda insanların subjektif yanıtlarından ziyade gerçeğe dayalı belirteçleri temel alan politika değişikliklerine yol açmıştır.⁸⁵⁻⁸⁸

Farklı hastalıkların tedavilerindeki gelişmeler, hastaların yaşam kalitesini iyi ya da kötü şekilde etkileyebilir. Bu nedenle, hastalığın etkisinin ve tedavinin etkililiğinin biyomedikal koşullarla sınırlı olmayacak şekilde ölçülebilmesi için sağlıkla ilgili yaşam kalitesi kavramının anlaşılması büyük önem taşımaktadır.⁸⁸ Ware ve arkadaşları, yaşam kalitesinin özne ve nesnel anlamlarının birbirinden ayrılması ve tedavilerin özne ve nesnel sonuç değerlendirmelerinin ayırt edilmesi gerektiğini vurgulamıştır.⁸⁹ Gerçekten de özne ölçütlerin mi yoksa nesnel ölçütlerin mi daha geçerli olduğuna yönelik büyük bir endişe bulunmaktadır.^{87,89}

Yaşam kalitesi kavramına etik yaklaşım, hastanın çıkarlarını korumaktır. Hem klinisyenler hem de araştırma bilim insanları bu kanıyı paylaşmaktadır. Ancak sağlık mesleği mensuplarının bir hastanın yaşam kalitesini ölçme ya da değerlendirme kabiliyeti sorgulanmaktadır.^{90,91} Geçmişten bu yana, hastaların yaşam kalitesini belirleyen hekimler olmuştur ancak son 25 yılda hastalar bu duruma karşı çıkmış, tedaviye ilişkin karar verme sürecinde kendilerinin de rol almasına izin verilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Geleneksel olarak bu nesnel yaklaşıma, öznel yaklaşıma kıyasla daha az ağırlık verilmiştir ancak ikisinin de eşit derecede ele alınmamasının geçerli bir gerekçesi yoktur.

Bazı uzmanlar sağlığı basit, sıradan, normal ya da iyi düzeyde fizyolojik işlev olarak görmektedir. DSÖ Uzman Komitesi gibi diğerleriye sağlığı "yalnızca hastalık ya da güçsüzlüğün olmadığı durumdan ziyade eksiksiz fiziksel, sosyal ve psikososyal iyilik" olarak tanımlamaktadır.⁹²⁻⁹⁵ Bu tanıma göre, yaşam kalitesi kavramı mortalite ve morbidite insidanslarından fazlasını içermelidir. Otonomi modelinin dahil edilmesinin yaşam kalitesi kavramını önemli ölçüde zenginleştirdiği günlük hayatın tüm işlevsel etkinliğini içermelidir. Ayrıca yaşam kalitesinin nesnel boyutu, öznel ölçütlerle bir araya getirildiğinde hastaların gözle görülen iyilik durumlarını daha da genişletebilir. Bu yaklaşımın eksikliği bazı durumlarda hastalık ya da tedavinin neden olduğu yaşam kalitesi değişikliklerine yönelik iddiaların geçerliliğinde şüphe uyandırabilir. Yaşam kalitesi değerlendirmesinden önce yeterliliklerinde azalma olan hastaların otonomisini artırmak için girişimlerde bulunulması gerekmektedir.⁹¹ Yeterlilik ve dolayısıyla otonomide gerçekleşen bu azalma genellikle hastaneye yatış, gelecekte yapılacak bir ameliyat, ailede yaşanan bir kriz, emeklilik, işten duyulan memnuniyetsizlik ve mali zorluklar gibi yeni deneyimler nedeniyle oluşmaktadır. Bu tür durumlarda inceleme yapan kişinin, hastanın yaşadığı deneyimi anlamasına yardımcı olması gerekmektedir. Yaşam kalitesi bunun sonrasında değerlendirilebilir. Uzun süren bir süregen hastalık (astım, bronşit gibi) nedeniyle hastanın belirli günlük işlevlerde beklentisini düşürdüğü durumlarda hastalar, fiziksel ve psikososyal işlevler düşük olmasına rağmen nesnel olarak yaşam kalitelerini tatmin edici olarak değerlendirebilir. Bu nedenle, yeni bir tedavi sonucunda etkinliğin artması gibi durumlar gözden kaçabilir.⁹⁶ Öte yandan, öznel bir bakış açısına göre işlev düzeyi yaşam kalitesinin düşük olduğunu gösterecektir. Buna göre, fiziksel ve psikososyal aktivitenin uygun düzeyde korunacağı durumlarda hastanın nesnel beklentisini yükseltmesi gerekmektedir.

Kavramların Gözden Geçirilmesi

Tarihte sosyal güçler, sınırlı etkinlik ölçümleri gibi işlemsel işlev ölçütlerinin geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır. Örneğin 1851-1891 yıllarında İrlanda ve Avustralya'daki kıtlık dönemlerinde incelenen en önemli iki unsur hastalık prevalansı ve çalışma etkinliklerinde buna bağlı olarak oluşan sınırlamaydı.⁹⁷ Benzer şekilde, son 50 yılda süregen hastalıkları olan yaşlı gönüllüler ve hastaların sayısındaki artışa bağlı olarak, 1950'lerde ve 1960'larda Kanada, Finlandiya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan anketlere sınırlı etkinlikler ve diğer işlev bozukluğu olan davranışlar eklenmiştir.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Bunlar, gelecekteki çalışmaların temelini oluşturmuştur. Bunların yararları yapısal geçerlilik, güvenilirlik ve hassasiyet dahil olmak üzere eş zamanlı teorik ve uygulamalı çalışmalarla pekiştirilmiştir.¹⁰¹⁻¹⁰⁷ Bu sayede işlev ve sosyal güçlerin önemi, sağlığın ve işlemsel işlev ölçütlerinin önemli unsurları olarak kabul görmüştür.

Hem Ware ve arkadaşları hem de Gurland, akıl sağlığı ve akıl hastalığı arasındaki karışıklığın en aza indirilmesi amacıyla akıl sağlığı kavramına katkıda bulunmuştur.^{103,104} Ware ve arkadaşları psikolojik belirtiler (duygudurum gibi) ile fizyolojik belirtiler (psikosomatik semptomlar gibi) arasında bir ayrım yapmış ve "sağlığın herhangi bir unsurundaki değişikliklerin, tüm unsurlarda ortak olan bir genel sağlık durumu etkenini kapsamaması beklenen kişisel sağlık derecelendirilmesinde yansıtılması gerektiğini" öne sürmüştür. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin çok boyutlu olarak ele alınması gerekmektedir.

Spitzer'a göre fiziksel ve sosyal işlevler, duygusal ve akli durumlar ve iyilik algısı ya da hissi dahil edilmediği sürece yaşam kalitesi ya da sağlık durumu ölçütü alanında olamayız.¹⁰⁸

Bugüne kadar yayınlanan yaşam kalitesi çalışmalarının kapsamı, amaç konusunda dikkate değer bir farklılık olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar sağlığın kaynağı ve altta yatan dinamiklerini anlamaya çalışırken diğerleri yöntemsel sorunları ele almış ya da klinik ve/veya sosyal faydaya odaklanmıştır. Klinik yararlar ilgili çalışmalar, yakın zamanda süregelen hastalıkların ve bu hastalıkların tedavisinin hastaların "yaşam kalitesi" üzerindeki etkilerini değerlendirmeye odaklanmıştır. Ancak kullanılan ölçüm araçlarının, klinik yararına ve geçerliliğine yönelik araştırmaların yapılması gerekmektedir. Bu gereklilik Spitzer ve arkadaşları tarafından "araştırma ya da klinik uygulamaya yönelik ölçüm araçlarının doğrulama süreci asla sona ermez" şeklinde ifade edilmiştir.¹⁰⁵ Yaşam kalitesiyle ilgili literatür incelendiğinde, bu ifadenin ne kadar doğru olduğu görülebilir.¹⁰⁹

Uygulamalı bilim alanında sağlık durumunun ve yaşam kalitesinin ölçülmesinin temel amacı ilaç kullanarak ya da kullanmadan hastalara bakım sağlama yöntemlerinin iyileştirilmesi ve iyi olan kişilerin sağlığının korunmasına yönelik yöntemlerin geliştirilmesidir.¹⁰⁸ Yıllar içinde tıp gelişmiş olsa da, sağlık yapbozunun kayıp parçalarını bulmak için çok yol kat edilmesi gerekmektedir. Elbette sağlıkla ilgili yaşam kalitesi kavramının daha iyi anlaşılması, bunun ölçülmesi için geçerli ve pratik tekniklerin olması ve ölçümlerin çeşitli tedavi aşamalarına dahil edilmesi için klinik açıdan makul yöntemlerin geliştirilmesi bu eksik parçaların bulunmasında yararlı olacaktır.

Yararlar

Yaşam kalitesi kavramı ve yaşam kalitesine ilişkin çalışmalar hem geçerlilik hem de fizibilite açısından tartışmalara ve eleştirilere neden olmuştur.

Hem uygulama hem de araştırma aşamalarında yaşam kalitesi ölçümü yapılması gerektiğini savunanlar, yaşam kalitesinin sağlık hizmetleri sürecinin nihai ortak yolunu temsil etmesi gerektiğini ve toplum sağlığının DSÖ'nün sağlık tanımına uygun bir şekilde korunabilmesi için odak noktasının laboratuvar sonuçlarının öznel değerlendirmesinden uzaklaştırılarak işlevsel sonuçlara kaydırılmasının gerekli olduğunu savunmaktadır.⁷⁸ Bu pratik yaklaşıma karşı çıkanlarsa yaşam kalitesinin ölçülmesinin fizibilite açısından uygun olmadığını savunmakta, "soyut verilerin" öznel ölçütlerin yerini almasından endişe duymaktadır. Bu görüşlere rağmen pek çok çalışan, geleneksel tıbbi değerlendirmelerin ve yaşam kalitesi ölçümlerinin birbirini tamamladığını ve birlikte akılcı reçeteleme ve iyileştirilmiş sağlık hizmetlerine katkıda bulunduğunu düşünmektedir.

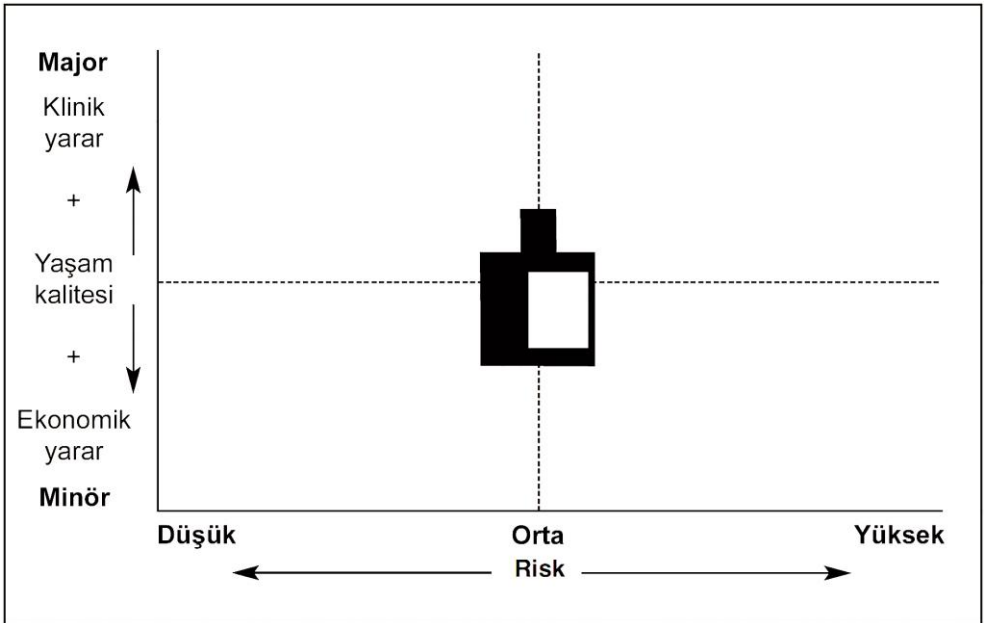
Schipper, başarılı bir tedavi için üç kriterin karşılanması gerektiğini öne sürmektedir.⁷⁸ İlk olarak, tedavinin hastaya gerçek yaşamda uygulanması gerekmektedir. İkinci olarak, kendini soyutlayan bilim insanların aksine bakış açısı duygusal ve kişisel olan hastanın anlayabileceği ve hasta açısından geçerli olan sonuç ölçütleri bulunmalıdır. Üçüncü olarak, tedavinin net etkisi hasta tarafından hem fiziksel hem de psikososyal işlevsel yarar olarak algılanabilmelidir. Başka bir deyişle hastalar, bilimsel değeri ne olursa olsun soyut bir yarar görmedikleri tedavileri kabul etmemektedir. Etkili bir tedavinin olmadığı durumlarda amaç, belirtilerin azaltılması olmalıdır.⁷⁵ Benzer şekilde, tedavilerin hastalığı iyileştireceği, kısa süreli olacağı ve yan etkilerin göz ardı edilebileceği durumlarda yaşam kalitesi unsurunun önemi azalmaktadır. Örneğin pnömokok pnömonisinin penisilinle tedavisinde yaşam kalitesi değerlendirmesine gerek yoktur. Bununla birlikte tedavinin toksik olduğu, uzun sürdüğü ve hastalığı yalnızca kısmi olarak iyileştirdiği durumlarda yaşam kalitesinin sonuç ölçütü olarak ciddi bir şekilde dikkate alınması gerekmektedir. Ayrıca sağlıkla ilgili yaşam kalitesi kavramına ya da ölçümüne yönelik bilimsel bilgi olmadığı durumlarda, sağkalım süresini artıran tedaviler yeni standart olmalı ve hastalar tarafından kabul görmelidir. Sonuç olarak, tedavi sağlayan ancak topluluğu engelli hale getiren veya uyumsuzluğa neden olan

etkili tedavilerle karşı karşıya kalabiliriz.¹¹⁰ Yaşam kalitesi verilerinin varlığı, bu eksiklikleri ortadan kaldırarak bilim insanlarının tedavide hastanın işlevsel davranışlarında en yüksek iyileştirme yaşanmasını sağlayacak değişiklikler yapmasına olanak sunan bilgilere sahip olmasını sağlayacaktır.

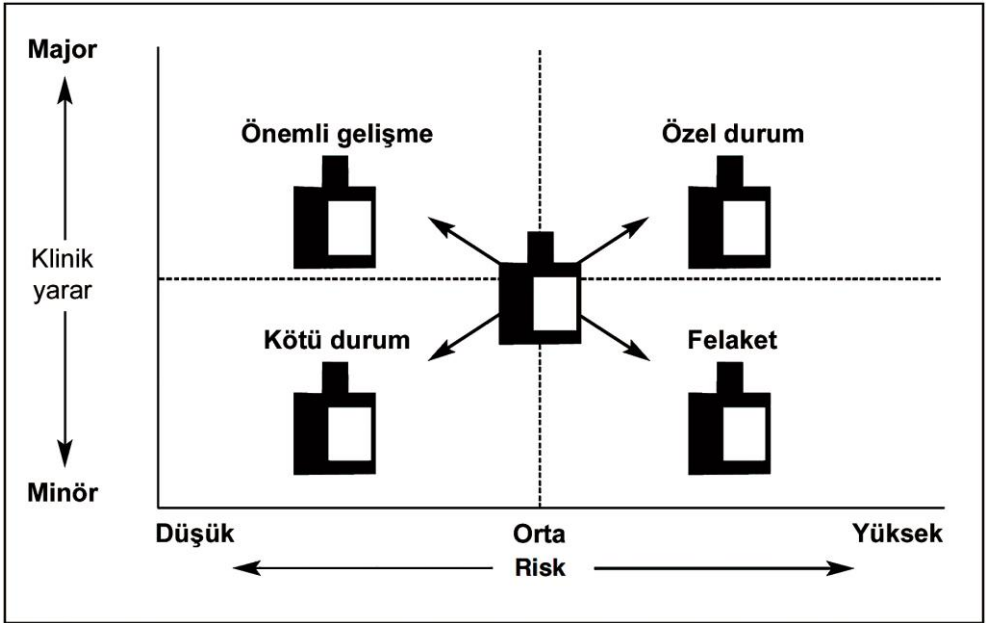
Aaronson ve arkadaşları, mesane kanseri tedavisine yönelik ekonomik yaklaşımlarında çok büyük kaynak yatırımlarına rağmen başlıca kanserlerde sağkalım oranlarının değişmediğini tespit etmiştir.¹¹¹ Etkili tedavilere yönelik devam eden araştırmalar, toksisitesi daha yüksek rejimlerin kullanılmasına neden olmuştur. Tedavinin maliyetinden önce yararına önem verilmesi gerektiğinden yaşam kalitesi ölçümlerinin kullanılması, maliyet-yarar denklemine daha kapsamlı özelliklerin dahil edilmesi ve yaşamın yalnızca paradan ibaret olmadığını vurgulanması amacı taşıyabilir.

Başka bir deyişle, bir insanın yaşam kalitesi maddi zenginliğinden daha önemli olabilir.^{112,113}

Günümüzde kaynakların azlığı, sağlık sisteminde sınırlayıcı düzenleme uygulaması ve tıbbi girişimlerin hastanın toplam sağlığındaki etkilerine yönelik artan ilgi hem klinik uygulamada hem de araştırma alanında sağlıkla ilgili yaşam kalitesi değerlendirmesinin (HRQOL) önemini ortaya koymaktadır. Ancak bu kavramın rutin klinik uygulamaya dahil edilmesi konusunda halen tutumsal engellerle karşılaşmaktadır. Yine de yeni bir sonuç ölçütü olarak HRQOL değerlendirmesi, ilaç geliştirmede ve değerlendirilmesinde değer taşımaktadır. Aslında ilaç sektörü ilaç geliştirme sürecinde bilgi almak, ilaçları yeniden konumlandırmak ve yarar-risk profilini yeniden değerlendirmek amacıyla klinik araştırmalarda¹¹⁴ HRQOL değerlendirmesini gittikçe artan bir oranda kullanmaktadır.¹¹⁵ Walker, belirli bir ilacın klinik yararları ve ilgili risklerine ilişkin bilgiler sayesinde herhangi bir ilacı dört bölgeden birine yerleştirmenin olası olacağını öne sürmüştür (**Şekil 2**).¹¹⁵ Diğer bir deyişle, önemli klinik yararları olan ve riskleri düşük olan bir ilaç çığır açarken klinik yararları az olan ancak riskleri yüksek olan bir ilaç felaket olacaktır.



Şekil 2: İlaçların yarar/risk dengesi. (*Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s*, edited by Walker and Rosser, 1993 kullanılarak hazırlanmıştır.)



Şekil 3: İlaçların yarar/risk dengesi. (Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s, edited by Walker and Rosser, 1993 kullanılarak hazırlanmıştır.)

Az yarar ve düşük risk kötü bir durumu temsil ederken AIDS ve kanser gibi yaşamı tehdit eden belirli hastalıklarda yüksek risk ve önemli klinik yararlar sahip ilaçlar özel durum oluşturmaktadır. Şekil 3, Şekil 2'deki herhangi bir ilacın konumunun, klinik yararların HRQOL ve ekonomik yararlarla birleştirilmesiyle değişebileceğini göstermektedir. Yani ek yararların eklenmesi, bir ilacı grafiğin aşağı bölümlerinden daha yüksek bir bölümüne çıkarabilir. HRQOL değerlendirilmesinin dikkate alınması, yukarıdaki bağlamda gerekli olmasının yanı sıra sağlık hizmetlerinde karar mercileri, hekimler ve hastalar tarafından güvenilirlik ve etkililik bilgilerine ek olarak talep edilmektedir.

İnsanların yaşam süresini daha fazla uzatma konusunda belirli sınırlamalar vardır. Yine de daha uzun yaşayan insanların sayısı gittikçe artmaktadır. Yüzyılın başında ortalama yaşam beklentisi 47 yılken 1986 yılında 73 yıla çıkmıştır.¹¹⁶ Vetter tarafından kısa süre önce yayınlanan bir raporda, özellikle Avrupa dışındaki ülkelerde (Çin, Hindistan, ABD, Japonya) 75 yaşın üstündeki kişilerin sayısında büyük bir artış yaşanmıştır.¹¹⁷ 2025 yılı için öngörülen artış ise son derece yüksektir.¹¹⁸ Bu nedenle, yaşlanmakta olan toplumun sağlığını ve psikosozal işlevselliğini iyileştirmeye yönelik etkili önlemlere duyulan gereksinim de artmaktadır.

Pek çok kişi, Schipper'in şu yorumuna katılacaktır: "Yaşam kalitesi çalışmaları, teknolojik ilaç dünyasının rahatlığından çıkıp daha az somut, daha az kontrol edilebilen ancak daha fazla insani olan bir dünyaya adım atmamız için bizi zorlayacaktır. Bunlar sayesinde daha iyi doktorlar olacağız. İnsan ruhunun kuvvetine, karmaşıklığına ve uyum sağlama özelliğine karşı daha duyarlı olacağız."⁷⁸

MALİYET YARARLILIK ANALİZİ (CUA)

Bu analiz, bir insanın varlığının faydasına yönelik mi yoksa doğrudan mali unsurlardan bağımsız bir özelliğin ölçütü müdür? CUA tekniği, bir şeyin yarattığı *memnuniyeti*, onun için ne kadar ödeme yapılacağından bağımsız olarak, ne kadar istendiğine ya da değer gördüğüne göre değerlendirmektedir. *Yararlılık* kavramı bir bireyin yarar, avantaj, kâr, mal

ya da mutluluk elde etme veya başarısızlık, acı, talihsizlik ya da mutsuzluğu önleme kabiliyetini ifade etmektedir. Bu nedenle, faydacılığa dayalı bir bakış açısından bakıldığında mutluluk "amaçlanan yararlılığın elde edilmesi ve acının olmaması" olarak tanımlanırken acı açısından mutsuzluk "yararlılığın olmaması" olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle tedaviler artık para tasarrufu yapmaktan ziyade insanlara kendini daha iyi veya daha mutlu hissettirmeyi (yani daha işlevsel olmayı) amaçlamaktadır. İnsanların yararlılığı elde etmek için doğrudan ödeme yapması gerekmemesine rağmen, "eselik" konusundaki bu iyileşme ekonomik anlamda bir *yararlılık değeri* taşımaktadır. Buna göre CUA, bir tedavinin maliyetine kıyasla o tedaviden elde edilen eselik derecesini ölçmekte ve sağlık hizmetlerinin zenginlik yaratmak değil, eselik yaratmak ya da yaşamın hem niceliğini (mortalitenin azalması) hem de niteliğini (morbiditynin azalması) iyileştirmek amacı taşıdığını kabul etmektedir.

CUA kavramı, maliyet etkinlik analizlerinin yetersizliğini (tedavinin kalp nakli ile serviks kanseri taramalarındaki değişken sonuçları karşılaştırmada faydalı olmamasını) aşmak amacıyla kullanılmaya başlamıştır.¹¹⁹⁻¹²³ Buna göre, CUA tekniği *etkililiği* aynı koşullarda, değerlendirilen tedaviyi türünden bağımsız olarak nitelendirmektedir ve mali ya da klinik etkililiğin yanı sıra sağlıkla ilgili yaşam kalitesi gibi soyut etkenler ile ölçmektedir.⁴⁷ Ayrıca CUA, ilaç tedavisinin doğrudan ya da dolaylı değerine veya faydasına yönelik değerler de sunmaktadır. Buradaki *yararlılık* genellikle sağlık durumu olarak tanımlanmaktadır¹²⁴⁻¹²⁸ ve bir tedaviyle sağlık durumunda elde edilen iyileşmenin maliyetlerle karşılaştırılmasını sağlamaktadır.

CUA'nın dikkate alınması gereken (1) yaşam kalitesinin en önemli tedavi edici sonuç ölçütü olduğu durumlarda, örneğin yaşamı tehdit etmeyen süregen hastalıklarda hastanın fiziksel ve psikososyal işlevselliğinin çok büyük önem taşıdığı durumlarda seçenek tedaviler karşılaştırıldığında, (2) yaşam kalitesi önemli sonuçlardan biri olduğunda, örneğin hem sağkalımın hem de sağkalımın kalitesinin önemli sonuç ölçütleri olduğu kafa yaranması durumlarında yoğun bakım seçenekleri değerlendirildiğinde, (3) tedavinin hem *mortaliteyi* hem de *morbidityyi* etkilediği ve her ikisini de içeren bir sonuç istendiği durumlarda, (4) çeşitli sonuçlara sahip birden fazla programın karşılaştırıldığı ve bu karşılaştırma için ortak bir çıktı birimi elde edilmek istendiği durumlar gibi çeşitli durumları vardır.^{47,48}

Yararlılık değerlerinin ölçümü

Sağlık durumlarına ilişkin *yararlılığın* ölçümünde (1) Sağlık durumu inceleme altında olan kişilerle görüşülmesi ve kendi değerlendirmelerine göre *yararlılığın* ölçülmesi,¹²⁷ (2) toplumda inceleme altındaki hastalığı taşımayan kişilerle görüşülmesi ve onlara hastalığın kısa, yazılı tanımları verilerek *yararlılığın* ölçülmesi olmak üzere iki yöntem bulunur. Seçenek olarak hekimler, hemşireler gibi sağlık durumuyla ilgili bilgisi olan kişiler de kullanılabilir.¹²⁹ Bu iki farklı yaklaşımın avantajları ve dezavantajları, bu bölümde kısaca ele alınacaktır.

Maliyet-*yararlılık* analizleri genellikle kamu politikalarına karar verirken kullanılmaktadır. Bu nedenle uygun *yararlılık* unsurları, daha önce tanımlanan ikinci yöntemle (genel toplumun bilgilendirilmiş üyeleriyle) belirlenmelidir. Ancak sağlık durumunun, hastalığı taşımayan insanlara anlatılma şekli ve soruların yapılandırma şekli yanıtlarda yanlışlık oluşmasına neden olabilir. Genel toplumda *yararlılık* ölçümü yapılırken yanlışlık oluşmasını önlemenin en iyi yolu, kısa tanımlar kullanarak *bilişsel aşırı yüklenmenin* önlenmesi ve soruların dengeli bir şekilde (olumlu ve olumsuz) ifade edilmesidir.^{47,48} Öte yandan, CUA'da hastaların *yararlılık* kaynağı olarak kullanıldığı durumlarda elbette sağlık durumunu tanımlamak zorunda olmama avantajı bulunmaktadır. Yine de potansiyel çıkar çatışması nedeniyle bazı yanlışlıklar oluşabilir. Genel olarak bir hastalığı olan kişiler, hedeflenen tedavi programlarının maliyet-*yararlılık* sonucunu artırmak için durumlarının yararsızlığını abartma eğilimindedir. Ayrıca hasta kullanımı, ölçümü hasta başına bir sağlık durumu *yararlılık* sonucu ile sınırlandırmaktadır. Öte yandan, genel toplum üyeleri üzerindeki ölçümler bir görüşme sırasında birden fazla sağlık

durumu yararlılığı sonucu elde edilmesini sağlar. Yine de karşılaştırılan seçeneklerin tümünün aynı hastalığı hedef aldığı ve öncelikli amacın diğer hastalıkları hedefleyen programlardaki sonuçlarla karşılaştırma yapma olmadığı durumlarda hastaların kullanılması uygundur.

Son olarak, herhangi bir çalışmada yararlılık değerlerini elde etmenin en doğru yollarından biri, değer öngörüsü için mantık yürütmek ya da literatürdeki mevcut değerleri kullanmak yerine örnek bir gönüllü grubu üzerinde ölçüm yapılmasıdır.

Bunun için *değerlendirme ölçeği, zaman alışverişi ve standart kumar* olmak üzere üç araç bulunmaktadır.⁴⁴⁻⁴⁶ Değerlendirme ölçeği genellikle görsel analog ölçeği temel almaktadır. En çok tercih edilen sağlık durumları çizginin bir ucuna, en az tercih edilenler de diğer ucuna yerleştirilmektedir. Kalan sağlık durumları, bu iki uç arasına dağılmaktadır ve yanıt veren kişinin çizgi üzerindeki aralıklarla orantılı olarak tercihine göre gösterilmektedir. Zaman alışverişi yaklaşımı genellikle süregen sağlık durumlarıyla ilgilidir. Gönüllüler, bir sağlık durumuna göre (örneğin kalça osteoartriti) değerlendirilir ve bu durumda kalan yaşamlarının ne kadarını tamamen sağlıklı olmak için değiştirebilecekleri öğrenilir. Bir sağlık durumu ne kadar kötüyse bir hastanın yaşamda kalmak istediği yıl sayısı da o kadar fazladır. Bu durum da farklı sağlık durumlarının karşılaştırılması için temel oluşturur. Üçüncü araç olan standart kumarda gönüllülerden hayatlarının geri kalanını belirli bir sağlık durumunda yaşama ve başarılı olduğu durumda tamamen sağlıklı olmalarını sağlayacak, başarısız olduğu durumda da ölmelerine neden olacak bir girişim arasında seçim yapmaları istenir. Ardından kumarın olasılığı, gönüllünün kumara ve kesinliğe kayıtsız kaldığı duruma kadar değiştirilir. Zaman alışverişi yaklaşımında olduğu gibi standart kumarda da sağlık durumu ne kadar kötü olursa birey de o kadar fazla sayıda kumar oynamaktadır.

Üç yöntemin de kendilerine özel güçlü ve zayıf yönleri bulunmaktadır. Değerlendirme ölçeği görüşmeci gerektirmediğinden en az maliyetli olan yöntemdir. Öte yandan, standart kumar tekniği, yararlılık teorisinin genel ilkesini temel aldığından Altın Standart olarak kabul edilmektedir. Ekonomik değerlendirmelerde bu tekniklerin farklı kombinasyonları kullanılabilir. Bu durum, verilerin doğruluğunu ve teknikleri inceleme olanağı sunar.

KALİTEYE UYARLANMIŞ YAŞAM YILI (QALY)

QALY kavramının temel ilkesi, ayarlanmamış yıllarda beklenen yaşam süresiyle bağlantılı olmamasıdır çünkü yararlılık açısından bakıldığında mükemmel sağlık durumundaki bir yıl, engelliğin olduğu birden fazla yıla eşit olabilir. Tabii ki insanlar kısa ancak sağlıklı bir yaşamı uzun ancak sağlığın kötüye gittiği bir yaşama *tercih edecektir*. Bu nedenle, beklenen yaşam süresini belirlemeye yönelik geleneksel yaklaşımın, yılların sayısının *kalitelerini* temel alan bir etkene göre düzenlenmesi gerekmektedir. Fazladan *sağlıklı/iyi kaliteli* beklenen yaşam süresine rastgele bir şekilde *bir* puan verecek olursak, *sağlıksız/kalitesiz* beklenen yaşam süresinin değeri birden az olmalıdır. Sağlıksız bir beklenen yaşam süresinin değerinin birden ne kadar az olduğunu hesaplamak için değer ölçeğinde ikinci bir sabit noktanın belirlenmesi ve bazı yaşam durumlarının ölümden daha kötü olarak görülebileceği düşünülerek ölüm durumunun *sıfır* şeklinde gösterilmesi gerekmektedir.

İkinci durum, Rosser'ın değerlendirme matrisinin temel aldığı 70 kişinin sonuçlarında da görülmektedir.¹³⁰

Rosser yararlılık değerlendirme matrisi

Sağlık çok boyutlu bir kavramdır. Belki de bu kavramın karmaşıklığını artırmamanın yollarından biri, sağlık hizmeti kararlarını verirken temel alınacak bir indeks yaratma çabasından vazgeçmektir. Ancak yaşadığımız dünyada kaynak sayısı gittikçe azalmaktadır, bu da bizi seçim yapmaya zorlamaktadır. Yakın zamana kadar bu tür kararlar hekimlerin

değer yargısına bırakılmakta ve seçenekler makul bir şekilde değerlendirilmemekteydi. Ancak yaşamın *niteliği* ve *niceliği* arasındaki alışverişin sağlık hizmetleri değerlendirmesinde politika kararlarının her türüne dahil edilmesi çok önemlidir. Rosser ve Kind, sağlığın *boyutlarını* tanımlamak amacıyla 60 hekime bir hastanın durumunun şiddetini değerlendirirken tanı dışında dikkate aldıkları kriterleri sormuştur.¹³⁰ Bu alıştırmada yaşam kalitesinin iki boyutu olan *engellilik* ve *sıkıntı* ortaya çıkmıştır. Ardından Rosser ve Kind, her bir hücrenin belirli bir engellilik ve sıkıntı kombinasyonuna karşılık gelen bir sağlık durumunu temsil ettiği bir matris oluşturmuştur. *Yararlılık* skorları, 70 kişiden (hastalar, sağlık gönüllüleri, doktorlar, hemşireler) her bir durumu 1'in "mükemmel sağlık" ve 0'ın "ölüm" anlamına geldiği bir ölçüğe göre değerlendirmelerinin istenmesiyle belirlenmiştir. QALY'nin (sağlık kazancı ölçütünün) hesaplanması için bireyler, 29 hücreden birine yerleştirilmiştir. QALY kazanımının ölçülmesi için Rosser'ın Hastalık Durumları Sınıflandırması ve ilgili değerlendirme matrisi (**Tablo 4**) kullanılmış, böylelikle QALY (sağlık kazanımı birimi) başına maliyet yoluyla öncelikler belirlenmiştir.

Yararlılık söz konusu olduğunda iyi sağlıkla geçen tek bir yıl, kötü sağlıkla (örneğin ağrı ve fiziksel/sosyal engellilik) geçecek daha uzun bir süreye eşit olabilir. Bu durumda her bir yıl için 0,66 QALY skoruna sahip bir buçuk yıl, mükemmel sağlık durumundaki bir yıla eşit olabilir: 1 yıl 0,66 + 1/2 yıl 0,33 = 0,99 = 1,0 QALY = iyi sağlıkla geçen 1 yıl. Örneğin **Tablo 4**'e göre 0,564 skoruna sahip bir sağlık durumu, hafif derecede ağrı çeken ve yatağa bağlı bir kişiyi tanımlamaktadır. Bu şekilde geçen 23 aylık sürenin *yararlılık* açısından ekonomik değeri, engellilik ve sıkıntının olmadığı bir yılınkiyle aynıdır. Bunu bir adım öteye taşıyacak olursak, *yararlılık* değeri 0,75 olan bir sağlık durumunda dört yıl yerine dört yıllık sağlıklı yaşam sunma olasılığı olan bir tedavi, *bir ekstra QALY* sunma avantajına sahiptir. Bu mantığa göre, bir hastanın sağlık durumunu dört yılda 0,25'ten 0,75'e çıkacak şekilde iyileştiren bir tedavi, *iki ekstra QALY* değerindedir.

Tablo 4: Rosser'ın değerlendirme matrisi (değer ölçüğü: mükemmel sağlık= 1, ölüm = 0)

Engellilik durumu	Sıkıntı durumu			
	1 yok	2 hafif	3 orta	4 şiddetli
1 yok	1,000	0,995	0,990	0,967
2 hafif sosyal	0,990	0,986	0,973	0,932
3 şiddetli sosyal, hafif çalışma	0,980	0,972	0,956	0,912
4 şiddetli çalışma	0,964	0,956	0,942	0,870
5 çalışamaz durumda	0,946	0,935	0,900	0,711
6 sandalyeye bağlı	0,875	0,845	0,680	0,000
7 yatağa bağlı	0,677	0,564	0,000	-1,486
8 bilinçsiz	-1,028			

Yeni doğan ve aksi takdirde ölecek olan bir çocuğun normal bir yaşam sürdürebilmesi için gerçekleştirilen ve 1400 sterlin değerinde olan bir tıbbi girişim 70 QALY'dir ve *QALY başına maliyet* 20 sterlindir. Çocukta sıkıntı, engellilik ya da beklenen yaşam süresinin kısalması gibi komplikasyonların ortaya çıkması durumunda QALY sayısı azalacak ve buna bağlı olarak QALY başına maliyet yükselecektir. Bu düşüş, gelecekte öngörülen maliyetler ve yararları da uygulanır. QALY başına maliyet çok büyük değişiklik gösterebilir. Örneğin 1990 yılında bir aile hekiminin sigarayı bırakma önerisinin QALY başına maliyeti 270 sterlin, kalça protezi için 1180 sterlin, böbrek nakli için 4710 sterlin, evde hemodiyaliz için 17.260 sterlin ve hastanede hemodiyaliz için 21.970 sterlin şeklindedir (**Tablo 5**).

İndirim

Toplum, maliyetlerin zamanlamasına karşı kayıtsız görünmektedir. Diğer bir deyişle, maliyetleri mümkün olduğu kadar geciktirmeyi ve yararları mümkün olduğunca erken elde etmeyi tercih etmektedir. Bu durum, finans piyasalarında pozitif faiz olarak kendini göstermektedir. Gelecekteki maliyetlerin ve yararların *mevcut değerler* olarak ifade edilebilmesi için indirim oranları (faiz oranlarının tersi) uygulanmaktadır. Örneğin 10 kişiye *bir* ekstra yaşam yılı veren bir sağlık programının yararı, mevcut değerlerle ifade edildiğinde, *bir* kişiye 10 ekstra yaşam yılı veren bir programa göre daha yüksek olacaktır.

Tablo 5: 1990 yılında sterlin türünden tedavi maliyetleri.

Tedavi	Maliyet/QALY (sterlin)
Yalnızca kolesterol testi ve diyet (40-69 yaşındaki tüm yetişkinler için)	200
Kafa yaralanması için nöroşirürjik girişim	240
Aile hekimi tarafından sigaranın bırakılmasının tavsiye edilmesi	270
Subaraknoid hemoraji için nöroşirürjik girişim	490
İnmenin önlenmesi için antihipertansif tedavi (45-64 yaşlar için)	940
Kalp pili implantasyonu	1100
Kalça replasmanı	1180
Aort stenozu için kapak replasmanı	1410
Kolesterol testi ve tedavi (40-69 yaşındaki tüm yetişkinler için)	1480
CABG (LMD şiddetli anjina)	2090
Böbrek nakli	4710
Meme kanseri taraması	5780
Kalp nakli	7840
Kolesterol testi ve tedavi (25-39 yaşındaki tüm yetişkinler için kademeli olarak)	
Evde hemodiyaliz	14.150
CABG (tek damar hastalığı, orta düzeyde anjina)	17.260
Hastanede hemodiyaliz	18.830
Diyaliz hastalarında anemi için EPO tedavisi (%10 mortalite azalması dikkate alınarak)	21.970
Malign intrakraniyal tümörler için nöroşirürjik girişim	54.380
	107.780

CABG = Koroner arter baypas greftleme; 2VD = iki damar hastalığı; LMD = Sol ana hastalık; EPO = Eritropoietin.

Birleşik Krallık'ta hazine tarafından belirlenen resmi indirim oranı reel olarak %6'dır (enflasyon ayarlaması yapıldıktan sonra). İndirim kavramını dikkate almayarak sağlık hizmetlerinde indirim oranının %0 olması gerektiği düşünüldüğünde bu durum, toplum olarak gelecekte aynı oranda yaşamın kurtarılabilmesi için bugün 100 hayatı kurban etmeye hazır olduğumuz anlamına gelmektedir. Daha da önemlisi, bir ülkede en uygun oran olarak belirlenen indirim oranı ve çalışmalardan elde edilen ilgili politika mesajları, başka ülkeler için uygun olmayabilir.

Seçenek Ekonomik Ölçümler**Yaşam Yılı Eşdeğerliliği (HYE)**

HYE, ekonomistler tarafından QALY'ye seçenek bir sonuç ölçümü olarak geliştirilmiştir. Bu ölçüm *yararlılık* teorisini temel almaktadır ve bireyin *yararlılık* işlevinden türemiştir, bu nedenle ilgili bireyin tercihlerini yansıtmaktadır.^{132,133} HYE'nin yazarları, HYE'nin hem morbiditeyi hem de mortaliteyi içerdiğini, bu sayede tüm sağlık girişimlerinin (ilaç girişimleri de dahil) ekonomik açıdan değerlendirilmesinde ortak bir birim olarak kullanılabileceğini savunmaktadır. Bu yöntem, farklı girişimlerin karşılaştırılmasına olanak

vermesi açısından umut vericidir. Aynı zamanda HYE'nin bireyin tercihlerini eksiksiz bir şekilde temsil etmesi sayesinde QALY'de görülen önemli sorunları içermediğini, bununla birlikte QALY'lerin sahip olduğu sezgisel anlamı koruduğunu göstermektedir.

HYE'nin temelinde de QALY ile aynı genel ekonomik ilkeler yer almaktadır ancak HYE, belirli sağlık durumlarının zamandan bağımsız bir şekilde değerlendirilmesi yerine sağlık profillerinin zaman içinde değerlendirilmesini amaçladığından farklıdır. HYE, bir sağlık durumu yerine belirli bir sağlık profilinin *yararlılık* derecesini belirlemek için standart kumar (bireysel tercihlerin öğrenilmesi için kullanılan klasik bir yöntem) yöntemini kullanmaktadır.¹³⁴ Ardından seçenek bir profilin oluşturulması için ikinci bir kumar kurulu. Seçenek profilin toplam yararlılık oranı da orijinal kumarla aynıdır ancak ölüme kadarki mükemmel sağlıklı *H* yılının sayısını da içermektedir. *H* farklılık elde edilemeye kadar değiştirilir. Özetle HYE yaklaşımı, belirli bir sürede mükemmel olmayan sağlık durumunun kesinliğiyle daha kısa (*H*) olan mükemmel sağlık profili arasında eşitlik sağlamaya çalışır. Mükemmel olmayan sağlık profilinin yararlılığı ne kadar yüksekse *H* de o kadar yüksek olur. QALY ve HYE, bireyin kalan beklenen yaşam süresini ve kalan her bir yılda kaliteyi (yararlılık) belirlemeyi hedeflemektedir. Bu iki yaklaşım, belirli durumlarda aynı sonucu verebilir. Bununla birlikte, bu yaklaşımların destekleyicileri hangi yöntemin *gerçek* tercihleri daha iyi belirlediği üzerine tartışmalar yaşamaktadır.

Kurtarılan Genç Yaşam Eşdeğeri (SAVE)

Nispeten yakın zamanda geliştirilen maliyet- yararlılık analizi yöntemi^{135,136} sağlık programı değerlendirme topluluğunun farklı sağlık hizmeti sonuçlarını birbirleriyle kıyaslayarak değerlendirmesi gerektiği üzerine kuruludur. Diğer bir deyişle, belirli bir sağlık hizmeti sonucu ölçüm birimi olarak seçilerek başkalarının diğer sonuçları doğrudan bu birimle karşılaştırmasına olanak sağlamalıdır. Nord, yukarıdaki konsepti açıklamak için aşağıdaki örneği sunmuştur.^{135,136}

"Genç bir insanın hayatını kurtarmak ve bu insanı tamamen sağlıklı bir duruma getirmek. Bu sonuç, ölçüm birimi olarak sunulabilir çünkü pek çok kişi, bunu tek bir kişinin elde edebileceği en yüksek yarar olarak görecektir. Bu nedenle, toplum tarafından bu sonuca atanan değer kurtarılan genç yaşam eşdeğeri ya da kısaca SAVE olarak kabul edilir."

SAVE yönteminin bazı özellikleri, QALY ile kıyaslandığında daha iyi açıklanabilir.

SAVE ve QALY karşılaştırması

1. SAVE yöntemi, sağlık hizmeti girişimlerinin sosyal değerinin belirlenmesinde QALY hesaplamasına kıyasla çok daha direkt bir yöntem olarak görülmektedir, bu nedenle sıradan insanlar tarafından anlaşılması daha kolaydır.^{137,138}
2. Bununla birlikte, değer değerlendirmeleri QALY'de olduğu gibi rakamlar üzerinden gerçekleştirilmektedir.
3. Benzer şekilde, maliyet- yararlılık oranı açısından farklı girişimlerin karşılaştırılmasını sağlar.
4. QALY'den farklı olarak SAVE yöntemi, çeşitli dağılımsal ve etik kuralların dikkate alınmasını sağlar.
5. SAVE yöntemi, değerlendirme yapan kişilerin her bir girişimin ürettiği *sağlık miktarının* yanı sıra ilgili olabilecek *dağılımsal* ve *etik* unsurların da dikkate alınmasını sağladığından, QALY'lere kıyasla daha kapsamlıdır.

Nord bunu açıklamak için aşağıdaki örneği vermiştir.^{135,136}

"A, B ve C olmak üzere üç sağlık durumu olduğunu ve bunların sağlık durumu indeksi skorlarının sırasıyla 0,3, 0,5 ve 0,9 olduğunu düşünün. QALY açısından değerlendirdiğinizde, B'den C'ye iyileşme olması, A'dan B'ye iyileşme (0,4 ve 0,2) olmasından daha büyük önem taşımaktadır ancak yukarıda belirtildiği üzere, şiddet tek başına bir delil olduğundan insanlar, bir kişiyi A durumundan B durumuna taşımanın, başka bir kişiyi B durumundan C

durumuna taşımaktan daha önemli olduğunu düşünebilir. SAVE yönteminde insanlar bunu B'den C'ye iyileşmeye kıyasla A'dan B'ye iyileşmeye daha küçük bir eşdeğerlik numarası (genç bir hayatı kurtarmaya kıyasla) vererek ifade edebilir. Benzer şekilde, QALY'ler açısından da bir hastayı A'dan C'ye taşımak, başka bir hastayı A'dan B'ye taşımaktan (0,6'ya kıyasla 0,2) daha değerlidir. Bununla birlikte toplum, her iki hastanın da önemli oranda yardım görmesini ve her ikisinin de tedavi hakkının eşit olmasını düşünerek iki hastanın eşit önceliğe sahip olduğunu düşünebilir. SAVE yönteminde insanlar bunu her iki iyileşme türü için de aynı eşdeğerlik numarasını seçerek ifade edebilir."

SAVE, QALY'nin gereksiz olduğunu ya da geçersiz olduğunu ifade etmemektedir. Bunun yerine, karar mercilerine QALY'ye seçenek olacak bir yöntem sunmaktadır. Hatta karar mercilerinin farklı sağlık hizmetlerinin ya da farklı terapötik girişimlerin ürettiği *sağlık miktarını* belirlemek istediği durumlarda QALY faydalı bir yaklaşım olabilir.^{135,136}

SAVE, dağılımsal ve etik unsurları da içeren sosyal değerleri ölçmekte, bu sayede sınırlı kaynakların farklı sağlık programlarına atanmasına yönelik kararlara yardım etmektedir. Ayrıca SAVE yöntemi, kaynakların bilinen hastalar arasındaki dağılımlarına yönelik kararların verilmesinde de faydalı olabilir. Bu bağlamda, "kurtarma kuralı"¹³⁹ (maliyet göz ardı edilerek insan hayatını kurtarma zorunluluğu) gibi diğer etik kurallar da uygulanmalıdır.

Güvenilirlik ve doğruluk

Numaraların eşdeğerliğine yönelik yanıtların güvenilirliği üzerinde çalışma yapılması gerekmektedir. Bu tekniğin kullanıldığı birkaç çalışmada^{135,136,140-142} güvenilirlik testleri uygulanmamıştır. Modelin ilk versiyonunun çeşitli varsayımsal sağlık hizmeti sonuçları üzerinde test edilmesi, yüksek bir ayırıcı kapasite göstermiştir. Bununla birlikte, modelin doğruluğuna ilişkin gerçek test, farklı sonuçlar için öngördüğü eşdeğerlik rakamlarının doğrudan sorulduğunda insanların belirteceği eşdeğerlik rakamlarıyla tutarlı olup olmadığının görülmesidir.^{135,136,141,142} Sağlıkla ilgili yaşam kalitesine yönelik algının Norveç'te ve diğer Kuzey Avrupa ülkelerinde çok benzer olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır.¹⁴¹⁻¹⁴³ Ancak dağılıma yönelik tutum ve buna bağlı olarak sağlık algısı, Kuzey Avrupa bölgesi dışında değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, SAVE yöntemini benimsemeyi düşünen diğer ülkelerin kendilerine özgü bir öngörü modeli geliştirmeleri gerekecektir.

EuroQol

Bu araç, Kuzey Avrupa ülkelerinde (Birleşik Krallık [üç merkez], Finlandiya [iki merkez], İsveç, Norveç ve Hollanda [dört merkez]) çok disiplinli bir grup (EuroQol Group)¹⁴³ tarafından ortak bir şekilde geliştirilmiştir. EuroQol Group'un sağlık ekonomisi, matematik, tıp, hemşirelik, felsefe, psikoloji ve sosyoloji gibi çeşitli disiplinlerden üyeleri bulunmaktadır. Araştırmacılar etkin bir şekilde pratik deneyler gerçekleştirmekte ve sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesine yönelik ortak ilgi unsurlarını paylaşmaktadır. Beş Avrupa ülkesindeki merkezlerde yer alan bu küçük araştırma grubu, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin değerlendirilmesine yönelik ortak bir ilgi ve vizyonla bir araya gelerek ilk toplantılarını Mayıs 1987'de gerçekleştirmiştir.

Grubun öncelikli amacı, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin tanımlanması ve değerlendirilmesine yönelik, herhangi bir hastalığa özel olmayan standart bir aracın ortak bir şekilde geliştirilmesinin fizibilitesini test etmektir. Grup, sağlık durumu değerlendirmelerinde uluslararası karşılaştırma kapasitesi yaratma konusuna özellikle ilgi duymaktaydı. Bu sayede veri ve yöntem alışverişinin mümkün olacağı, ortak yaşam kalitesi veri setlerinin referans amacıyla toplanmasının ve raporlanmasının standartlaştırılacağı öngörülmektedir.

EuroQol aracının temelini oluşturan ilk tanımlayıcı sınıflandırma sistemi üç farklı boyutu (mobilite, kendi kendine bakım, ana etkinlik, sosyal ilişki, acı, duygudurum), üç boyutta iki farklı düzeyi ya da kategoriyi ve diğer üç boyutun her birinde üç düzeyi içermektedir. Bu boyutlar Sağlık Kalitesi Ölçeği, Hastalık Etki Profili, Nottingham Sağlık

Profili ve Rosser İndeksi dahil olmak üzere mevcut sağlık durumu ölçeklerinin tanımlayıcı içeriğinin ayrıntılı bir şekilde incelenmesiyle seçilmişti. Elde edilen tanımlayıcı sistem, toplam 216 olası sağlık durumunu tanımlamaktaydı. Bu durumlara göreceli değerler verilebilmesi amacıyla grup, bir puanlama çalışması gerçekleştirdi. Bu çalışmada gönüllülerden 216 sağlık durumundan 16 tanesini görsel analog ölçekte (termometre tasarımı) seçerek bunlara 0 ila 100 arasında puan vermesi istendi.¹⁴³ Daha sonra gerçekleştirilen geliştirme çalışmalarıyla başlangıçtaki altı boyutlu tanımlama sistemi, her birinde üç düzeyin ve toplamda 243 olası sağlık durumunun olduğu beş boyuta düşürüldü. EuroQol aracının halen geliştirme sürecinde olmasına ve ekonomik ölçek olarak tam potansiyeli net olmamasına rağmen, grubun bazı üyeleri Rosser matrisinde QALY'lerin hesaplanması için kullanılan ağırlıkların belirlenmesi için bu aracın kullanılmasını istemektedir. Ancak henüz bu tür bir uygulamaya ve aracın klinik bağlamda kullanımına yönelik bir yayın bulunmamaktadır. Ayrıca aracın doğruluk ve güvenilirlik kanıtları da sınırlıdır. EuroQol aracının doğruluğu, güvenilirliği ve hem profil hem de indeks için klinik uygulama çalışmaları devam etmektedir.

Sağlık Durumuna Yönelik Ekonomi Dışı Önlemler

Hastalık Etki Profili (SIP)

1970'li yılların başında, sağlık hizmetleri araştırmaları alanında en acil gereksinimlerden birinin sağlık hizmetlerini değerlendirmeye yönelik yöntemler geliştirilmesi olduğu düşünüüyordu.¹⁴⁴ Bunun nedeni, gelişmiş ülkelerde odak noktasının hastalığın iyileştirilmesinden hastalığın günlük faaliyetler üzerindeki etkisini en aza indirmeye kaymış olmasıdır. Tedavinin etkililiği ve verimliliği artık morbidite ve mortalite oranlarıyla ölçülmemektedir.¹⁴⁵ Bunun yerine, faaliyetlerin gerçek performansına yönelik öngörülerin, tıbbi bakımı ve bu bakımın hastaların *yaşam kalitesi* üzerindeki etkilerini değerlendirmeye, *gereksinimleri* incelemeye ve *kaynakların* nasıl atanacağını belirlemeye yönelik uygun ve duyarlı göstergeler sunması gerekmektedir.

Bu nedenle, sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere uygun bir sonuç ölçütü geliştirmek amacıyla SIP geliştirilmiştir. Sağlık durumuna yönelik güvenilir, geçerli ve duyarlı bir ölçüt üretmesi amacıyla hastalıkla ilişkili işlev bozukluğunu ölçmek üzere kavramsallaştırılmıştır. SIP aynı zamanda bir kişinin hem fiziksel hem de psikososyal günlük faaliyetlerine yönelik algısını ortaya koymak amacıyla da tasarlanmıştır.

Başlangıçta hastalardan, bakım sunan kişilerden (sağlıklı görünen), sağlık mesleği mensuplarından ve literatür taramasından günlük yaşamla ilgili olan ve sosyal faaliyetleri, duyguları ve fiziksel işlevi kapsayan hastalıkla ilişkili işlev bozukluğu olanları tanımlayan 1250 ifade toplanmıştır. Standart gruplandırma tekniklerinin uygulanmasının ardından, SIP'nin ilk formunda 14 günlük faaliyet alanına yönelik 312 ifadeye ulaşılmıştır. Ardından bu ifadeler sırasıyla 235'e, 189'a ve nihayet 136'ya düşürülmüş, bunlar 12 günlük faaliyet alanında gruplanmıştır. SIP bir görüşmeci tarafından ya da kişinin kendisi tarafından uygulanabilir. İşaretlebilir kutucuk formatında sunulan ifadeler, bireylerin kendilerine ve sağlıklarına en uygun tanımlayıcı ifadeleri belirtmesini sağlamaktadır. Belirli bir kategoride anketteki her bir seçeneğin işlev bozukluğu olanın şiddetini puanlamak için eşit aralıklı kategori ölçeklendirme yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışma ilk kez 25 kişilik bir jüri üzerinde gerçekleştirilmiş, ardından bir grup uygulamasında (108 kişilik) daha büyük bir grubun üyeleri üzerinde denenmiştir. SIP seçeneklerinin derecelendirilmesi aşağıdaki noktalar dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

1. Her bir alanda çeşitli fonksiyonların ve farklı şiddet derecelerinin bulunması, SIP seçeneklerinin eşit olarak ağırlıklandırılmamasına yönelik içgüdüsel kanıt sunmaktadır.
2. SIP'nin çok kapsamlı olması nedeniyle bir hastalığın iki kişi üzerindeki etkisi, bu iki kişi aynı sayıda tanımlayıcı seçeneği işaretlemiş olsa dahi çok farklı olabilir.

3. Sağlıkla ilgili davranışların tanımlanmasında sosyal ve kültürel farklılıklar olabilir, yani her bir seçeneğe popülasyonun alt gruplarına göre farklı bir şekilde değer verilebilir. Bu sayede ölçeklendirme, herhangi bir aracın sosyal ve kültürel gruplarda ne ölçüde geçerli olduğunu test etme imkanı da sunar.
4. Sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesine yönelik daha önceki çalışmalarda yaygın olarak karşılaşılan eleştirilerden biri duyarlılıktır.

Bu nedenle, SIP'nin doğruluğunu ve varyansları dikkate alma konusundaki duyarlılığını artırmak için ölçeklendirme uygulanmıştır.¹⁴⁶

QALY gibi SIP de kaynak kullanma kararlarında sağlık durumu göstergelerinin rolünün önemine yönelik bir endişe nedeniyle geliştirilmiştir ancak sosyal uzlaşmayı da içermektedir. Kullandığı sağlık durumunu tanımlayıcı ifadeler, Rosser İndeksinin aksine çok daha geniş bir konsültasyon sonucunda elde edildiğinden SIP, toplumsal görüşlerin bir ürünüdür. Puanlama sistemleri konusunda her iki yöntem de nispeten sınırlı sayıda değerlendirici kullanmakla suçlanabilir. Ancak SIP için art arda gerçekleştirilen iki ölçeklendirme çalışmasında (daha önce bahsedildiği şekilde), iki grup arasındaki farklılıklara rağmen çok benzer sonuçlar elde edilmesi, değerlerin kültürel gruplardaki farklılıklardan etkilenemeyeceğini işaret etmektedir. Buna göre, iki tekniğin temelindeki felsefede birkaç değişiklik olduğu görülmektedir.

SIP tekniğinde *aralık ölçeği* oluşturulması için kategori derecelendirme yöntemi kullanılmaktadır. Rosser ise *oran ölçeği* geliştirmek için büyüklük tahmin yöntemini kullanmıştır. Ayrıca aralık ölçeği kullanıldığında ilk değerlendirmeler arasında tutarlılık olduğuna yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Genel kanı, SIP için kullanılan ölçeklendirme yönteminin QALY ile ilişkilendirilen yöntemden üstün olduğudur. Ayrıca Rosser matrisine kıyasla SIP'nin güvenilirliğine ve geçerliliğine yönelik kanıt oranı da daha fazladır.

SIP'nin Birleşik Krallık'a uyarlanan versiyonu olan ve 1986 yılında Salek tarafından geliştirilen UKSIP, ölçek değerleri (ağırlıklar) dahil olmak üzere orijinal SIP'nin tüm özelliklerini korumuştur. UKSIP çeşitli klinik durumlarda geçerlilik, güvenilirlik ve duyarlılık açısından test edilmiştir. Her iki aracın da sınıflandırma sistemi benzerdir. Bununla birlikte, UKSIP'nin formatı ve sunumu hasta dostu olması ve kişilerin kendi kendilerine uygulama yapmasını kolaylaştırması için SIP'ninkinden farklı hale getirilmiştir.

Tıbbi Çıktı Çalışmaları (MOS)

MOS'nin 36 maddelik kısa sağlık anketi (SF-36), klinik uygulama ve araştırmalarda, sağlık politikası değerlendirmelerinde ve genel popülasyon anketlerinde sağlık durumunu belirlemek amacıyla oluşturulmuştur.¹⁴⁷ SF-36, sekiz farklı alanda sağlıkla ilişkili işlev bozukluğu olanları değerlendiren çok maddeli bir ölçektir. Bu alanlar fiziksel sorunlar, vücutta ağrı, sosyal işlevsellik, genel akıl sağlığı (psikososyal sorunlar ve psikososyal sağlık), duygusal sorunlar nedeniyle rol sınırlamaları, canlılık (enerji/yorgunluk) ve genel sağlık algılarıdır. SF-36 maddeleri, 20 ila 40 yıldır ya da daha uzun süredir kullanılan araçlardan uyarlanmıştır. Sınırlılıkları ölçmek için kullanılan çeşitli araçlar arasında fiziksel işlevsellik, sosyal işlevsellik ve rol işlevselliği bulunmaktadır. Ayrıca genel akıl sağlığı ve genel sağlık algıları da incelenmektedir. SF-36, 14 yaş ve üstü kişilerin kendi kendilerine uygulayabilecekleri ya da eğitilmiş bir görüşmeci tarafından yüz yüze veya telefon üzerinden uygulanabilecek şekilde tasarlanmıştır.

SF-36 maddeleri ve ölçeklerine yönelik puanların hesaplaması gayet basittir. Bu işlem için sağlık durumu kavramı olarak sunulan sekiz ölçeklik bir setin puanlanmasına izin veren Likert toplamı oranlama yöntemi kullanılmaktadır.

QALY Küme Tabloları

Yakın zamanda, çeşitli sağlık hizmetlerinde kaynakların kullanılmasına yönelik politika kararlarında kullanılmak üzere sağlık girişimlerinde kazanılan her bir kaliteye ayarlı yaşam

yılı (QALY) için maliyet etkililik karşılaştırmaları gerçekleştirilmiştir. QALY küme tablosu başına maliyeti belirlemek için QALY'lerle ilgili bilgiler, farklı tedavilerin maliyetleriyle (maliyet-yararlılık analizi) bir araya getirilmiştir.¹⁴⁸⁻¹⁵¹ QALY küme tablosu, yararlı bir tedavi programının olumlu QALY'ler yarattığı ve etkili bir tedavi programında QALY başına maliyetin mümkün olduğunca düşük olduğu ilkesine dayanmaktadır. Bu nedenle, yüksek öncelikli bir tedavi programında QALY başına maliyet düşük, düşük öncelikli bir tedavi programındaysa QALY başına maliyet yüksektir.^{148,149} QALY küme tablosunda, QALY başına maliyet açısından en yüksek yararı veren girişim, tablonun en üst sırasında yer almakta, maliyet etkililiği daha az olan girişimler azalan öncelik sıralamasına göre tabloya eklenmektedir. Elbette küme tablosunun en altında yer alan girişimler, sağlık bütçesinin tüketilmesi durumunda olumsuz etki yaratacaktır.

Genel olarak maliyet etkililik küme tabloları, sağlık hizmetlerindeki karar mercileri (Birleşik Krallık'ta Sağlık Bakanlığı gibi) açısından cazip görülmektedir.^{152,153} Bu tablolar, kısa süre önce Oregon eyaletinde kamu sağlık kaynaklarının atamalarını gerçekleştiren yetkililerin de dikkatini çekmiş, bunun sonucunda *Oregon Deneyimi* projesi hazırlanmıştır.^{139,154} Bununla birlikte, QALY tablolarının sağlık hizmetlerinin sınırlandırılması için kullanılması ve bu sorunun çözülmesi için bilimsel yöntemlerden yararlanılması, etik açıdan eleştirilerin hedefi olmuştur. Karar verme aşamalarında ilgili kişilerin (yani hekimlerin ve hastalarının) uzaklaştırılması, klinik yaklaşımlardaki duyarlılığı ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca QALY'ler hastalar arasında seçim yapmak için kullanılabilir, bu da adil olmayan sonuçlar yaratabilmektedir. Doğal olarak, sağlık hizmetlerinin önceliklendirilmesinde maliyet etkililik yaklaşımı, yarara dayalı maksimizasyon ilkelerini kullanmaktadır. Bu nedenle de yaşları ve hastalıkları sayesinde daha uzun ve daha iyi sağkalım oranına sahip hastalara iltimas gösterilmektedir.

Sorunlar

QALY'lerin cazipliğine ve kavramsal açıdan basitliğine rağmen, bunlara yönelik tartışmalar ve eleştiriler devam etmektedir. QALY temelli sistemlerin sınırlandırma aracı olarak kullanılmasına yönelik etik ikilem açık bir şekilde kabul edilse de QALY'nin teknik sorunlarını gözden kaçırma tehlikesi bulunmaktadır. Bu sorunlardan bazıları kısaca ele alınacaktır.

Genç insanlar ve beklenen yaşam süresi daha uzun olan hastalar tedavi edildiğinde QALY yararı artacağından, genel olarak QALY'lerde yaşlılara ve beklenen yaşam süresi kısa olan kişilere yönelik bir ayrımcılık uygulanmaktadır. QALY'ler genellikle çok katıdır ve bunun iki önemli nedeni bulunmaktadır: (1) Rahatsızlık ve sıkıntı düzeyi yüksek olan sağlık durumlarına düşük değer verilmesi ve (2) zaman geçtikçe insanların kötüye giden sağlık durumlarına tolerans geliştirerek yargılarını genellikle daha iyi yönde değiştirmesi.^{153,155,156}

Gudex, literatürde incelemeye alınan tüm gönüllülerin bu tıbbi girişimleri yaşayan tüm hastaların temsilcisi olduğu varsayımında bulunmuştur.¹⁵⁰ Ancak incelenen yedi tıbbi çalışmada örnekler, karşılık gelen toplulukları yaklaşık olarak temsil etmekte, diğer toplulukları ise olasılıkla daha az oranda temsil etmektedir.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Ayrıca Gudex, iyileşmiş yaşam kalitesi sonuçlarının ameliyat olan ve sürekli tedavi alan, dolayısıyla uzayan yaşam sürelerinde ya da belirtilen iyileşme süresinde sağlık durumu kötüye gitmeyecek olan hasta gruplarından alındığı varsayımında bulunmuştur. Ancak incelenen bazı tıbbi durumlarda yaşam kalitesi skorunun değişiklik göstermesi olasıdır. Örneğin böbrek nakli yapılan hastalarda, altıncı aydan sonra görülen greft sonrası başarısızlık insidansı, nakil sonrası yaşam kalitesi skorlarını olumsuz olarak etkileyecektir. Bu durum da böbrek naklinin maliyet etkililiğini azaltacaktır.

Gudex ayrıca farklı zamanlarda farklı yerlerde gerçekleştirilen çalışmalardaki bilgilerin aynı küme tablosunda karşılaştırılabileceği varsayımında bulunmuştur (Gudex lig tablosu Britanya ve diğer ülkelerde 1968 ile 1985 yılları arasındaki 17 yıllık sürede yayınlanan

literatürlerdeki bilgileri karşılaştırmaktadır). Ancak bu yaklaşım, tıbbi girişimlerin yararlarının zaman içinde artacağı ve hem teknik gelişmeler hem de ölçek ekonomileri sonucunda bu durumun girişimlerin ilgili maliyetlerini etkileyeceği gibi önemli bir noktayı dikkate almamaktadır. Ayrıca yarar ve maliyetler ülkeler ve hatta bir ülkedeki bölgeler arasında farklılık gösterebilir. Bu durum, aynı coğrafi konumda gerçekleştirilmeyen çalışmaların sonuçlarının dış faktörlerden etkilenebileceği anlamına gelmektedir.^{153,156}

Etik konusunda ise Nord, sağlık durumu indeksinin, ilgili bireylerin sağlık durumuna göre yaşamın kendisine değer biçmek anlamına geldiğini öne sürmektedir.^{155,136} Diğer bir deyişle, tekerlekli sandalyedeki bir yaşam, engelliliğin olmadığı bir yaşama göre hem daha az sağlıklı hem de daha az değerli olarak görülmektedir. Bu konum, etik açıdan son derece tartışmalıdır¹⁶⁰ ve engelli bireyler tarafından rahatsız edici bulunmaktadır.

Ayrıca sağlık durumu indeksi, tamamen sağlık iyileşmesinin boyutuna odaklanmakta ve başlangıç noktası ile bitiş noktasını dikkate almamaktadır. Toplumun, durumu çok kötü olan bir kişide görülen küçük fakat önemli bir iyileşmeyi daha az kötü bir durumdaki bir kişide görülecek daha yüksek oranda iyileşmeye tercih edeceği gerçeğini dikkate almamaktadır. Norveç gibi bazı ülkelerde bu tercih, Ulusal Sağlık Hizmetlerinde önceliklendirmeye yönelik resmi kılavuzun bir parçasıdır. Sağlık durumu indeksi, işlev bozukluğu durumları aynı ancak iyileşme potansiyelleri farklı olan iki kişi söz konusu olduğunda, her ikisi de tedaviyi eşit derecede hak ettiğinden toplumun onlara aynı önceliği vermek isteyebileceği gerçeğini de göz ardı etmektedir.¹⁶⁰

Nord, kazanılan QALY'lerin yalnızca üretilen sağlığın göstergesi olarak kabul edilmesi sayesinde bu sorunun bir dereceye kadar çözülebileceğini öne sürmektedir. Ardından, bir sağlık hizmeti programının toplam sosyal değerinin belirlenmesi için dağılımsal ve etik noktalar eklenebilir. Bu konular hakkında daha fazla bilgi almak için 11–14, 135, 136, 153 ve 156 numaralı kaynaklardan yararlanabilirsiniz.

QALY kavramı ve QALY başına maliyet küme tabloları konularındaki etik ve teknik tartışmalar ışığında, QALY küme tablolarının dikkatli bir şekilde kullanılması gerektiği görülmektedir. Ayrıca bu tablolar kaynakları, ürettikleri sağlık yararları açısından daha az etkili olan etkinliklerden daha yüksek etkililiğe sahip etkinliklere kaydırma kararı verilirken yalnızca bir araç olarak kullanılmalıdır.^{11–14,161}

Maliyet-Kazanç Analizi

Ekonomik değerlendirmenin amacı, herhangi bir girişim için "paranın karşılığı" açısından bilgi elde etmek olduğundan, tedavilerde "yaşam kalitesindeki iyileşme" gibi soyut yararların maddi karşılıkları belirlenmek istenmektedir. Buna yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiş, örneğin bireylere sağlık durumlarının iyileştirilmesi için ne kadar para verebilecekleri sorulmuştur. 1986 yılında yayınlanan makalesinde Thompson, artrit hastalarının durumlarının tamamen iyileşmesi karşılığında hane gelirlerinin %22'sini vermeyi kabul ettiklerini belirlemiştir.^{45–46}

Ödeme isteği (WTP) ile ilgili bilgiler, açık uçlu teknikler ya da ayrı sorgulama gibi farklı yöntemlerle elde edilebilir. Johannesson ve arkadaşları ise 1991 yılında hipertansiyon tedavisi alan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, açık uçlu soru sorma tekniği (ortalama 390 SKR) ya da ayrı soru sorma tekniği (ortalama 4500 SKR) kullanılmasına bağlı olarak WTP oranının çok farklı olduğunu göstermiştir.¹⁶²

Yazarlar, bireylerin farklı tedavilere yönelik değerlendirmelerini alma konusunda ayrı soru sorma tekniğinin daha uygun olduğu sonucuna varmıştır.

Ancak Birleşik Krallık ve diğer bölgelerdeki insanlar, sağlık hizmetlerinin tüketim noktasında ücretsiz olması gerektiğini düşündüğünden, WTP sorularına anlamlı bir şekilde yanıt vermeleri zor olabilir. Ayrıca bir kişinin ödeme kapasitesi, vereceği yanıtları da etkileyebileceğinden, maddi durumları daha kötü olanlarınkine kıyasla daha zengin kişilerin seçimlerine daha fazla ağırlık verilebilir.

Zorluklara ve WTP değerlendirmelerin tartışmalı doğasına rağmen, maliyet-yarar analizlerine yönelik ilgi canlanmaktadır. Yakın zamanda yayınladıkları makalelerinde

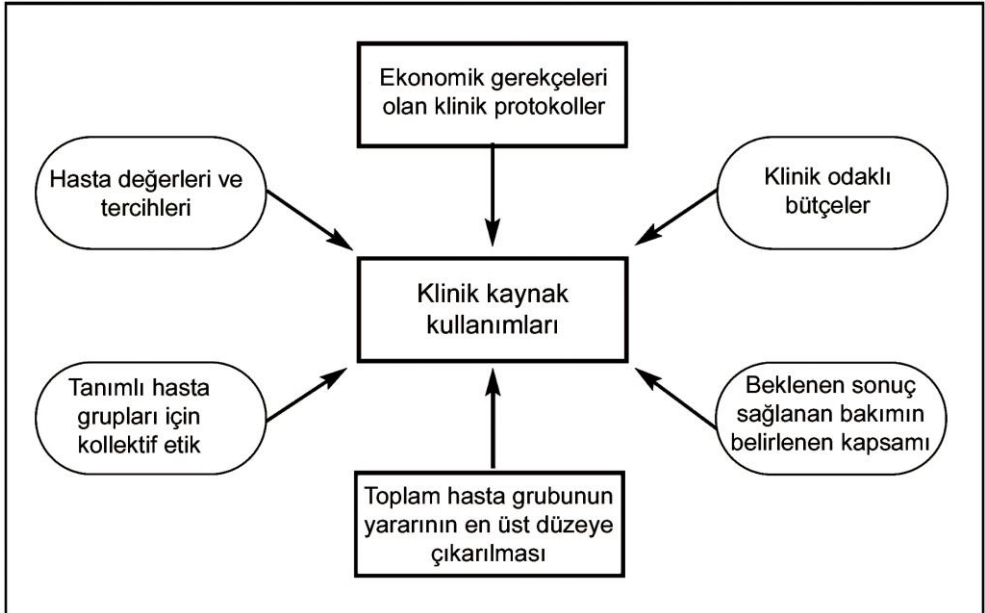
Morrison ve Gyldmark, sağlık hizmetlerinin yararlarının ölçülmesinde koşullu değerlendirilmenin (ödeme isteği ve hizmetin kaybedilmesini ya da azalmasını kabul etme isteği) nasıl kullanıldığını incelemiş, gelecekte yöntembilimi iyileştirmek için önerilerde bulunmuştur. Örneğin anlamlı sonuçlar elde edilmesi için karşılanması gereken beş kriteri listelemişlerdir.¹⁶²

1. Soru, sigorta karşılığında maksimum WTP olarak sorulmalıdır. Yanıt veren kişilere aşağıdaki bilgiler verilmelidir:
2. Tedaviye gereksinim duyma açısından istatistiksel olasılık.
3. Tedavi olmadığı durumda beklenen sağlık profili.
4. Tedavi sürecinin tanımı.
5. Tedavinin klinik etkililiği:
 - İstatistiksel başarı olasılığı;
 - Başarılı olması durumunda beklenen sonuç;
 - Başarısız olması durumunda ortaya çıkabilecek sonuç.

Donaldson, sağlık veya sağlık hizmetlerinde WTP'ye yönelik çalışmaları inceleyerek gelecekte ekonomik değerlendirmelerde WTP tekniklerinin kullanılacağı mevcut çalışmalarda nelerin iyileştirilmesi gerektiğine yönelik yorumlarda bulunmuştur.¹⁶³ Sonuç olarak, koşullu değerlendirme teknikleri kullanılarak gerçekleştirilen maliyet-kazanç analizlerinin sonuçlarının öncelik belirleme gibi konularda kullanılabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KLİNİK KAYNAK YÖNETİM MODELİ

Birleşik Krallık'taki reformlar, bakımla ilgili tüm kararlarda klinisyenleri sorumlu tutmaya çalıştığından, kullanabilecekleri uygun modellerden biri "klinik kaynak yönetim modeli"dir (Şekil 4).¹⁶⁴ Burada amaç, belirli bir hasta grubunun sınırlı bir bütçe kapsamındaki sağlık kazanımını en üst düzeye çıkarmaktır.

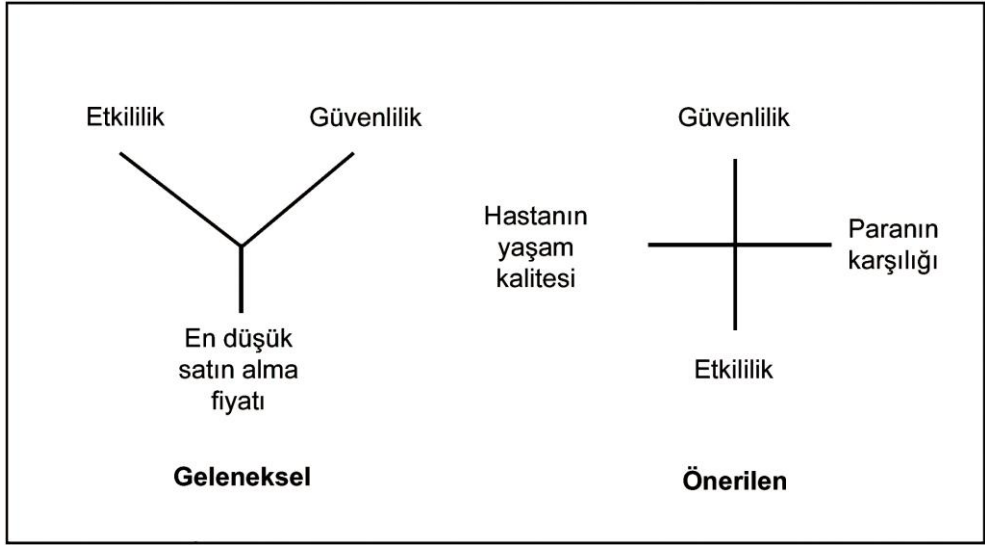


Şekil 4: Klinik kaynak yönetim modeli. (Measuring the Benefits of Medicines; the future agenda, Office of Health Economics, 1989 kullanılarak hazırlanmıştır.)

Bunun için ekonomik açıdan geçerli gerekçeleri olan tedavi protokollerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca farklı tedavi seçeneklerinden hangi sonuçların beklenebileceğinin ve hem ilk tedavinin bir parçası olarak hem de farklı tedavi edici yaklaşımların yan etkilerinin veya komplikasyonlarının tedavisinin maliyeti açısından hangi kaynakların tüketileceğinin bilinmesi gerekmektedir. Tedavilerin uygun sonuçlarına ve bakım kalitesinin gereksinimleri karşılayıp karşılamayacağına karar verilirken kilit unsur hastalar olması gerektiğinden, hastaların değer ve tercihleri de dikkate alınmalıdır.¹⁶⁵

Aynı sistemde klinisyenler takas da yapabilecek, yani başka alanlarda tasarruf sağlandığı takdirde daha pahalı ilaçlar için para ayırabileceklerdir. İlaç bütçelerinin yalnızca eczane yöneticilerinin sorumluluğunda olduğu dönemde, bu tür takasların yapılması çok zordu.

Kısa süre önce *Pharmaceutical Journal*'da yayımlanan makalesinde Barber, belirli hastalık alanlarında gelecekte hangi tıbbi ürünlerin kullanılması gerektiğini değerlendirmek üzere benzer bir yöntem kullanmıştır. Bu yöntemde tedavi seçenekleri yalnızca etkililik, güvenilirlik ve ilk fiyat yerine güvenilirlik, etkililik, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etki ve "paranın karşılığı" açısından değerlendirilmiştir (**Şekil 5**).¹⁶⁶



Şekil 5: Farmasötik girişimlerin uygunluğunun değerlendirilmesi.

SOSYOEKONOMİ VE KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI

Geçtiğimiz 10 yılda, ilaçların sosyoekonomik değerlendirmesine yönelik ilgi gittikçe artmıştır. Bunun sonucunda, klinik ilaç araştırmaları yaşam kalitesi ve ekonomik değerlendirmelere özellikle odaklanan bu tür çalışmalar gerçekleştirmiştir. Hatta bu ilgi patlaması, literatürde de benzer bir büyümeyle etkisini göstermiştir. Daha geniş bir açıdan bakıldığında bu durumun nedeni, sağlık bakımı ve politikalarını belirleyen mercilerin sağlık girişimlerini değerlendirirken etkililik ve paranın karşılığına gittikçe daha fazla ilgi göstermesi olabilir. Bu nedenle sektör, klinik ilaç araştırmalarının sosyoekonomik unsurları sayesinde kendi ürünlerinin daha fazla kabul göreceğini ve tercih edileceğini ummuştur.^{15,16,23,167}

Sosyoekonomik değerlendirmeler genel olarak sağlıktaki iyileştirmeleri ne derecede ölçtükleri ve bunlara ne kadar değer verdikleri açısından farklılık gösterir. Modern tıp, yaşam süresini uzatmaktan ziyade yaşam kalitesini iyileştirmeye odaklandığından, tıbbi ürünlere yönelik sosyoekonomik araştırmalarda yaşam kalitesi özellikle önem kazanmıştır. Yaşam kalitesi değerlendirmeleri çok çeşitli klinik ilaç araştırmalarına (klinik araştırmalar

ve epidemiyolojik araştırmalar), özellikle de süregelen hastalık alanlarında kullanılmak üzere üretilen ilaçlardaki araştırmalara dahil edilmiştir.¹⁶⁸⁻¹⁷³ Sosyoekonomik değerlendirmelerde yaşam kalitesi, yaşam kalitesi ölçekleri/profilleri ve yararlılık ölçümleriyle ölçülmekte ve değerlendirilmektedir.

Yaşam Kalitesi Ölçekleri/Profilleri

Hastanın yaşam kalitesini etkilediği düşünölen pek çok özelliği barındıran (fiziksel işlevsellik, psikososyal işlevsellik ve kendi kendine bakım gibi) pek çok araç bulunmaktadır (**Tablo 6**).^{174,175} Bu araçlar arasında başlıca yöntemler de bulunmaktadır: Hastalık Etki Profili/Birleşik Krallık Hastalık Etki Profili^{145,176,177} genellikle bir hastalığın hastanın işlevsel davranışları üzerindeki etkisini değerlendirmektedir. Nottingham Sağlık Profili¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ hastalığın semptomatik kanıtlarını ve günlük faaliyetler üzerindeki etkisini değerlendirmekte, aynı zamanda Birleşik Krallık'ta kalp nakli programlarının ekonomik değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.¹⁸¹ McMaster Sağlık İndeksi Anketi¹⁸² yaşamın fiziksel, sosyal ve duygusal unsurlarını ele almakta ancak bunları hastanın semptomlarından bağımsız değerlendirmektedir. SF-36 (kısa tıbbi sonuç çalışması formu)¹⁴⁷ sekiz günlük faaliyet alanında sağlıkla ilgili işlev bozukluğu olanları değerlendirerek klinik uygulama ve araştırmalarda sağlık durumunu belirlemek amacıyla hazırlanmıştır. Spitzer Yaşam Kalitesi İndeksi¹⁰⁵ yaşam kalitesi unsurlarını belirlemeyi amaçlamaktadır ve öncelikli olarak kanser hastalarının tedavi öncesinde ve sonrasında takip edilmeleri için kullanılmaktadır. Sağlık Kalitesi Ölçeęi¹⁸³ fiziksel faaliyetlerin, kendi kendine bakma faaliyetlerinin ve sosyal faaliyetlerin sınırlamalarına yönelik performans ve tercihleri ölçmektedir. Genel Psikolojik Sağlık İndeksi¹⁸⁴ yalnızca psikolojik sağlığa yönelik ölçümler sağlamaktadır. Genel Sağlık Derecelendirme İndeksi¹⁸⁵ ise hastaların sağlık algıları ve hastalığın fiziksel işlevler üzerindeki etkisini ele almaktadır.

Tablo 6: Başlıca yaşam kalitesi değerlendirme yöntemlerinin özeti.

Ölçüt	Kategoriler	Maddeler	Tamamlama süresi (dakika)	Uygulama yolu
Hastalık Etki Profili/Birleşik Krallık Hastalık Etki Profili	12	136	20-25	Görüşmeci ile ya da kendi kendine
Nottingham Sağlık Profili	6	45	10	Kendi kendine
McMaster Sağlık İndeksi	13	59	20	Kendi kendine
SF36 (MOS kısa form)	8	36	10-12	Görüşmeci ile ya da kendi kendine
Spitzer Yaşam Kalitesi İndeksi	5	5	1-2	Kendi kendine
Esenlik Kalitesi Ölçeği	8	50	12	Görüşmeci
Psikolojik Sağlık İndeksi	6	22	10	Görüşmeci ile ya da kendi kendine
Genel Sağlık Derecelendirme İndeksi	6	29	7	Görüşmeci ile ya da kendi kendine

Yararlılık Ölçümleri

Yararlılık ölçümleri, ilaç tedavileri dahil olmak üzere sağlık girişimlerinden elde edilen para değerini değerlendirme alanında ekonomistler tarafından tercih edilen yöntemlerdir. Bu nedenle, *yararlılık skorları* üzerinden^{128,186} sağlık durumuna yönelik tek bir değer belirleme isteği, ekonomistleri genelleştirilebilir, küresel bir yaşam kalitesi indeksi aramaya

yöneltmiştir. Bu küresel yaşam kalitesi indeksi, sağkalım verileriyle birleştirilerek tedaviden kazanılan QALY'lerin hesaplanmasında kullanılabilir. Bu tür yararlılık skorları 0,0 ila 1,0 ölçeğinde değerlendirilir. 0,0 ölüm durumunda yaşam kalitesini ve 1,0 ise mükemmel sağlık durumunda yaşam kalitesini ifade etmektedir.

Yaşam Kalitesi Ölçütlerinin Seçimi

Klinik ilaç araştırmalarında yaşam kalitesinin ölçümünde en önemli görev, uygun yaşam kalitesi aracının seçilmesidir. Arzu edilen senaryo, *güvenilirlik* (bir aracın yaşam kalitesini tekrar edilebilir ve tutarlı bir şekilde ölçme kapasitesi) ve *geçerlilik* (bir aracın ölçülmek istenen unsuru ölçme kapasitesi) ve *hassasiyet/duyarlılık* (bir aracın küçük ancak klinik açıdan önemli değişiklikleri belirleme kapasitesi) gibi psikometrik unsurlarda kabul edilebilir düzeyde sonuç vermiş mevcut ölçütlerden birini seçebilmektir. Ancak yeni bir aracın geliştirilmesi gerekiyorsa bu özellikler, aracın çalışmada kullanılmasından önce karşılaması gereken en düşük gerekliliklerdir.

Klinik ilaç araştırmalarında yaşam kalitesi ölçütünün seçimi konusunda merkezi rol oynayan "jenerik ve özel" tartışması halen devam etmektedir. Jenerik ya da genel araçlar, farklı hastalıklarda ya da tedavilerde geniş kapsamlı uygulama için tasarlanmıştır ve günlük faaliyetlerin yaşam kalitesinde, özellikle fiziksel ve psikososyal alanlarda kapsamlı olabilir. Jenerik ölçütler aynı zamanda süregen hastalıklar arasında karşılaştırma yapılmasını da olası kılmaktadır. Geniş kapsamda ele alındığında "profiller" ve " yararlılık ya da indeks ölçümleri" olarak iki sınıfa ayrılırlar. Bunlar önceki bölümlerde kapsamlı bir şekilde ele alınmıştır. Tekli İndeks ölçütleri, değişikliğe yanıt vermeseler de maliyet etkililik ve maliyet- yararlılık analizleri açısından yararlıdır.

Özel ölçütlerse belirli hastalık durumlarının ya da faaliyet alanlarının bir hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Özel ölçütler, "hastalık durumuna özel" ya da " işlev ya da tedaviye özel" olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmaktadır. İşlev ya da tedaviye özel ölçütler, özel araçların geliştirilmesinde yakın zamanda benimsenen yaklaşımlardır. Belirli bir tedavi alanında farklı hastalık durumları arasında ayırım yapabilmeleri için yüksek oranda ayırt edici geçerliliğe sahip olmaları gerekmektedir. Örneğin kardiyovasküler hastalıklara özel bir ölçütün hipertansif, anjina ya da kalp yetmezliği hastaları arasında ayırım yapabilmesi veya böbreklere özel yaşam kalitesi araçlarının son dönem böbrek yetmezliğinde (hemodiyaliz, sürekli ayaktan periton diyalizi, böbrek nakli hastaları) farklı tedavi modaliteleri arasında ayırım yapabilmesi gerekmektedir. Bu nedenle tedaviye özel ölçütler, rutin hasta izlemi açısından ideal araçlardır. Ayrıca hastalığa özel ölçütlerden daha geniş ve genel olarak daha ayrıntılı bir kapsamı olduğundan klinik ilaç araştırmalarına da uygundur. Özel ölçütler genellikle katılımcı dostudur ve değişikliklere daha fazla yanıt verirler. Bununla birlikte, jenerik ölçütlerin aksine, farklı hastalık ve tıbbi girişimleri karşılaştırmak için kullanılamazlar.^{187,188} Elbette özel ölçütlerin basitliği ve puanlama yapılmaması nedeniyle kaybolan bilgi arasında bir denge bulunmaktadır. Jenerik ölçütler farklı hastalık durumları arasında, özellikle de tekli indekslerde ekonomik analiz sonrasında yararlılık ölçümü için çok faydalıdır. Ancak klinik ilaç araştırmalarında bir ilacın plasebo ya da seçenek tedaviyle karşılaştırıldığı durumlarda hem özel hem de genel ölçütlerin kullanımı hem birbirini tamamlama hem de doğrulama açısından yararlı olduğu için önerilmektedir.^{168,169,173}

Toplanan verilerin gücü konusunda ciddi iddialarda bulunulacaksa, fizyolojik ve biyomedikal sonuçların ölçümünde olduğu gibi yaşam kalitesi araçlarının klinik ilaç araştırmalarında kullanılması da büyük dikkat ve yakın izlem gerektirmektedir. Özellikle de yaşam kalitesinin primer sonlanım noktalarından biri olarak görüldüğü durumlarda, araştırmacılar tarafından sıradan bir anket olarak görülmemelidir. Tüm yöntemler arasında katılımcıların kendi kendilerine doldurabildikleri anketler en güvenilir ve en çok tercih edilen anketlerdir, ayrıca çok daha düşük maliyet yaratırlar.^{174,175,177} Özellikle de cinsel

davranışlar ve aile hayatı gibi kişisel alanlarda bireylerin anketleri kendi başına doldurması en iyisidir. Ayrıca bu tür anketler, değerlendirici değişikliğinden ya da yanlılığından bağımsızdır. Ancak bireylerin kendi başına doldurduğu anketlerin avantajları hafife alınmamalı, katılımcılar anket boyunca tek başına bırakılmamalıdır. Anketlerin sunumu ve hastalara tesliminin eğitilmiş bir personel tarafından gerçekleştirilmesi hastaları anketteki tüm maddeleri doldurmak için olumlu bir şekilde motive edecek, personelin anket boyunca yanlarında olması da verilerin güvenilir ve kaliteli olmasını sağlayacaktır.¹⁴⁵

Son olarak, uygulama yöntemi seçiminin hastalık durumu ve çalışmadaki hastaların sosyokültürel farklılıklar temelindeki uygunluklarına bağlı olduğu unutulmamalıdır. Örneğin bilişsel zayıflama yaşayan hastalarda ya da yaşlı katılımcılarda anketin görüşmeci tarafından uygulandığı bir yöntem daha uygun olacaktır.

Yaşam kalitesi ölçütleri seçilmeden önce, planın ilk aşamalarında bazı hususların göz önünde bulundurulması gerekmektedir: (1) Neden sağlık durumu ya da yaşam kalitesi konuları üzerinde çalışma yapıldığı açıklanmalı, yaşam kalitesi geliştirilen çalışma bağlamında tanımlanmalıdır;⁸⁹ (2) çalışmanın yaşam kalitesi özelliklerinin kavramsal çerçevesi (primer sonlanım noktası mı yoksa sekonder sonlanım noktası mı olduğu) tanımlanmalı, klinik araştırmada ele alınacak sağlık durumunu yansıtan hastalık modeli en başta eksiksiz bir şekilde teyit edilmelidir; (3) seçim öncesinde mevcut araçlar dikkatli bir şekilde incelenmeli, genel/jenerik veya özel (hastalık durumu ve terapötik alan) araç kullanımı, uygulama/veri toplama (görüşmeci tarafından uygulama, kişinin kendisi tarafından uygulama) hususları belirlenmelidir; (4) seçim sonrasında potansiyel değerlendirme aracı (güvenilirlik, doğruluk, cevaplanabilirlik) dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (5) anketin klinik araştırmaya dahil edilmesinden önce pratikliğine yönelik pilot çalışma yapılması (anketin tamamlanması için gerekli olan süre ve anketin uygulanması ve verilerin toplanması için gerekli olan kaynaklar) son derece önemlidir.

Standardizasyon ve Analiz

Klinik ilaç araştırmalarında yaşam kalitesinin etkililik ölçütlerinden biri olarak değerlendirilmesi hem akademisyenler hem de klinik araştırma bilim insanları arasında yaygın bir şekilde kabul görmüştür.¹⁸⁹ Bununla birlikte, kullanılan yaklaşım ve tekniklerin standardizasyonuna yönelik genel bir uzlaşma bulunmamaktadır. Yaşam kalitesi sonuçlarının yaygınlaşması ve ciddiye alınması için klinik ilaç araştırmalarında denge kurulması ve üzerinde çalışılan tüm ilaçların daha eşit bir şekilde konumlandırılması amacıyla daha nesnel bir yaklaşım benimsenmesi gerekmektedir. Spilker^{190,191} ilaçları değerlendiren ya da karşılaştıran yaşam kalitesi araştırmalarında değerlendirmeye yönelik daha uygun bir protokol geliştirilmesi gerektiğini, dikkatle seçilmiş bir ya da iki alan veya bunların bileşenleri yerine tüm alanların ve her alandaki birden fazla bileşenin dikkate alınması gerektiğini savunmaktadır. Bu yaklaşım ilaç sektörü, formüller komiteleri, hekimler, hastalar ve düzenleyici kurumlar dahil olmak üzere tüm gruplar için pek çok avantaj sunacaktır. Geliştirilen standartlar ve daha dengeli, nesnel yaşam kalitesi verileri bu grupları teşvik edecektir.

Araştırma hipotezlerinin incelenebilmesi için yaşam kalitesi verilerinin uygun bir istatistiksel yöntemin uygun istatistiksel testleri kullanılarak elde edilmesi gerekmektedir. Verilerin niteliklerinin ve dağılımsal özelliklerinin parametrik yöntemin gerektirdiği tüm temel varsayımları karşıladığı durumlar haricinde, genellikle parametrik olmayan yöntemler seçilmektedir. Bu noktada, gerekli tek varsayımın *normalite* olmadığını hatırlamak iyi olacaktır. Aslında logaritmik transformasyon, normal olmayan şekilde dağıtılmış veri setlerinin çoğunu düzeltmektedir ancak varyansın homojenitesi gibi fazla önemli olmayan diğer varsayımlar da bulunmaktadır.¹⁷⁷ *Man-Whitney*, *Kruskall-Wallis*, *Wilcoxon Matched Pairs* ve *Friedman* gibi parametrik olmayan testler hastalar arasındaki ve hastalar içindeki farklılıkları test etmek için kullanılmaktadır. Spearman sıralama korelasyonu testiyse parametreler arasındaki ilişkileri incelemek için kullanılmaktadır. Parametrik olmayan testler daha az güçlüdür ancak kullanımları daha güvenlidir. Yaşam kalitesi verileri

incelenirken çok karmaşık ve büyük analizlerden kaçınmak gerekmektedir. Sonuçlar, çok az yorumlama gerektiren net bir formatta bildirilmelidir.

Klinik ilaç araştırmalarında sosyoekonominin ekonomik unsurlarının değerlendirilmesine dönecek olursak, sağlık ihtiyaçlarının karşılanması için kaynakların bulunması durumu ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir ve sağlık maliyetlerindeki hızlı artış, nispeten zengin olan ülkelerde bile başka yararlı alanlardaki kaynakların sağlık alanına aktarılmasını gerektirmiştir.¹⁹² Bu bağlamda, reçeteli ilaçlar her zaman duyarlı bir hedef olmuştur.

Klinik araştırma alanında ilaçların ekonomik açıdan değerlendirilmesinde girdiler (doğrudan, dolaylı ve soyut maliyetler) ile çıktılar (elde edilen yararlar) karşılaştırılmaktadır. Farklı ekonomik değerlendirme yöntemleri, özellikle de analizin çıktı tarafının ölçümünde değişiklik göstermektedir.

Ekonomik Değerlendirme Türünün Seçimi

Ekonomik değerlendirmenin en basit formu *maliyet* analizidir. Seçenek tedavilerin eşdeğer tıbbi sonuçlar ortaya koyduğu ve araştırmacının yalnızca maliyeti dikkate almak istediği durumlarda bu analizin kullanılması makuldür. Bu tür ekonomik değerlendirmede bir hastalığın ve tedavisinin yarattığı toplam maliyet denkleme dahil edilir. Bir diğer ekonomik değerlendirme formu da *maliyet- kazanç* analizidir. Bu analizde hem maliyet (doğrudan ve dolaylı) hem de yararlar (doğrudan ve dolaylı) parasal değer olarak ifade edilir. Soyut maliyetler ve hastanın yaşam kalitesi düzeyi gibi yararların parasal açıdan ifade edilmesi zor olduğundan, eşit derecede önemli olmalarına rağmen bunlar göz ardı edilir. Bu nedenle maliyet-yarar analizi tüm yararlar için parasal değer verilebildiği çalışmalar için kullanılmalıdır.^{15,16,193} Ekonomik değerlendirmelerin daha gelişmiş bir formu, maliyet etkililik analizidir. Bu analiz, maliyet ile doğal birim olarak ölçülen çıktıları (başarılı bir şekilde tedavi edilen vakalar ya da kazanılan yaşam yılı gibi) karşılaştırmayı amaçlayan çalışmalarda kullanılmalıdır.

Ancak ele alınan çıktı birimlerinin üzerinde çalışılan hastalığa özel olduğu durumlarda karşılaştırmalar yalnızca benzer etkileri üreten faaliyetler arasında yapılmalıdır.¹⁹³ Elbette çıktıyı ölçmek için genel indekslerin kullanıldığı durumlarda daha genel bir karşılaştırma yapmak olasıdır. Ekonomik değerlendirmenin en karmaşık formu *maliyet- yararlılık analizidir*. Bu analizde öncelikli konu *yaşam kalitesidir*. Bu tür çalışmalarda maliyet, çıktı ölçütleri gibi belirli yararlılık unsurlarıyla karşılaştırılmalıdır. Modern tıp yaşamın niceliğini değil, niteliğini iyileştirmeye odaklandığından, maliyet- yararlılık analizi klinik ilaç araştırmalarında en uygun ekonomik değerlendirme yöntemi haline gelmiştir. Bu nedenle, maliyet- yararlılık analizinde bir tedaviden elde edilen yaşam yılı kazanımı, bireylerin çeşitli sağlık durumlarına verdiği değerleri yansıtan yararlılık ağırlıklarına göre ayarlanmaktadır. Önceki bölümlerde ele alındığı üzere, maliyet- yararlılık analizinde en yaygın şekilde kullanılan çıktı ölçütü kaliteye göre ayarlanan yaşam yılıdır (QALY).

Hedeflerin Belirlenmesi

Sağlık girişimlerinin, özellikle de ilaç tedavilerinin ekonomik değerlendirmesi ilgi toplamaya ve klinik ilaç araştırmalarında önem kazanmaya devam edecektir. Bu nedenle ilaç sektörü, ekonomik değerlendirmenin ne zaman ve nasıl gerçekleştirileceği konusunda rehberlik arayacaktır.¹⁹⁴ Günümüzde ekonomik değerlendirme çalışmalarında yöntemsel sorunlara yönelik resmi kılavuzlar/standart protokoller ya da analiz standartları bulunmamaktadır. Bu nedenle Avrupa'da karar verme sürecini etkilemek amacıyla ekonomik değerlendirme gerçekleştiren ilaç sektörünün tutturması gereken pek çok hedef vardır. Ekonomik çalışmaların etkisine yönelik güçlü kanıt olmamasına rağmen, bu tür değerlendirmelere duyulan gereksinim ve değerlendirmelerin büyük potansiyeli devam etmektedir. Bu nedenle, değerlendirmelerin kimi, ne amaçla etkileyeceğinin bilinmesi çok büyük önem taşımaktadır.

Avrupa ülkelerinde ekonomik verilerin potansiyel kullanımına yönelik farklılıklar olması, yapılandırılmış ekonomik değerlendirmelerin uygun rolüne yönelik belirsizliği artırmaktadır. Bununla birlikte ekonomik verilerin, ürün geliştirme sürecine yönelik stratejik planlara ve dolayısıyla ürünün fiyatlandırmasına yardımcı olmak gibi şirkete özel önemli kullanım alanları bulunmaktadır.¹⁹⁴

Avrupa'da çalışma yönteminin/analizinin standardizasyonu devam etmektedir.^{47,48,194} Bunun sonucunda, politika belirleyiciler ya da sağlık mesleği mensupları tarafından yürütülen kaynak kullanma kararları arasında bağlantı kurulması amaçlanmaktadır. Avrupa, ABD, Avustralya, Kanada, Japonya ve diğer gelişmiş ülkelerde ilaçların ekonomik açıdan değerlendirilmesi gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır.

Bu nedenle, uzun dönemde uluslararası uyumlaştırma hedefi gözetilerek kısa dönemde Avrupa'da uyumlaştırma çalışmalarının başlatılması gerekmektedir. Ayrıca ekonomik değerlendirmelerin sağlık hizmetleri sisteminde merkezi karar verme mekanizmasına dahil edilmesi için uygun adımların ivedilikle atılması gerekmektedir.

Yöntembilimsel Sorunlar

Ekonomik değerlendirme, klinik ilaç araştırmalarında araştırmanın primer amacının (etkinlikten ziyade etkililik) bir parçası olmadığından, araştırmacılar tarafından yan bilgi olarak görülmektedir. Bu nedenle klinik araştırmaların tasarım ve planlama süreçlerine sonradan dahil edilmektedir. Klinik ilaç araştırmalarında ekonomik değerlendirmeden elde edilen yararın en üst düzeye çıkarılabilmesi ve toplanan verilerle analiz gerçekleştirilebilmesi için ekonomik değerlendirmelere yönelik yöntembilimsel konuların ilk tasarım aşamasında çalışmaya dahil edilmesi gerekmektedir. Ayrıca gerekli olduğu durumlarda ekonomik analistlerden öneri alınmalı ve bu kişiler çalışmaya dahil edilmelidir. Drummond ve arkadaşları¹⁹⁵ klinik araştırmalarda ekonomik değerlendirme üzerinde büyük etkisi olan üç tasarım kararı olduğunu öne sürmektedir. Bu kararlar tedavi seçimleri, örneklem boyutu ve araştırmanın yapıldığı yerdir.

Tedavilerin seçimi

Ekonomik değerlendirmelerde değerlendirmeye alınan tedaviler, sağlık hizmetlerinde karar mercilerinin karşılaştıkları seçeneklere mümkün olduğunca yakın olmalıdır (yeni bir ilaç, mevcut karşılaştırma ürünü ya da plasebonun seçilmesi). Bunun amacı, genellikle ruhsatlandırma otoritelerini memnun etmektir. Genellikle yeni bir ilaçla diğer tedavileri karşılaştıran çalışmalar, ilacın ruhsatlandırılmasından sonra gerçekleştirilmektedir. Bu da ekonomik değerlendirmenin başlangıçtaki fiyatlandırma kararı üzerinde daha az etkili olması anlamına gelmektedir. Araştırmalardaki hastalar, "gerçek yaşam" durumundan farklıdır. Bu sorun çalışmaya yeni bir kol eklenmesiyle (Örn: genel çekirdek grup) ya da klinik araştırmada olmayan ancak dahil etme kriterlerini karşılayan hastalardan veri toplanarak paralel retrospektif çalışma yürütülmesiyle çözülebilir.¹⁹⁶

Örneklem boyutu

Örneklem boyutu genellikle uygun istatistiksel anlamlılık düzeyinde belirli bir güce sahip "hedef farklılığını" (klinik açıdan önemli bir farklılığı tespit etmek için gerekli olan en düşük sayıda gözlem) temel almaktadır. Ancak birincil ve ikincil sonlanım noktalarında "klinik açıdan önemli fark" arasında büyük bir fark olduğunda sorunlar yaşanır (ekonomik değerlendirme çoğunlukla ikincil sonlanım noktasıdır).

Hatta bazı vakalarda örneklem boyutu arasındaki fark altı kata kadar çıkabilir. Ekonomik değerlendirmelerde hedef farklılığının büyük olması nedeniyle daha büyük bir örneklem boyutu gerekebilir, bu da yüksek oranda kaynak kullanımı anlamına gelmektedir.

Araştırmanın yapıldığı yer

Yer genellikle uygun hastaların bulunması ve klinisyenlerin katılmak istemesi gibi pratik nedenlerle seçilmektedir. Ancak yer seçilirken ekonomik değerlendirme açısından dikkate alınması gereken başka kriterler bulunmaktadır. Bu kriterler arasında tesisin büyüklüğü ya da klinik sonuçların diğer ortamlar için genelleştirilebilmesini etkileyecek diğer sağlık kaynaklarının varlığı bulunur. Örneğin bir yöntemin hastaneye yatış oranını azaltma konusundaki başarısı, halk sağlığı hizmetlerine ve resmi olmayan bakım ağının gelişme derecesine bağlı olabilir. Bu nedenle, bir yerde gerçekleştirilen bir araştırmanın klinik ve ekonomik sonuçları başka bir yerde geçersiz olabilir. Elbette bu bağlamda çok merkezli çalışmalar daha büyük bir sorun teşkil etmekte ancak bir yandan da ekonomik değerlendirme açısından fırsat oluşturmaktadır. Bununla birlikte günümüzde, ekonomik kriterlerin klinik araştırma yeri seçiminde rol oynamasına yönelik olanaklar sınırlıdır.

Eksiklikler ve Yaygın Hatalar

Drummond ve arkadaşları tarafından belirlenen başlıca eksikliklerin çoğu halen var olsa da makul bir ekonomik değerlendirmenin başlıca unsurları konusunda genel bir anlaşmaya varılmıştır.²³ Bu eksiklikler değerlendirmenin hangi bakış açısına göre gerçekleştirildiğinin net bir şekilde belirtilmemesi (örneğin sağlık sektörü, devlet, toplum); ilgili oldukları durumda hasta, aile ve gönüllü maliyetlerinin dikkate alınmaması; ekonomik çalışmanın kontrollü klinik araştırmalardan elde edilen kanıtlar gibi geçerli bir tıbbi kanıtı dayandıramaması; maliyet ve yarar öngörülerinde belirsizliğe yeterince yer verilmemesi; özellikle hastaneye yatış maliyetlerinin ya da hastaneye yatışın kısaltılmasıyla elde edilen tasarrufun hesaplandığı durumlarda ortalama maliyetlerin kullanımının düşünülmemesi; prospektif çalışma sayısı ile dolaylı ve soyut girdiler ve çıktılara yönelik bilgiler gibi verilerin yetersiz olması; değerlendirme sonuçlarıyla sağlık hizmetlerinin planlanmasına ve klinik uygulamaya ilişkin kararlar arasındaki bağlantının yeterince düşünülmemiş olması; ekonomik etkililik dışındaki unsurların (eşdeğerlik konuları ve bir politikada değişiklik yapmak için gerekli olan yönetsel uygulamalar dahil) dikkate alınmamış olmasıdır.

İlaçlara yönelik ekonomik değerlendirmelerin tasarımlarında ve uygulamalarında oldukça fazla *yaygın hatalar* bulunmaktadır. Bu nedenle, bu hataların ekonomik değerlendirmeyi gerçekleştiren araştırmacılar tarafından dikkate alınması çok büyük önem taşımaktadır.

Drummond^{15,16} en yaygın hataların aşağıdakiler olduğunu belirtmiştir.

Ekonomik değerlendirmenin uygunsuz kullanımı

Ekonomik değerlendirmeler bazen varolan seçeneklerine kıyasla dikkate değer bir avantajı olmayan tıbbi ürünler üzerinde gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle doğru yaklaşımın seçilmesine büyük önem verilmelidir.

Potansiyel hedef kitleye dikkat edilmemesi

Bununla birlikte, tıbbi ürünlerin ekonomik değerlendirmesi için devlet, üçüncü taraf ödeme yapan kurumlar, hastane ya da genel olarak toplum gibi potansiyel bir hedef kitlenin belirlenmesi mümkündür. Her birinin kendilerine özgü çıkarları ve endişeleri bulunmaktadır. Bu nedenle çalışma tasarımlarında kilit karar mercilerinin bakış açıları göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygunsuz karşılaştırma ürünü

Bir ilacın değerlendirmesinde en uygun karşılaştırma ürünü, ilgili hastalığın tedavisinde en yaygın kullanılan üründür. Çoğu durumda karşılaştırma ürünü başka bir ilaç olmaktadır. Bununla birlikte, yenilikçi ürünlerde karşılaştırma için cerrahi girişim kullanılabilir (ilk H² antagonistlerinde olduğu gibi). İlgili ilacın plasebo ya da başlangıç tedavisiyle

karşılaştırılması başarısız bir sonuç doğuracaktır. Bununla birlikte, ideal karşılaştırma koşullarının olası olmadığı durumlarda en iyi yaklaşım, çalışma sonuçlarını ilgili ilacı destekleyecek şekilde etkilememek adına mümkün olduğunca ihtiyatlı davranmaktır.

Yetersiz tıbbi kanıt

Ekonomik değerlendirme geçerli tıbbi kanıtları (randomize kontrollü klinik araştırma verilerini) temel almalıdır. Bununla birlikte, ilacın ruhsatlandırılması amacıyla gerçekleştirilen klinik araştırmalar her zaman ekonomik değerlendirmeye uygun veriler sunmamaktadır. Örneğin bazı durumlarda sonlanım noktaları doğrudan hastanın işlevsel davranışıyla ilgili sonuçlar yerine biyomedikal belirteçler olabilir.

Başarısız maliyet ölçümü

Kontrollü klinik ilaç araştırmalarında klinik sonuçların prospektif ölçümü başarılı bir şekilde belirlenmektedir ancak maliyetlerin dikkatli bir şekilde ölçümü bu kadar yaygın değildir.

Bu nedenle, tüketilen kaynakların fiziksel miktarının (Örn: hemşirelerin harcadığı saat) maliyet (Örn: hemşirelerin harcadığı saat başına maaş maliyeti) açısından değerlendirilmesi gibi tedavi masraflarına ilişkin unsurların hesaplanmasına özellikle dikkat edilmelidir.

İyimserlik ve ihtiyat arasındaki dengenin yanlış kurulması

Yeni bir ilacın değerlendirilmesinde bazen fazla iyimser olunması olasıdır. Örneğin belirli merkezlerde dikkatli bir şekilde seçilmiş hastalar üzerinde gerçekleştirilen ilk çalışmaların klinik sonuçları, daha sonra elde edilenlere kıyasla daha umut verici olabilir. Ekonomik değerlendirme genellikle çeşitli öngörülere dayandığından, duyarlılık analizi yaygın bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Öngörülerde iyimserlik ve ihtiyat arasındaki dengenin iyi kurulması özellikle önemlidir ve bu konuya ayrıca dikkat edilmesi gerekmektedir.

Çok geç ya da çok erken başlanması

Ekonomik değerlendirme için yeterli bilgi toplanabilmesi adına araştırma tasarımında ve veri toplama işlemlerinde değişiklikler yapılması gerekebilir. Ancak araştırmalar başladıktan sonra ekonomik değerlendirme verisi gereksinimlerinin dikkate alınması için bazen "çok geç" kalınmış olabilir. Retrospektif veri kurtarma işlemi olmasa da güvenilir olmaması ve maliyeti nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir. Seçenek olarak, bir ilacın klinik avantajlarının ya da kullanım endikasyonlarının net olmadığı durumlarda ekonomik değerlendirme "çok erken" başlatılmış olabilir.

Kısa süre sonra tüm ülkeler, etkililik ve güvenilirlik kanıtı seviyesine eşdeğer olacak şekilde sosyoekonomik kanıt sunma gerekliliği konusunda Avustralya¹⁹⁷ ve Kanada'yı¹⁹⁸ izleyecektir. Bu durum, yeni ilaçların pazara sunulmasından önce bir zorluk daha çıkmasından korkan ilaç sektörünü şimdiden telaşlandırmaktadır. Bununla birlikte ilaç sektörü, halihazırda bu alanda tanıtım amacıyla çalışmalar yapmaktadır. Resmi kılavuzların ne zaman hazırlanacağına bakılmaksızın, sağlık hizmetlerinde karar mercilerinin sosyoekonomik verilere daha fazla ilgi duyması gerekmektedir. Ekonomik değerlendirmenin gelecekte tüm ülkelerde zorunlu olmasa da, ilaç geliştirme sürecinin önemli bir parçası olacağı kesindir.

SOSYOEKONOMİ VE İLAÇ SEKTÖRÜ

İlaç maliyetleri üzerinde gereksiz bir denetim olduğu ileri sürülmektedir. Bu durum, özellikle ilaç maliyetlerinin toplam NHS harcamalarının yalnızca %10'unu oluşturduğu Birleşik Krallık gibi ülkelerde dile getirilmektedir.

İlaçların "paranın karşılığı" değerlendirilmesinin dışında tutulması gerektiği iddiasını gerçekleştirmek çok zordur. Bunun nedeni yalnızca bu maliyetin doğası (1991 yılında yalnızca değişken maliyetler 3,14 milyar sterlin olmuştur)¹⁹⁹ değil, aynı zamanda ilaç maliyetlerinin NHS masrafları arasında en büyük ikinci kalem olmasıdır.²⁵ Ayrıca

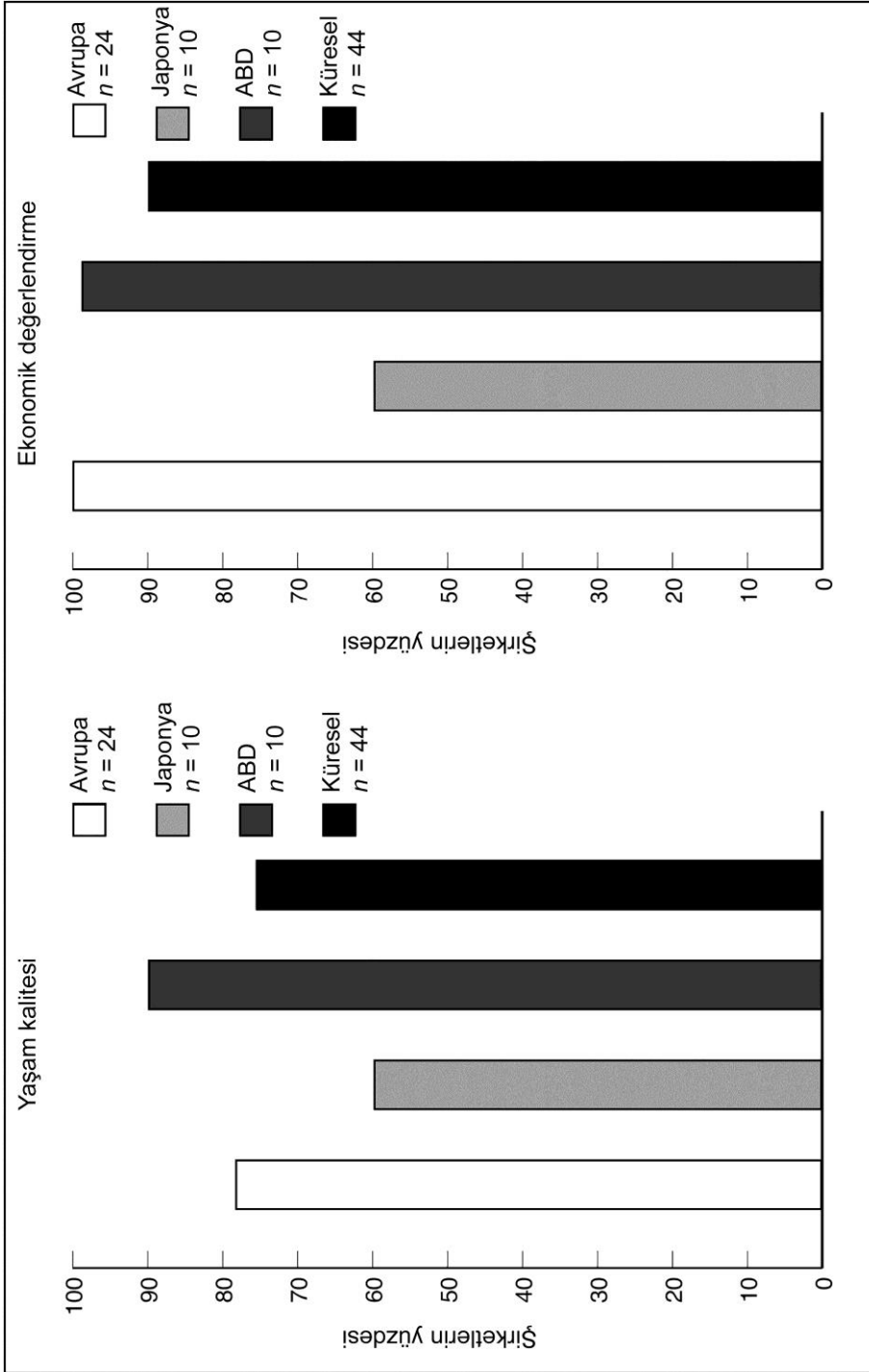
alıcı/tedarikçi ayrımında sağlık hizmeti sunumunun tüm unsurları gittikçe artan bir oranda "paranın karşılığı" açısından değerlendirilmektedir.

İlaç şirketleri de bu iddianın zayıflığını kabul etmektedir. Bu durum, ilaç şirketlerinin ürünlerini desteklemek için ekonomik veriler ve/veya yaşam kalitesi verileri üretmeye başlamasından da anlaşılabilir.²⁶ Bu faaliyetler, Sağlık Bakanlığı tarafından da teşvik edilmektedir. Yakın zamanda yayınlanan "Reçetelendirmenin İyileştirmesi" adlı NHS reformları belgesinde şu ifadeye yer verilmiştir: "İlaç şirketleri, pazara sunulan yeni ürünlerin maliyet-yarar oranlarına ve maliyet etkililik oranlarına yönelik kanıtlar sunarak önemli bir rol üstenebilir."²⁰⁰ Bu reformlar sonucunda sunulan bu tür veriler sayesinde, NHS'nin ilaçlara yaptığı toplam yıllık harcamanın daha büyük bir bölümünün sağlık kazanımını en üst düzeye çıkarmak için harcanması sağlanabilir.

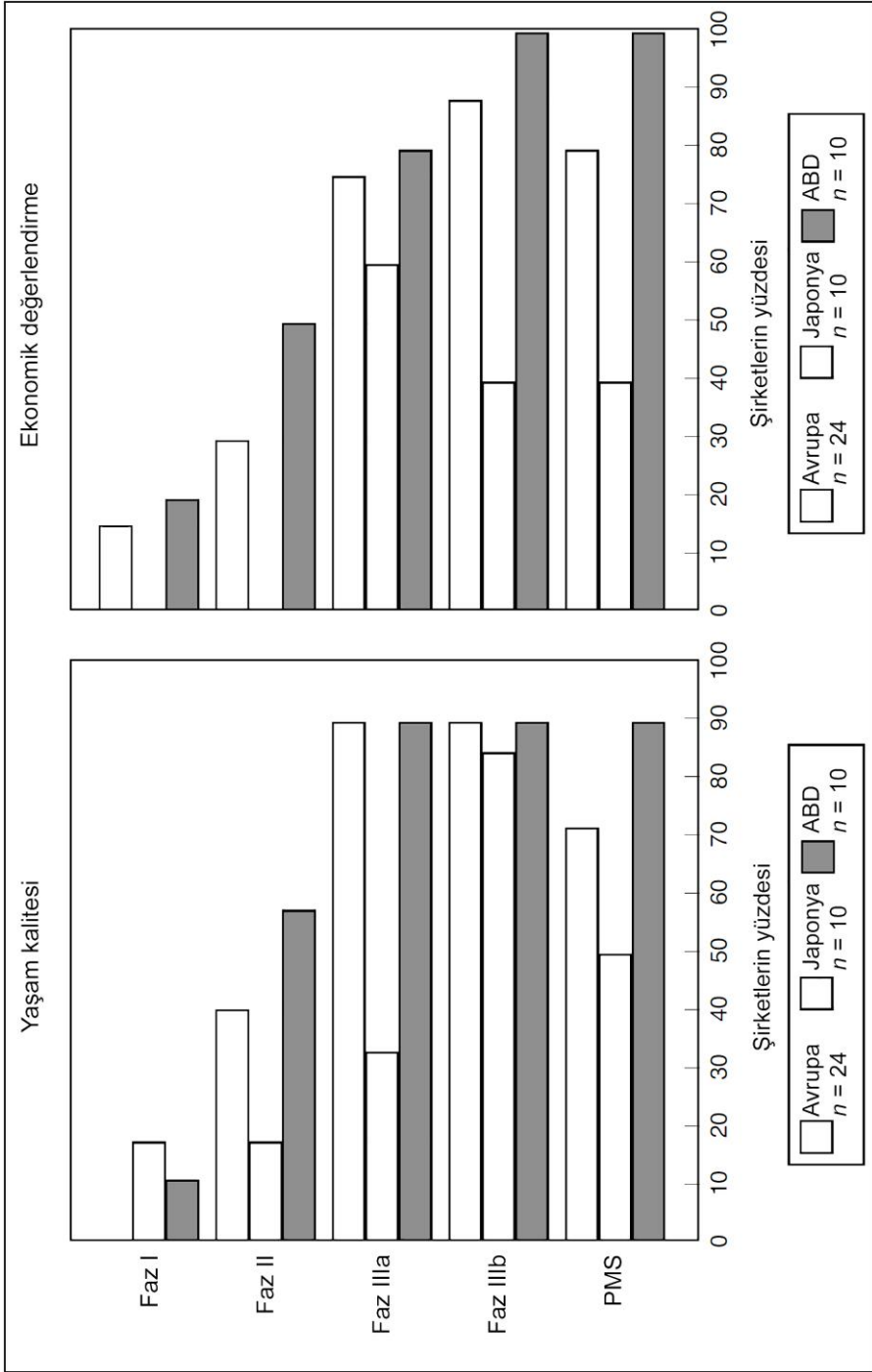
Kısa bir süre önce, ABPI'nin ofislerinden biri olan İlaç Araştırmaları Merkezi (CMR), 55 ilaç şirketinde (Avrupa = 29, Japonya = 11, ABD = 15) ilaçların sosyoekonomik değerlendirmesine yönelik faaliyetlerle ilgili bir anket gerçekleştirmiştir. Davet edilen şirketlerin yüzde 85'i ankete katılmıştır (Avrupa = %86, Japonya = %100, ABD = %73). Anket şirket politikası ve organizasyon, yaşam kalitesi değerlendirmeleri ve ekonomik değerlendirmelerle ilgili varolan işlevler ve gelecekteki stratejik gereklilikler ve ruhsatlandırma gereklilikleri olmak üzere üç bölüme ayrılmıştır. Bu bölümde anketin bulgularının özetine yer verilecektir.²⁰¹

İlaç sektörü, yaşam kalitesi değerlendirmeleri ve ilaçlara yönelik ekonomik değerlendirmelerle ilgili işlevlerini artırmaktadır (**Şekil 6**). Yaşam kalitesi değerlendirmesi genellikle klinik araştırma bölümü tarafından gerçekleştirilirken ekonomik değerlendirme pazarlamanın bir parçası olarak yapılmaktadır. Avrupa şirketlerinde sosyoekonomik değerlendirmelerin gerçekleştirilmesinde en büyük engel üst yönetimin bu konudaki isteksizliğidir. Ayrıca Avrupa'daki pek çok şirket sosyoekonomi açısından merkezi bir strateji yürütmektedir. Küresel düzeyde sektör, kalifiye çalışanların işe alınmasıyla şirket içi uzmanlığı daha fazla kullanmaya başlamıştır. Sosyoekonomik değerlendirme çalışmaları bir ilacın klinik değerlendirmesinde ve pazarlama sonrası gözetim (PMS) aşamasında gerçekleştirilmektedir (**Şekil 7**). Faz IIIa, Faz IIIb klinik araştırmalarda ve PMS sırasında faaliyet oranı en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Bölgesel açıdan bakıldığında, klinik değerlendirmenin bu son üç aşamasında (PMS dahil) Avrupa ve Amerika şirketleri Japon şirketlerine kıyasla daha faaldir. Faz IIIa ve Faz IIIb klinik araştırmalarıyla PMS sırasında sosyoekonomik çalışmaların gerçekleştirilmesi, şirketlerin bu değerlendirmeleri hem prospektif (klinik araştırmanın bir parçası olarak olabilir) hem de retrospektif olarak gerçekleştirdiğini göstermektedir.

Sosyoekonomik veriler fiyat belirleme, yeni fiyat ve geri ödeme görüşmeleri, pazarlama gibi farklı şekillerde kullanılabilir. Bu veriler aynı zamanda araştırma ve geliştirme projelerinin seçiminde ve sonlandırılmasında da kullanılmaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde, Avrupa ve Amerika'daki şirketler ekonomik değerlendirme verilerini yeni ilaç uygulamalarında da kullanmaktadır. Bu şirketler, bu verilerin dahil edilmesine yönelik resmi bir gereklilik olmamasına rağmen bu uygulamayı sürdürmektedir. Bir ülkede elde edilen farmakoekonomik veriler, genellikle başka bir ülkede de kullanılmaktadır. Japon şirketleri, Avrupa ve Amerika şirketlerinin kullandığı jenerik yaşam kalitesi araçlarını kullanmamaktadır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki şirketlerin büyük bir kısmı, hastalıklara özel yaşam kalitesi araçlarının geliştirilmesinde başka şirketlerle işbirliği yapmaya sıcak baktıklarını belirtmiştir. Ankete katılan şirketlerin büyük bir çoğunluğu, iyi klinik uygulamalara benzer bir şekilde "iyi sosyoekonomik uygulamalar" hazırlanmasına ve farmakoekonomi alanında standart yöntemlerin belirlenmesine gereksinim duyulduğunu belirtmiştir. Şirketlerin bir kısmı, sektörün CRM çatısı altında çalışacak bir grup oluşturarak inisiyatif alması gerektiğini önermiştir. Bu sayede gelecek politikalarını ve stratejilerin geliştirilmesi amacıyla sektörü, düzenleyici kurumları ve akademisyenleri bir araya getiren üç taraflı bir çalışma grubu oluşturulabilir. Aynı zamanda, ilaç sektöründe sosyoekonomik değerlendirmenin farklı yönlerine ilişkin devlet beklentilerini belirleme gibi acil bir gereksinim olduğu düşünülmektedir.



Şekil 6: İlaçların sosyoekonomik değerlendirmesi alanında etkin olan şirketlerin oranı. (Kunze et al. Socioeconomic Evaluation of Medicine Centre for Medicines, Research Internal Report, 1993 kullanılarak hazırlanmıştır.)



Şekil 7: Klinik değerlendirme ve PMS sırasında farmakoeconomic çalışmalar gerçekleştirilen şirketlerin oranı. (Kunze *et al.* Socioeconomic Evaluation of Medicine Centre for Medicines, Research Internal Report, 1993 kullanılarak hazırlanmıştır.)

Avustralya^{43-46,194,202} ve Kanada'da olduğu gibi, devletin geri ödeme ürün listesine girebilmek için şirketlerin güvenilirlik ve etkililik verilerinin yanı sıra ekonomik değerlendirme sunmalarının zorunlu olup olmayacağı gelecekte görülecektir. Şu anda Avrupa'da şirketlerin ilaçlara yönelik ekonomik değerlendirme gerçekleştirmelerine ilişkin resmi bir gereklilik bulunmamaktadır.^{33,52-54} Ancak bu durum, devletlerin şirketleri ürünlerini desteklemek için ekonomik değerlendirme yapmaya teşvik etmediği anlamına gelmemektedir. Birleşik Krallık'ta NHS reformlarının temelinde sağlık hizmetlerindeki karar mercilerinin (alıcılar ve tedarikçiler) ilaçlar ve diğer teknolojilerde maliyet etkililiği dikkate almasını sağlamak yatmaktadır.⁴³⁻⁴⁶ Örneğin Fransa'da devlet maliyet etkililik ve yaşam kalitesi verileri konusuna resmi bir ilgi gösterirken Portekiz yönetimi 1991 yılında şirketlerin yeni ilaçlarını ulusal katkı payı listesine ekleyebilmeleri için "olumlu maliyet-kazanç oranı" göstermelerini gerektiren yeni bir yasayı yürürlüğe koymuştur. Almanya'daki Sosyal Güvenlik Yasası gereğince tüm sağlık hizmetlerinin "ekonomik" bir şekilde sunulması gerekmektedir. Hollanda'da kamu sağlık sigortası sistemini yöneten Sağlık Sigortası Yönetim Kurulu sekreterliği yeni teknolojilerin geri ödeme kapsamına alınıp alınmamasına yönelik kararları verirken maliyet etkililik bilgilerini kullanmaktadır.^{33,52-54}

Bu durumda, Birleşik Krallık gibi ülkelerdeki sağlık mesleği mensuplarının ekonomik değerlendirme sonuçlarıyla ilgilendiği ve değerlendirme sonuçlarını gelecekteki faaliyetlerine dahil edecekleri sonucuna ulaşılabilir mi? Bu tür araştırmalar ekonomik analiz prensiplerini ve yöntemlerini bilen sağlık mesleği mensubu, yönetici ve politika belirleyicilerin sayısının az olması, bu nedenle verileri yorumlama ve bulguları gelecekteki bakım protokollerine dahil etme konusunda çekingen olması nedeniyle sekteye uğramaktadır.¹¹⁻¹⁴ Ayrıca pek çok doktor için sağlık ekonomisinin anlamı en kötü olasılıkla kesinti yapılması, en iyi olasılıkla da sınırlayıcı düzenlemeye gidilmesidir.²⁰³

Ancak bu durum, bölgesel sağlık otoritelerinin kaynakların etkili ve etkin kullanımı yoluyla hasta yararını en üst düzeye çıkarmaya çalışmasını engellememiştir. Dr. Hepburn (NW ve SW Thames Tıbbi Danışmanı), konuyu şu şekilde özetlemiştir: "Toplam maliyeti düşüren ancak aynı zamanda hasta bakımı açısından yarar sunan bir ilaç, kullanımı açısından uygun önerilerde bulunulabilmesi için bölgesel sağlık otoritesi tarafından dikkatli bir şekilde incelenmektedir. İlaç şirketlerinin de yeni ilaçları pazara sürmeden önce farmakoekonomik çalışmalar gerçekleştirmesi çok önemlidir çünkü bu çalışmalar, karar verme sürecine yardımcı olacaktır".²⁰⁴

İlaç bütçesi genel sağlık uygulamaları bütçesinin önemli bir bölümünü kapsadığından, harcamaları kendi hizmetleri, hastaneye sevk ve ilaçlar^{15,16} arasında dağıtan aile hekimliği fonu sahipleri de reçeteleme alışkanlıklarını incelemektedir. Bu konuda, yeni ilaçlar ruhsatlandırılırken maliyete yani uygulama bütçesi üzerindeki toplam etkiye yönelik verilerin daha fazla istenmeye başlanacağı düşünülmektedir.²⁰⁵ Ancak bugüne kadar bu alanda çok az çalışma yapılmıştır.

İkinci basamak bakımda bir ürünün satın alma fiyatı, hastane formüllerlerinin geliştirilmesinde her zaman dikkate alınan bir konu olmuştur.^{15,16} Ancak 1992 yılının ilk yarısında, iş gücü yönetimine dahil olan 80 sağlık mesleği mensubu ile gerçekleştirilen, karar aşamasında "toplam maliyet" in oynadığı rolü ve gelecek faaliyetlerdeki maliyet etkililik çalışmalarını belirlemeyi amaçlayan bir çalışma, toplam maliyetlerin karar verme sürecinde önemli olduğunu ancak hiçbir zaman en önemli unsur olmadığını ortaya koymuştur.^{206,207} Çeşitli sağlık mesleği mensuplarına Davies ve Drummond ekonomik değerlendirilmesindeki³⁵ bulgularının gelecekte prostaglandin E2 kullanımını nasıl etkileyeceği sorulduğunda, **Tablo 7**'deki yanıtlar alınmıştır. İlaç bütçesindeki sürekli baskılara ve prostaglandin E2 (anne başına yaklaşık 15-20 sterlin) ve oksitosinin (anne başına yaklaşık 40 sterlin) başlangıçtaki fiyatları arasında önemli bir fark olmasına rağmen bu sonuçlar alınmıştır. Bu bulgular, bireysel reçeteleme uygulamalarında ekonomik değerlendirmelerin etkisine yönelik en güçlü kanıtlar niteliğindedir.^{33,52-54} Birleşik

Krallık'taki diğer örnekler arasında bölgesel sağlık otoritelerinden biri tarafından, seçilen hastalar için eritropoietin satın alınması amacıyla gerçekleştirilen bir çalışma bulunmaktadır.^{33,52-54} Araştırmaya katılan çeşitli sağlık mesleği mensuplarına^{206,207} "toplam maliyet"i neyin oluşturduğu sorulduğunda alınan yanıtlar **Tablo 8**'de gösterilmektedir.

Tablo 7: Maliyet etkililik analizi ve gelecekte prostaglandin E2 kullanımı.

Yanıtlar	Kadın Doğum Uzmanları	Eczacılar	Klinik Direktörler
Taban	40		10
Kullanıma başlama	% 12,5	% 16,7	% 20
Kullanımda artış	% 2,5	% 13,3	–
Aynı kalan kullanım	% 85	% 70	% 80

Tablo 8: Toplam maliyet neleri içerir?

Bileşen	Kadın Doğum Uzmanları	Eczacılar	Klinik Direktörler
Tüm girdi maliyetleri önemlidir (komplikasyon maliyetleri hariç)	% 50	% 6,7	% 40
Ebe + ilaç maliyeti	% 17,5	% 10	% 10
Toplam ilaç faturası	% 7,5	% 13,3	% 30
Oksitosin maliyeti +/- uygulama maliyeti	% 25	% 70	% 20

Klinik yönetimlere ayrılan bütçenin azalması nedeniyle bu tablo değişmiştir. Bu değişimle birlikte hastane eczacılarının yıllık ilaç bütçesi sınırları içinde kalma sorumluluğuyla birlikte gelen denetim görevi yerini belirli tedavi edici girişimlerde önerilerini sunarken tüm unsurları dikkate alabilmelerini sağlayan bir danışmanlık görevine bırakmıştır. Tüm "bütçe sınırlarının" kaldırılması, verimliliği daha da artıracaktır ancak halen bu konuda çok yol kat edilmesi gerekmektedir.²⁶

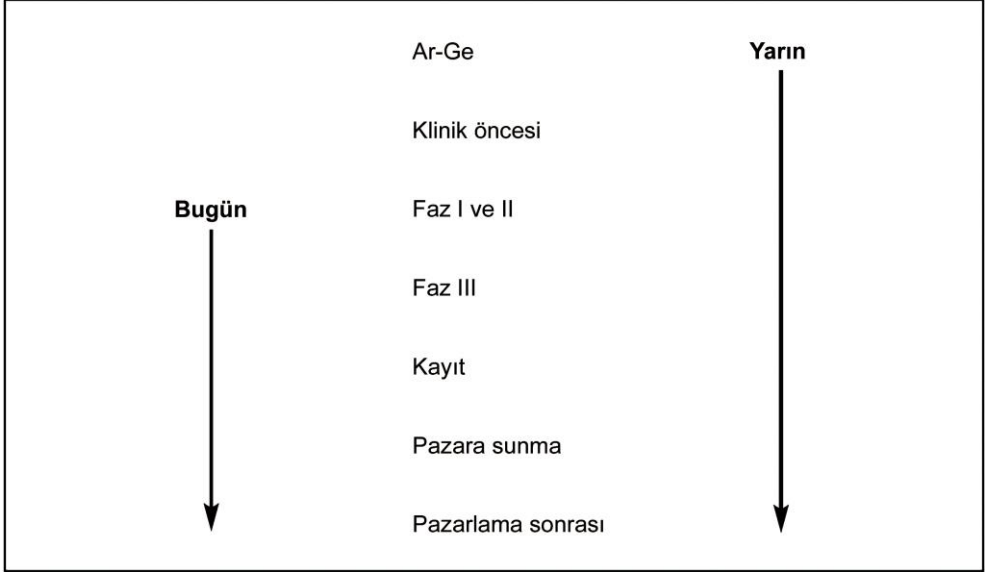
Sağlık mesleği mensuplarının ekonomik değerlendirme sonuçlarını gelecek uygulamalarda kullanıp kullanmayacağını doğrulanabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Tedarikçiler, sözleşme hakkı kazanabilmeleri için maliyet açısından en etkili tedavi uygulamalarını kullanmaya teşvik edilmektedir.¹¹⁻¹⁴

Daha önce bahsedildiği gibi, kaynaklar her zaman sınırlı olacağından alıcıların da maliyet ve yararları dengeleme zorunluluğu bulunmaktadır²⁰⁸ St. Leger ve arkadaşlarının belirttiği üzere bu durum "hasta bakımında kabul edilebilir maliyetlerle önemli iyileştirmeler sunan farmasötik yenilikleri destekleyecek kaynakların bulunduğu" anlamına gelmektedir. Öte yandan ilaç sektörünün görevi, ilaçlara ek kaynakların kullanılmasını destekleyecek bilgilerin optimum ve zamanında elde edilebilmesi için sağlık planlayıcılarıyla birlikte çalışmaktır." Jennett²⁰⁹ tarafından *British Medical Journal*'da yayımlanan bir makalede, bu ifadeyi biraz daha öteye taşınmış ve ilaç dahil olmak üzere yeni teknolojiler söz konusu olduğunda kuralın "değerlendirme yoksa teknoloji olmaz" şeklinde olması gerektiğini belirtmiştir.

NHS reformlarının ardından, Birleşik Krallık'taki ilaç şirketleri arasında ürünlerini desteklemek için uygun ekonomik değerlendirmeleri yapmaları gerektiği yönünde bir anlaşmaya varılmıştır. Bu nedenle şirketler, şirket içinde sağlık ekonomisi birimi kurup kurmamayı ya da birimin kurulması durumunda yalnızca merkez ofiste mi olacağını değerlendirmektedir. Seçenek olarak, Avrupa'da ilaçlara yönelik ekonomik

değerlendirmelerin farklı kullanım alanları düşünüldüğünde, uydu birimlere ayrılan merkezi bir birimin olması gerekliliği de doğmaktadır.³³

Ayrıca pazarlama sonrasında belirli bir ürünün performansının klinik kullanımda görülen sonuçlar ve kullanılan kaynaklar açısından izlenmesine (tbbi denetim) de gerek duyulmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8: Sağlık ekonomisi girdileri.

Şirketler stratejik faaliyetleri kapsamında, Aberdeen'de Sağlık Ekonomileri Araştırma Birimi tarafından kurulan uzaktan sağlık ekonomisi eğitimi, Mersey bölgesi tarafından kurulan Tıp ve Eczacılık Danışmanları için farmakoeкономи eğitim modülü gibi yeni eğitimlerin başlatılması ışığında, kilit karar mercilerinin sağlık ekonomisi prensiplerini ne kadar iyi bildiği konusunu da ele almalıdır. Günümüzde bütçeleri yöneten kişilerin ekonomik farkındalıkları daha yüksek, değerlendirme konusundaki bilgileri daha fazladır.¹⁹³

Şirketler, 33, 47, 52, 54 ve 194 numaralı kaynaklarda ele alındığı üzere, başarılı yöntembilimsel standartları/ilkeleri benimseyerek her türlü ekonomik değerlendirmenin sonucunun eleştirisiyle değil, bilimsel ilgiyle karşılanmasını sağlayabilir.⁴³⁻⁴⁶ Ne yazık ki ilaç şirketlerinin ekonomik değerlendirmeleri pazarlama aracı olarak kullanma girişimleri, bu şirketlerin ABPI Uygulama Kuralları Komitesine bildirilmesine ve kılavuz ihlali olduğu kararına varılmasına neden olmuştur.²⁰³ Bu konuda dengenin yeniden kurulması gerekmektedir.

Şirketler, çeşitli Avrupa ülkelerinin çalışmalarını nasıl yürütülmesi gerektiği üzerine resmi kılavuzlar geliştirme sürecinde olduğunu bilmelidir.^{210,211} Bu kılavuzlardaki bilgiler ve ilaçların ekonomik değerlendirmelerine yönelik yayınlanmış ilkeler birlikte kullanıldığında, ilaçlara yönelik ekonomik değerlendirmelerin tasarımında karşılaşılan uygun olmayan karşılaştırma ilacı seçimi, yalnızca sınırlı kaynakların ve yaşam kalitesi verilerinin toplanması, maliyet ölçütlerinin zayıf olması, ekonomik verilerin toplanmasına çok geç ya da çok erken başlaması gibi sorunları ortadan kaldıracaktır.^{15,16} Çalışmaların başlatılmasından önce ilgili tüm taraflarla görüşme yapılması, genellikle bu sorunların çözülmesine yardımcı olacaktır.²¹²

Son olarak, şirketlerin değerlendirme sonuçlarını nasıl ileteneğine karar vermesi gerekecektir.²¹³ Bu sonuçların kilit karar mercileriyle paylaşımının şirket temsilcileri

tarafından mı gerçekleştirileceğine yoksa sağlık ekonomisi ilkeleri ve yöntembilimi konusunda bilgili küçük bir ekibe mi bırakılacağına karar verilmelidir. Bu durum, söz konusu ekonomik değerlendirmenin karmaşıklığına, doğasına, kilit karar mercilerinin sayısına ve sağlık ekonomisi konusundaki bilgisine bağlıdır.

Hastane tedarik birimlerinde eczacılar, şirketlerin ekonomik değerlendirmelerinin sunulduğu tek yetkili olabilir. Değerlendirme sonuçlarını alan eczacı, uygun finansmanı alabilmek ve sonuçları inceleyebilmek için klinisyenler ve yöneticiler arasında arabulucu görevi üstlenebilir.²¹⁴ Eczacıların farmakoekonomi konusundaki bilgilerini artırma konusunda önemli adımlar attığı, kendi ilaç kullanımı değerlendirmelerini gerçekleştirdiği bilinmektedir. Buna göre, şirketlerin de kabul etmesi durumunda, bu görevi üstlenebileceklerdir.

KAPANIŞ SÖZLERİ

Bir tür girişimin kullanılabilir olduğu tüm sağlık taleplerini karşılayacak yeterince kaynak asla olmayacaktır. Bu nedenle devletler, sağlık kazanımının en üst düzeye çıkarılabilmesi için varolan kaynakların etkili ve verimli bir şekilde kullanılmasını sağlama gereksinimi duymaktadır. Bu durumu gelecek işlevlerinde dikkate alan şirketlerin başarı oranı daha yüksek olacaktır.

TEŞEKKÜR

Yazarlar; büyük yardımları, farklı bölümlerden oluşan parçaları başarılı bir eser haline getirme konusundaki emekleri ve bu süreç boyunca neşeli, sabırlı ve verimli tavrını koruduğu için Rosemary Phillips'e teşekkürlerini sunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Heginbotham C. Rationing. *Br Med J*, 1992; **304**: 496–499.
- Evans B. The changing healthcare environment. *PharmacoEconomics*, 1992; **1**(1): 5–7.
- Ham C. Health care reform. *Br Med J*, 1993; **306**: 1223–1224.
- Ham C. Priority setting in the NHS: reports from six districts. *Br Med J*, 1993; **307**: 435–438.
- Cochrane M, Ham C, Heginbotham C and Smith R. Rationing: at the cutting edge. *Br Med J*, 1991; **303**: 1039–1042.
- Smith R. Rationing: the search for sunlight. *Br Med J*, 1991; **303**: 1561–1562.
- Howell J. Re-examining the fundamental principles of the NHS. *Br Med J*, 1992; **304**: 297–299.
- Donaldson C and Mooney G. Needs assessment, priority setting and contracts for health: an economic review. *Br Med J*, 1991; **303**: 1529–1530.
- Crown J. Needs assessment. *Br J Hosp Med*, 1991; **46**: 307–308.
- Carroll G. Priority setting in purchasing. *Br J Hosp Med*, 1993; **49**: 200–202.
- Robinson R. What does it mean? *Br Med J*, 1993; **307**: 670–673.
- Robinson R. Costs and cost-minimisation analysis. *Br Med J*, 1993; **307**: 726–728.
- Robinson R. Cost-effectiveness analysis. *Br Med J*, 1993; **307**: 793–795.
- Robinson R. Cost-utility analysis. *Br Med J*, 1993; **307**: 859–862.
- Drummond M. Rational utilisation of medicines — What is the role for economic evaluation? *J Drug Dev*, 1991; **4**(3): 161–169.
- Drummond M. Common mistakes in the design of economic evaluations of medicines. *Br J Med Econ*, 1991; **1**: 5–14.
- Russell I and Wilson B. Audit: the third clinical science? *Quality in Health Care*, 1992; **1**: 51–55.
- Anon. French cuts announcement imminent. *Scrip*, 1993; **1833**: 4.
- Redwood H. Disharmony over EC pricing and reimbursement. *Scrip*, 1992; May: 20–22.
- Brown P. Unfair competition in EC healthcare market confirmed? *Scrip*, 1993; February, 3–4.
- Taylor D. Prescribing in Europe – forces for change. *Br Med J*, 1992; **304**: 239–242.
- Redwood H. Pharma pricing — ‘middle-of-the-road’ solution suggested. *Scrip*, 1993; **1829**: 24–25.
- Drummond M, Teeling-Smith G and Wells N. *Economic Evaluation in the Development of Medicines*. 1988; Office of Health Economics, London.
- Eisenberg J. Why a journal of pharmacoeconomics? *PharmacoEconomics*, 1992; **1**(1): 2–4.

- Wells N. Economic evaluation of drugs — a UK pharmaceutical industry perspective. *PharmacoEconomics*, 1992a; **1**(1): 14–19.
- Wells N. Health economics and the UK pharmaceutical industry. *Br J Med Econ*, 1992b; **3**: 17–24.
- Knill-Jones R, Drummond M, Kohli H and Davies L. Economic evaluation of gastric ulcer prophylaxis in patients with arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J*, 1990; **66**: 639–646.
- Knill-Jones R. An economic evaluation of Arthrotec in the treatment of arthritis. *Br J Med Econ*, 1992; **5**: 51–58.
- Khawaja H, O'Brien B, Buxton M and Weaver P. Cost-minimalisation study of transdermal GTN in reducing failures of peripheral intravenous infusion. *Br Med J*, 1989; **299**: 97.
- O'Brien B, Buxton M and Khawaja H. An economic evaluation of transdermal GTN in the prevention of intravenous infusion failure. *J Clin Epidemiol*, 1990; **43**(8): 757–763.
- Lancaster Smith M, Gough K, Wells N and Miocevic M. An economic analysis of ranitidine versus cimetidine in the prevention of duodenal ulcer recurrence. *Br J Med Econ*, 1992; **2**: 25–36.
- Malek M, Lynch W and Wells N. A comparison of the costs of Ceftazidime therapy and gentamicin in three UK hospitals. *Antimicrobial Chemotherapy*, 1992; **29**: 207–217.
- Drummond M, Rutten F, Brenna A *et al*. Economic evaluation of pharmaceuticals – a European perspective. *PharmacoEconomics*, 1993; **4**(3): 173–186.
- Buxton M, Dubois D, Turner R and Sculpher M. Cost implications of alternative treatments for AIDS patients with cryptococcal meningitis. Comparison of fluconazole and amphotericin B-based therapies. *J Infect*, 1991; **23**: 17–31.
- Davies L and Drummond M. Management of labour: consumer choice and cost implications. *J Obs Gyn*, 1991; **11**: S28–S33.
- Davies L and Drummond M. *The costs of induction of labour by PGE2 or oxytocin: refining the estimates*. 1993; Centre for Health Economics Discussion Paper no 109: 1–38.
- Godman B. *The Cost Effectiveness of HRT: A Review*. 1990; Centre for Health Economics Discussion Paper No. 73: 1–85.
- Backhouse M, Backhouse R and Edey S. Economic evaluation bibliography. *Health Economics*, 1992; **1**(Supplement): 1–236.
- Lowson K, Drummond M and Bishop J. Costing new services: long-term domiciliary oxygen therapy. *Lancet*, 1981; May 23: 1146–1149.
- Canafax D, Gruber S and Chan G. The pharmacoconomics of renal transplantation: increased drug costs with decreased hospitalization costs. *PharmacoEconomics*, 1990; **10**: 205–210.
- Chaplin S. Ulcer maintenance: do cost comparisons mislead? *Prescriber*, 1992; 5 April: 103–104.
- Buxton M and O'Brien B. Economic evaluation of odansetron: preliminary analysis using clinical trial data prior to price setting. *Br J Cancer*, 1992; **66**: S64–S67.
- Drummond M. The role and importance of quality of life measurements in economic evaluations. *Br J Med Econ*, 1992; **4**: 9–16.
- Drummond M. Cost-of-illness studies — a major headache? *PharmacoEconomics*, 1992; **2**(1): 1–4.
- Drummond M. Cost effectiveness guidelines for reimbursement of pharmaceuticals: lessons for the UK. *Br J Med Econ*, 1992; **3**: 9–15.
- Drummond M. Economic evaluation of pharmaceuticals – science or marketing? *PharmacoEconomics*, 1992; **1**(1): 8–13.
- Drummond M, Stoddart G and Torrance G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 1992; Oxford University Press, Oxford.
- Drummond MF, Stoddart, GL and Torrance GW. Cost utility analysis. In *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 1992; Oxford University Press, Oxford, 112–148.
- Russell I, Devlin H and Fell M. Day-case surgery for hernias and haemorrhoids. A clinical, social and economic evaluation. *Lancet*, 1977; April 16: 844–847.
- Paladino J, Sperry H and Backes J. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med*, 1991; **91**: 462–470.
- Riley M and Cooke J. The planning, implementation and outcome of a change in intravenous nitrate prescribing strategy. *Int J Pharm Practice*, 1991; March: 30–33.
- Drummond M, McGuire A and Fletcher A. *Economic Evaluation of Drug Therapy for Hypercholesterolaemia in the UK*. 1993; Centre for Health Economics Discussion Paper No 104: 1–25.
- Drummond M, Rutten F, Brenna A and Pinto C. Economic evaluation of pharmaceutical – a European perspective. *PharmacoEconomics*, 1993; **4**(3): 173–186.

- Drummond M, Brandt A, Luce B and Rovira J. Standardising methodologies for economic evaluation in health care: practice, problems and potential. *Int J Tech Assess Health Care*, 1993; **9**(1): 26–36.
- 55 Oster G and Epstein A. Cost-effectiveness of antihyperlipidemic therapy in the prevention of CHD. *JAMA*, 1987; **258**(17): 2381–2387.
- Martens L, Rutten F, Erkelens D and Ascoop C. Cost effectiveness of cholesterol-lowering therapy in the Netherlands. *Am J Med*, 1989; **87**(suppl 4A): 4A–54S.
- Schulman K, Kinoshia B and Jacobson T. Reducing high blood cholesterol level with drugs. *JAMA*, 1990; **264**(23): 3025–3033.
- Drummond M and McGuire A. The cost-effectiveness of lipid lowering drugs. In *The Social and Economic Contexts of Coronary Prevention*. Current Medical Literature, 1990; 66–73.
- Hjalte K, Lindgren B, Persson U and Olsson A. Lipid-lowering therapy: cost estimates in Sweden. In *The Social and Economic Contexts of Coronary Prevention*. Current Medical Literature 1990; 76–85.
- Thompson D and Oster G. Cost-effectiveness of drug therapy for hypercholesterolaemia – A review of the literature. *Pharmacoeconomics*, 1992; **2**(1): 34–42.
- Martens L, Belanger A, Finn P and D'Agostino R. *Cost-effectiveness of Colestipol-Lovastatin Combination Therapy Versus High Dose Lovastatin Monotherapy in Hypercholesterolaemia*. 1993; 9th Annual ISTAHC Meeting, 154.
- Sutton J and Langdon C. An analysis of the cost effectiveness of fusidic acid cream and mupirocin ointment in the treatment of superficial skin sepsis in general practice. *Br J Med Econ*, 1993; **6**: 37–43.
- Mugford M and Howard S. Cost effectiveness of surfactant replacement in preterm babies. *Pharmacoeconomics*, 1993; **3**(5): 362–373.
- Bate C and Richardson P. Symptomatic assessment and cost effectiveness of treatments for reflux oesophagitis: comparisons of omeprazole and histamine H₂-receptor antagonists. *Br J Med Econ*, 1992; **2**: 37–48.
- Gustafsson C, Asplund K and Britton M. Cost effectiveness of primary stroke prevention in atrial fibrillation: Swedish national perspective. *Br Med J*, 1992; **305**: 1457–1460.
- Gould C and Buckingham J. Cost-effectiveness of prophylaxis in dental practice to prevent infective endocarditis. *Br Heart J*, 1993; **70**: 79–83.
- Mugford M, Kingston J and Chalmers I. Reducing the incidence of infection after caesarean section: implications of prophylaxis with antibiotics for hospital resources. *Br Med J*, 1989; **299**: 1003–1006.
- Sculpher M, Buxton M and Ferguson B. Screening for diabetic retinopathy: a relative cost-effectiveness analysis of alternative modalities and strategies. *Health Economics*, 1992; **1**: 39–51.
- Scrabanek P. The cost-effectiveness of breast cancer screening. *Int J Tech Assessment Health Care*, 1991; **7**(4): 633–635.
- Gannon M, Holt E and Fairbank J. A randomised trial comparing endometrial resection and abdominal hysterectomy for the treatment of menorrhagia. *Br Med J*, 1991; **303**: 1362–1364.
- Sculpher M, Bryan S, Dwyer N. *et al.* An economic evaluation of transcervical endometrial resection versus abdominal hysterectomy for the treatment of menorrhagia. *Br J Obs Gyn*, 1993; **100**: 244–252.
- Davies L, Noone M and Drummond M. *Technology Assessment in the Development of Guidelines for Vascularising the Ischaemic Leg*. 1991; Centre for Health Economics Discussion Paper No 89: 1–31.
- Joyce CRB. Psychosocial benefits. In S.R. Walker and A.W Asscher (eds.) *Medicines and Risks/Benefit Decision*. 1985; MTP, Lancaster, pp. 99–107.
- Roberts GP. *A Study of the Literature on Clinical Aspects of Quality of Life*. Unpublished MSc Thesis, 1987; The City University, London.
- Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD and Elinson J. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. *Am J Cardiol*, 1984; **54**: 908–913.
- Siegrist J. Impaired quality of life as a risk factor in cardiovascular disease. *J Chron Dis*, 1987; **40**: 571–578.
- Charlton JR, Patrick DL and Peach M. Use of multivariate measures of disability in health surveys. *J Epid Comm Health*, 1983; **37**: 296–305.
- Schipper H. Why measure quality of life? *Can Med Ass J*, 1983; **128**: 1367–1370.
- Schipper H and Levitt M. Measuring quality of life: risks and benefits. *Can Treat Rep*, 1985; **69**: 1115–1125.
- Fletcher AE, Hunt BM and Bulpitt CJ. Evaluation of quality of life in clinical trials of cardiovascular disease. *J Chron Dis*, 1987; **40**: 557–566.

- Levine S and Croog SH. What constitutes quality of life? A conceptualization of the dimensions of life quality in healthy populations and patients with cardiovascular disease. In Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD and Elinson J (eds.) *Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapies*. 1984; Le Jacq, New York, pp.46–56.
- Kottke FJ. Philosophic consideration of quality of life for the disabled. *Arch Phys Med Reh*, 1982; **63**: 60–62.
- Bubolz MM, Eicher JB, Evers SJ and Sontag MS. A human ecological approach to quality of life: conceptual framework and results of a preliminary study. *Soc Ind Res*, 1980; **7**: 103–106.
- Jones MB. Health status indexes: the trade-off between quantity and quality of life. *Socio Econ Plan Sci*, 1977; **11**: 301–305.
- Berg RL, Hallauer DS and Berk SN. Neglected aspects of the quality of life. *Health Serv Res*, 1976; **11**(4): 391–395.
- Alexander JL and Williams EP. Quality of life: some measurement requirement. *Arch Phys Med. Reh*, 1981; **62**: 261–265.
- Najman JM and Levine S. Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life. 1981; *Soc Sci Med*, **15**: 107–115.
- Flanagan JC. Measurement of quality of life: current state of art. *Arch Phys Med Reh*, 1982; **63**: 56–59.
- Ware JE, Brook RH, Davies AR and Lohr KN. Choosing measures of health status for individuals in general populations. *Am J Pub Health*, 1981; **72**: 620–625.
- Cohen C. On the quality of life: some philosophical reflections. *Circulation*, 1982; **66**(5, pt 2): 29–33.
- McCullough LB. Concept of the quality of life. In: Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, and Elinson J (eds.) *Assesment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapies*. 1984; Le Jacq, New York, pp. 25–36.
- World Health Organization. *The Constitution of the World Health Organization*. Chron 1947; WHO, **1**(29).
- World Health Organization. Measurement of level of health: report of a study group. *WHO Technical Report Series*, 1957; **137**.
- World Health Organization Basic Documents, 26th edn. Geneva 1976: WHO, 1.
- World Health Organization. Uses of epidemiology in aging: report of a scientific group 1983. *WHO Technical Report Series*, 1984; Geneva, **706**.
- Guyatt GH, Townsend M, Berman LB and Pugsley SO. Quality of life in patients with chronic airflow limitation. *Br J Dis Chest*, 1987; **8**: 45–54.
- Collins SD. Sickness surveys. In A. Emerson (ed.) *Administrative Medicine*. 1951; Nelson, New York, pp. 511.
- Dominion Bureau of Statistics and Department of National Health and Welfare (DBSDNHW); *Canadian Sickness Survey 1950–1951, No. 9*. 1956; Queen’s Printer and Controller of Stationery, Ottawa, Canada, 18.
- National Center for Health Statistics (NCHS). Origin, program and operation of the US national health survey. In *Vital and Health Statistics 1963*. 1963; Rockville, MD: DHEW PHS Pub. No. 1000. Series 1(1).
- Kalimo E, Sievers K, Purola T and Nyman K. *In the Utilization of the Medical Services and its Relationship to Morbidity, Health Resources and Social Factors*. Helsinki: Research Institute for Social Security, National Pensions Institute of Finland, 1968; Series A3.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW *et al*. Studies of illness in the aged: the index of ADL – a standardised measure of biological and psychosocial function. *JAMA*, 1963; **185**: 914–919.
- Lawton MP. Assessing the competence of older people. In Kent *et al*. (eds.) *Research, Planning and Action for the Elderly*. 1972; Behavioural Publications, New York.
- Ware JE, Johnston SA and Davies-Avery A. *In Conceptualization and Measurement of Health for Adults in the Health Study: Mental Health*. 1979; Santa Monica, CA 1979, The Rand Corporation, 3.
- Gurland BJ. Assessment of the mental health status of older adults. In Birren and Sloane (eds.) *Handbook of Mental Health and Aging*. 1980; Prentice Hall, New York, pp. 671–700.
- Spitzer WO, Dobson AJ Hall J *et al*. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J Chron Dis*, 1981; **34**: 585–597.
- Lawton MP, Moss M, Fulcomer M and Kleban MH. A research and service oriented multilevel assessment instrument. *J Geront*, 1982; **37**: 91–99.
- Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility and instrumental activities of daily living. *J Am Ger Soc*, 1983; **31**: 721–727.

- Spitzer WO. State of science 1986: Quality of life and functional status as target variables for research. *J Chron Dis*, 1987; **40**: 465–471.
- McDowell I and Newell C. In *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. 1987; Oxford University Press, New York.
- Meenan RF. New approaches to outcome assessment: the AIMS questionnaire for arthritis. *Adv Int Med*, 1985; **81**: 167–185.
- Aaronson NK, Calais da Silva F Yoshida O *et al*. Quality of life assessment in bladder cancer clinical trials: conceptual, methodological and practical issues. *Prog Clin Biol Res*, 1986; **221**: 149–170.
- Teeling-Smith G. Medicines and the Quality of Life. *OHE Briefing*, 1982; **19**: 1–8.
- Teeling-Smith G. In *Measurement of Health*. 1985; Office of Health Economics, London.
- Schumacher M, Olschewski M and Schulgen G. Assessment of quality of life in clinical trials. *Statistics in Medicine*, 1991; **10**: 1915–1930.
- Walker SR. Industry perspectives on quality of life. In S.R. Walker and R.M. Rossen (eds.) *Quality of Life Assessment – Key Issues in the 1990s*. 1993; Kluwer Academic Publishers, London, 383–392.
- Arora R, Sager J and Butler RN. Therapeutic goals: quality and quantity of life. *Cardiol Clin*, 1986; **4**(2): 305–311.
- Vetter N. In *Chronic Disease and Disability in Elderly People: A New Approach to Community Care*. 1989; Centre for Health Studies, Cardiff.
- Torrey BB, Kinsella K and Taeuber CM. An aging world. *International Population Reports Series*, 1987; p. 95, 78.
- Klarman HE. Cost-effectiveness analysis applied to the treatment of chronic renal disease. *Med Care*, 1968; **6**: 48–54.
- Weinstein MC and Stason WB. Allocating resources: the case of hypertension. *Hastings Cent Rep*, 1977; **7**: 24–29.
- Shephard DS and Thompson MS. First principles of cost-effective analysis in health. *Pub Health Rep*, 1979; **94**: 535–543
- Weinstein MC. Economic assessment of medical practice and technologies. *Med Decision Making*, 1981; **1**: 309–330.
- Weinstein MC, Read JL, Mackay DN *et al*. Cost effective choice of antimicrobial therapy for serious infections. *J Gen Int Med*, 1986; **1**: 351–363.
- Card WI and Good IJ. The estimation of implicit utilities of medicoconsultants. *Math Biosc*, 1970; **6**: 45–54.
- Torrance GW *et al*. A utility maximisation model fo revaluation of health care programs. *Health Ser Res*, 1972; **7**: 118–133.
- Torrance GW. Social preference for health states: an empirical evaluation of three measurement techniques. *Socio Econ Plan Sci*, 1976; **10**: 129–136.
- Sackett DL and Torrance GW. The utility of different health states as perceived by the general public. *J Chron Dis*, 1978; **31**, 697–704.
- Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chron Dis*, 1987; **40**: 593–600.
- Torrance GW, Boyle MH and Horwood SP. Application of multiattribute utility theory to measure social preferences for health states. *Operations Research*, 1982; **30**(6): 1043–1069.
- Kind P, Rosser R and Williams A. Valuation of quality of life: some psychometric evidence. In M.W. Jones-Lee (ed.) *The Value of Life and Safety, Amsterdam, North Holland*, 1982; 159–170.
- Rosser RM and Kind P. A scale of valuations of states of illness — is there a social consensus? *Int J Epidemiol*, 1978; **7**: 347–358.
- Mehrez A and Gafni A. Quality adjusted life years, utility theory and healthy years equivalents. *Medical Decision Making*. 1989; **9**: 142–149.
- Mehrez A and Gafni A. Preference based outcome measures for economic evaluation of drug interventions: Quality Adjusted Life Years (QALYs) versus Healthy Years Equivalent (HYEs). *PharmacoEconomics*, 1992; **1**(5): 338–345.
- Mehrez A and Gafni A. Healthy years equivalent: how to measure them using the standard gamble approach. *Medical Decision Making*, 1991; **11**: 140–146.
- Nord E. Methods for quality adjustment of life years. *Soc Sci Med*, 1992; **34**: 559–569.
- Nord E. The use of EuroQol values in QALY calculations. In S. Bjork (Ed.) *EuroQol Conference Proceedings*. 1992; Lund: Swedish Institute of Health Economics, 87–97. (IHE working paper 2.)
- Mulkay M, Ashmore M, and Pinch T. Measuring the quality of life. *Sociology*, 1987; **21**: 541–564.

- Morris J and Durand A. *Category Rating Methods: Numerical and Verbal Scales*. 1989; Centre for Health Economics, University of York (Mimeograph).
- Hadorn DC. Setting health care priorities in Oregon: cost-effectiveness meets the rule of rescue. *JAMA*, 1991; **265**: 2218–2225.
- Patrick DL, Bush JW and Chen MM. Methods for measuring levels of well-being for a health status index. *Health Serv Res*, 1973; **8**: 229–244.
- Nord E. The validity of a visual analogue scale in determining social utility weights for health states. *Int J Health Planning Management*, 1991; **6**: 234–242.
- Nord E. EuroQol: health related quality of life measurement. Valuations of health states by the general public in Norway. *Health Policy*, 1991; **18**: 25–36.
- EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy*, 1990; **16**: 199–20.
- Gilson BS, Gilson J, Bergnre M *et al*. The Sickness Impact Profile: Development of an outcome measure of health care. *Am J Pub Health*, 1975; **65**: 1304–1310.
- Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB and Gilson BS. The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health status measure. *Med Care*, 1981; **19**: 878–805
- Carter WB. Validation of an internal scaling: The Sickness Impact Profile. *Health Service Research*, 1976; **11**(4): 516–528.
- Ware JE and Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): 1. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 1992; **30**: 473–483.
- Williams A. Economics of coronary artery bypass grafting. *Br Med J*, 1985; **291**: 326–329.
- Williams A. The Value of QALYs. *Health & Social Services Journal*, 1985; Centre 8 supplement, July 18.
- Gudex C. *QALYs and their Use by the Health Service*. Discussion Paper 20. 1986; Centre for Health Economics, University of York.
- Gudex C and Kind P. *The QALY Toolkit*. Discussion Paper 38. 1988; Centre for Health Economics, University of York.
- Parsonage M and Neuburger H. Discounting and health benefits. *Health Economics*, 1992; **1**: 71–76.
- Mason J, Drummond M and Torrance G. Some guidelines on the use of cost-effectiveness league tables. *Br Med J*, 1993; **306**: 570–572.
- Eddy DM. Oregon's methods: did cost-effectiveness analysis fail? *JAMA*, 1991; **266**: 2135–2141.
- Harris J. Unprincipled QALYs: a response to Cubbon. *J Med Ethics*, 1991; **17**: 185–188.
- Petrou S, Malek MO and Davey PG. The reliability of cost-utility estimates in cost-per-QALY league tables. *Pharmacoeconomics*, 1993; **3**(5): 345–353.
- Boyle IR, Di Sant'Agnes PA, Sacks S *et al*. Emotional adjustment of adolescents and young adults with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics*, 1976; **88**: 318–326.
- Collis DK and Ponseti IV. Long-term follow-up of patients with idiopathic scoliosis not treated surgically. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1969; **51-A**, 425–445.
- Evans RW, Manninen DL, Garrison *et al*. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl. Med*, 1985; **312**: 553–559.
- Harris J. QALYfying the value of life. *J Med Ethics*, 1987; **13**: 117–123.
- Williams A. Screening for risk of CHD: is it a wise use of resources? In M Oliver M Ashley- Miller, and Wood D (eds.) *Strategy for Screening for Risks of Coronary Heart Disease*. 1987; John Wiley, Chichester.
- Morrison G and Gyldmark M. Appraising the use of contingent valuation. *Health Economics*, 1992; **1**: 233–243.
- Donaldson C. *The Theory and Practice of Willingness to Pay for Health Care*. 1993; HERU Discussion Paper, University of Aberdeen 01/93.
- Buxton M. In G. Teeling-Smith (ed.) *Health Care Systems and Economic Analysis*. 1989; OHE International Symposium, 20–25.
- Donabedian A. Quality assurance in health care: consumers' role. *Quality in Health Care*, 1992; **1**: 247–251.
- Barber N. Is 'Safe, Effective and Economic' enough? *Pharm J*, 1991; **June 1**: 671–672.
- Luce BR and Alixhauser A. *Standards for Socioeconomic Evaluation of Health Care Products and Services*. 1990; Springer-Verlag, Berlin.
- Bombardier C, Ware J, Russell U. *et al*. Auranofin therapy and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Amer J Med*, 1986; **81**: 318–326.

- Croog S.H *et al.* The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N. Engl. J Med*, 1986; **317**(26): 1657–1664.
- Cleary PD, Epstein AM, Oster G. *et al.* Health-related quality of life among patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Medical Care*, 1991; **29**(10): 939–950.
- Nissinen A, Wiklund I, Lahti, T. *et al.* Antianginal therapy and quality of life: a comparison of the effect of transdermal nitroglycerin and long-acting oral nitrates. *J Clin Epidemiol*, 1991; **44**(9): 989–997.
- Kongpatanakul S and Strom BL. Quality of life, health status and clinical drug research. *PharmacoEconomics*, 1992; **2**(1): 8–14.
- Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK *et al.* Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis – a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 1993; **129**: 422–430.
- Salek MS and VandenBurg MJ. Measuring the quality of life in angina pectoris. *J Drug Therapy Research*, 1988; **13**(5): 186–191.
- Salek MS and Luscombe DK. Health-related quality of life assessment: a review. *J Drug Dev*, 1992; **5**: 137–153.
- Bergner M, Bobbitt RA, Kressel S *et al.* The Sickness Impact File: Conceptual formulation and methodology for the development of a health status measure. *Int J Health Serv*, 1976; **6**: 393–415.
- Salek MS. *Development, Validation and Clinical Evaluation of a Health-related Quality of Life Instrument*. 1990; Thesis presented to the University of Wales.
- Hunt SM, McKenna SP, McEwen J *et al.* Quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Comm. Health*, 1980; **34**: 281–286.
- Hunt SM, McEwen J and McKenna SP. In *Measuring Health Status*. 1986; Croom Helm, London.
- Hunt SM, McEwen J and McKenna SP. *Measuring Health Status*. 1986; Croom Helm, London.
- Buxton MJ *et al.* *Costs and Benefits of the Heart Transplant Programme at Harefield and Papworth Hospitals*. 1985; London, HMSO.
- Chambers LW, MacDonald LA, Tugwell P *et al.* The McMaster Health Index Questionnaire as a measure of quality of life for patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum*, 1982; **9**: 780–784.
- Kaplan RM, Bush JW. and Berry CC. Health status: types of validity and the Index of Well- being. *Health Serv. Res*, 1976; **11**: 478–505.
- Fazio AF. *A Concurrent Validation Study of the NCHS General Well-Being Schedule*. Hyattsville MD: National Centre for Health Statistics; 1977; DHEW Publication No. (HRA) 78-1347 (vital and health statistics; Series 2, No. 73).
- Ware JE, Davies-Avery A and Donald CA. In *Conceptualization and Measurement of Health for Adults in the Health Insurance Study: General Health Perceptions*. 1978; Santa Monica, CA 1978, The Rand Corporation, 5.
- Kaplan RM and Bush W. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychology*, 1992; **1**(1): 61–80.
- Patrick DL and Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Medical Care*, 1989; **27**: S217–S232.
- Patrick DL. Health-related quality of life in pharmaceutical evaluation – forging progress and avoiding pitfalls. *PharmacoEconomics*, 1992; **1**: 76–78.
- Henderson-James D and Spilker B. An industry perspective. In B. Spilker (ed.). *Quality of Life Assessment in Clinical Trials*. 1990; Raven Press, New York.
- Spilker B. *Guide to Clinical Trials*. 1991; Raven Press, New York.
- Spilker B. Standardisation of quality of life trials – an industry perspective. *Pharmaco - Economics*, 1992; **1**(2): 73–75.
- Drummond M. Methodologies for the economic evaluation of medicines. In G. Teeling-Smith (ed.) *Measuring the Benefits of Medicines; the Future Agenda*. 1989; Office of Health Economics, London, 26–34.
- Akehrst R. Health economic evaluation of drugs: terminology and methodology. *Br J Med Econ*, 1992; **3**: 1–8.
- Drummond M. Will economic evaluation of medicines become compulsory? *Br J Med Econ*, 1993; **6A**, 11–12; **6B**, 1–18.
- Drummond MF and Davies L. Economic analysis alongside clinical trials – revisiting the methodological issues. *Int J Tech Ass Health Care*, 1991; **7**: 561–573.

- Eisenberg JM, Glick H and Koffer H. Pharmacoeconomics: economic evaluation of pharmaceuticals. In B. Strom (ed.), *Pharmacoepidemiology*. 1989; Churchill Livingstone, New York.
- Commonwealth of Australia. *Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee including submissions involving economic analyses*. Woden (ACT): 1992; Department of Health, Housing and Community Services.
- Ontario Ministry of Health. *Guidelines for Preparation of Economic Analysis to be Included in Submission to Drug Programs Branch for Listing in the Ontario Drug Benefit Formulary/Comparative Drug Index*. 1991; Ministry of Health, Toronto.
- ABPI. *The Health Manager's Guide to the Pharmaceutical Industry* 1993.
- Department of Health. *Improving Prescribing – the Implementation of the GP Indicative Prescribing Scheme*. 1990; Department of Health, London.
- Kunze ZM, Lumley, CE and Walker SR. *Socioeconomic Evaluation of Medicines*. 1993; Centre for Medicines Research, report of a Survey.
- Anon. Economic evaluation compulsory in Australia. *Scrip*, 1993; **1783/84**: 22.
- Walley T and Edwards RT. Health economics in primary care in the UK: containment of drug costs. *PharmacoEconomics*, 1993; **3**(2): 100–106.
- Hepburn A. The role of the Regional Health Authority in ensuring cost effective treatment for arthritis. *Br J Med Econ*, 1992; **5**: 29–32.
- Hawkes R and Drummond M. Cost-effective options for fundholding GPs. *Prescriber*, 1993; 5 June, 77–82.
- Godman B. *Effect of Pharmacoeconomic Studies on Decision Making in UK Hospitals*. 1992; 8th Annual Meeting of ISTAHC, 11.
- Godman B and Lockwood G. Pharmacoeconomic studies and decision making. *Pharm. Weekblad*, 1992; **14**(4): E23.
- St Leger S, Rowsell K, Standing V and Haycox A. Evaluation of pharmaceutical innovation: challenges and opportunities arising from the reforms to the NHS in the UK. *PharmacoEconomics*, 1992; **1**(5): 306–311.
- Jennett B. Health technology assessment. *Br Med J*, 1992; **305**: 67–68.
- Department of Health. *Assessing the Effects of Health Technologies: Principles, Practice, Proposals*. 1992; Department of Health, London.
- Anon. Broad base for UK cost-benefit code. *Scrip*, 1993; **1803**: 4.
- Lovatt B. The problems encountered when carrying out international health economic studies. *Br J Med Econ*, 1992; **3**: 25–32.
- Godman B. Health economics in the pharmaceutical industry. *Br J Med Econ*, 1993; **6A**: 13–14.
- Denby A and Wells N. Interpreting economic evaluations of medicines: a new role for the pharmacist? *PharmacoEconomics*, 1992; **2**(2): 95–98.

19

Araştırmada Sahtecilik ve Kötü Davranış

Jane Barrett

MedicoLegal Investigations International, Cambridge, BK

GİRİş

Avrupa ve ABD'de araştırma sahteciliği hakkında bugüne kadar çok Şey yazılıp çizildi. Suçluların halka açıklandığı ve kamuoyunda büyük yankı bulan çok sayıda olay meydana geldi. Ancak bu konunun boyutlarını belirlemek önemli. Klinik araştırmacılar, pek çok vatandaş gibi dürüst ve yasalara saygılı kişilerdir. Ancak, gözlerimizi kapatıp klinik araştırmalarda sahtecilik ve kötü davranış yokmuş gibi davranmak kötü tıbbi ve bilimsel uygulamalara, her Şeyin ötesinde de hastaların suistimaline izin vermek ve hatta buna göz yummak anlamına gelir.

Araştırmada sahtecilik ve kötü davranış sayısını belirlemek zordur. Bazı otoriteler, klinik araştırmaların %1'i gibi bir oran öne sürerken, bazıları ise bu oranın %7'ye kadar çıktığını ileri sürmektedir.¹ Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ise bu oranın %5 olduğunu belirtir. Kişisel deneyimime göre bu oranın %3 civarında olduğunu düşünüyorum ancak herhangi bir zamanda yürütölen klinik araştırmaların sayısı göz önüne alındığında verilerin en iyi ihtimalle güvenilmez, en kötü ihtimalle uydurma olduğu çok sayıda araştırma olması da olası. Bir konferans sırasında uluslararası klinik araştırma personeli katılımcılarına daha önce klinik araştırmada sahteciliğe şahit olup olmadıklarını sorduğumda katılımcıların %70'i el kaldırmıştı.

TANIMLAR

Sahtecilik ve kötü davranış genellikle birlikte kullanılsa da aralarındaki ayrımı belirtmek önemlidir. Sahteciliğin arkasında belli bir düzeyde kasıt veya ihmal vardır. Sahtecilik fiilinin kazara işlenmesi olası değildir. Ayrıca başkalarına zarar verme unsurunu da içerir. Sahtecilikten zarar görenler, açık bir şekilde mali açıdan mağduriyet yaşayanlar yani hileli veriler için para ödemiş olan araştırma destekleyicisi ilaç şirketi ve suç kanıtlandığında gelirlerini kaybeden sahtecilik yapan doktorun ailesidir. Sahtecilikten bir makalenin yayımlanmasını bilmeden kabul eden dergi editörleri de yakınmaktadır.

Ancak burada esas endişe yaratan durum, deneysel bir ilacı alırken uygun olmayan tedavi alan veya tam güvenlilik değerlendirmelerinden yoksun bırakılan araştırma gönüllöleri ve saygın bir doktor tarafından kandırılıp veya istismar edilerek hakkında hiçbir Şey bilmedikleri bir çalışmaya girdiklerini kabul etmek zorunda kalan hastalardır. Doktor kayıtlarında, hastanın çalışmaya katılım için uygun olduğunu gösteren tanılar bulunsa da bu tanılar aslında yanlıştır ve bunlar düzeltilmeden kalabilir. Bir de görünmez mağdurlar vardır: araştırmada sahtecilik kapsamında ciddi mesleki suistimalden suçlu bulunduğu için meslekten çıkarılan ve genellikle çok sevilen doktorun hastaları. Tıp mesleğinden çıkarılan bu doktorların çoğu aslında iyi klinisyenlerdir.

Öte yandan, kötü davranış ise daha gri bir alandır. Tüm sahtecilik fiilleri tanım itibariyle suistimal olsa da tüm suistimler sahtecilik değildir. Bazı suistimler kaza ile oluşabilir,

örneğin olgu kayıt formlarının özensiz bir şekilde doldurulması veya hasta değerlendirmelerinin geç yapılması gibi. Diğer suistimaller testlerin yapılmaması gibi daha kötü niyetli bir temele sahip olabilir. Bu testler iş yoğunluğu nedeniyle kazara mı unutuldu yoksa kasıtlı olarak mı atlandı? Araştırmacının gözetimi veya bilgisi dışında bir çalışmaya bir araştırma hemşiresinin uygunsuz şekilde atanması ciddi ancak sahtecilik yapılmayan bir kötü davranışa örnek verilebilir. Dikkatsizliğin ihmal ile birleştiği nokta, fakat çok da net olmayan bir alandır.

Ancak açıklamaları ne olursa olsun araştırma kötü davranışının etik veya bilimsel standartları karşılamadığı her zaman söylenebilir.² Yeni ilaç geliştirme işlemi etkililik, güvenilirlik ve kalitenin kanıtlanması etrafında şekillenir. Bu üç unsur tatmin edici bir şekilde kanıtlanmadan, hiçbir düzenleyici kurum bir ilaç için pazarlama ruhsatı vermez. Bu unsurlar doğru bir şekilde ölçülmediği müddetçe, bunlardan edinilen bulgulara dayanan sonuçlar hatalı olacaktır.

ARAŞTIRMADA SAHTECİLİK TÜRLERİ

Sahtecilik yapan kişi sayısı kadar araştırmada sahtecilik türü olsa da bunlar belli kategorilere ayrılır:

Yayında sahtecilik

Yayında sahteciliğin belki de en iyi bilinen örneği William McBride vakasıdır. Avusturyalı bir doğum uzmanı olan McBride gebe kadınlara talidomit verilmesinin tehlikeleri hakkındaki endişelerini 1961 yılında ilk kez dile getiren doktordu ve Lancet'e yazdığı mektupta ilacın bebeklerde ciddi organ deformitesine yol açtığını belirtmişti.³ McBride'in hipotezi sınırlı olgusal gözlemlere dayansa da, sonraki çalışmalar onu haklı çıkardı ve talidomit pazardan kaldırıldı. Yirmi yıl sonra 1982 yılında McBride gebelikte sabah bulantıları için verilen Debendox'un etkin maddesinin tavşanlarda doğum kusurlarına yol açtığını gösteren bir araştırmanın sonuçlarını yayınladı.⁴

Üreticiler ilacı pazardan çekti ve davalar açıldı. Ancak hiçbir araştırmacı, çalışmadaki sonuçlara yeniden ulaşamayınca McBride'in asistanları tarafından yürütülen araştırmadaki verileri değiştirdiği ortaya çıktı: Aslında Debendox'un hiçbir teratojenik etkisi yoktu. On yıl sonra McBride tıbbi bir heyet tarafından bilimsel sahtecilikten suçlu bulundu ve Tıp mesleğinden çıkarıldı.⁵ Günümüzün lisanslama gerekliliklerini karşılamak için sıfırdan başlamanın getireceği masraf nedeniyle ilaç bir daha yeniden lisanslanmadı. Bu da faydalı bir ilacın kaybedildiği anlamına geliyor. Buradaki mağdur ise açık bir şekilde ilaç şirketi olsa da gebelikleri sırasında Debendox almış ve bu çalışma yaygın bir şekilde yayımlandığından gebeliklerine gerçek bir endişe içinde devam etmiş çok sayıda gebe kadınlar mağdurlar arasındadır.

Aslımı Değiştirme

Üzerinde en çok tahrifat yapılan dokümanlar olur formları ve hasta günlük kartlarıdır. Buna benzer bir örnek Kuzey İngiltere'de, bir aile hekimi vakasında görülmüştü. Hastalar tarafından doktora teslim edildiği iddia edilen günlük kartlarının hepsi titizlikle tamamlanmış ve neredeyse yeni haldeydi. Bu kartların, diğer araştırma merkezlerinden toplanan kartlardan farkı da buydu. Kartların hepsinin sıklıkla taşındığı ve çalışma süresince farklı kalemlerin kullanıldığı anlaşılıyordu. Buna ek olarak, tüm hasta günlük kartlarındaki el yazısı birbirine çok benzerdi ve araştırmacının büyük harf kullandığı her seferde çift nokta kullanma alışkanlığı günlük kartlarının üzerinde pek çok kez fark edilmişti.

Sahte olur formları başka bir aile hekimine karşı elde edilen kanıtın da önemli bir parçasıydı. Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu'dan (SAK) dikkatli bir gözlemci hasta imzalarının birbirine ve çalışma ekibinden birinin el yazısına benzediğini fark etmiş ve

daha sonra hormon replasman tedavisi (HRT) çalışmasında yer alan hastalardan hiçbirinin bu araştırmaya dahil olduklarından haberleri olmadığı ortaya çıkmıştı. Çalışmada tedavi başlamadan önce ve tedavi sonrasında rahim astarı bölgelerinden biyopsi alınan ve birkaç ay boyunca HRT tedavisi alan kadın hastalar yer almıştı. Kadın hastaların hepsine pratisyen hekimleri tarafından "iyilik olsun" diye bu ilaç verilmişti.

Tüm evrakta sahtecilik suçları bu kadar bariz olmaz. Klinik araştırmaya yönelik etik inceleme yapılması hastaların haklarının korunması açısından hayati önem taşır ancak Bağımsız Etik Kurul (EC) veya Kurumsal İnceleme Kurulu'dan (IRB) onay alınması biraz zaman alabildiğinden, bir çalışmanın onay alınmadan başlatılması araştırmacıya çok cazip gelebilir. Tarayıcılar ve modern kopyalama donanımı sayesinde nedensellik denetimini geçen ve bir çalışmaya başlanması için EC onayı alınmış gibi görünen bir mektup oluşturmak nispeten kolaydır. Etik Kurul Başkanlığı'ndan izin alınmadığı takdirde, merkezdeki hastalar tarafsız protokol incelemesi ile sağlanan korumadan mahrum kalır.

Etik inceleme onayı mektuplarının kopyaları (Avrupa'da 'olumlu görüş' olarak adlandırılır) klinik araştırma destekleyicileri tarafından her zaman incelenmelidir. Birleşik Krallık'ta yakın bir zaman önce kanıtlanan bir sahtecilik vakasında kendi alanında saygın bir kişi, araştırmacı tarafından başlatılan bir araştırma yürütmeyi önermişti. İlaç üzerinde çalışma yapılacak ilaç şirketi, araştırmacının inceleme için protokolü sunduğu ve olumlu görüş aldığına güvendi. Ancak bir süre sonra kendisinden onay yazısının bir kopyası istendiğinde inceleme için herhangi bir başvuru yapılmadığından araştırmacı olumlu görüş yazısını sunamadı. Bunun ardından araştırmacı protokolün önceki bir çalışmada kullanılanına benzer olduğunu, bu nedenle böyle bir başvurunun yapılmasına gerek olmadığını iddia etti. Ancak durum böyle değildi.

Uydurma

Bir aile hekimliği merkezindeki hipertansiyon çalışmasında tüm hastaların tedaviye %100 uyumluluk gösterdiği, hiçbir advers olayın yaşanmadığı ve hastalardan hiçbirinin çalışmadan çekilmediği izlenimi verildi. Bazı laboratuvar sonuçlarını, çalışma başlamadan önce doktorluğu bırakmış birinin imzaladığı açıkça görülüyordu. Olur formları geriye dönük olarak imzalanmıştı ve aynı kişi tarafından imzalanmış gibi görünüyordu. On dokuz hastanın elektrokardiyogramları (ECG) aslında üç ECG'nin defalarca kopyalanması ile elde edilmişti. Bu hastaların gerçekte var olup olmadığı şüphe uyandırıyor.

Başka bir çalışmada, bir Klinik Araştırma Uzmanı'nın (CRA) bir merkezde çok fazla çalışma yürütüldüğüne dair endişeleri vardı. Endişelerini gidermek için çalışma personeline hastaları nasıl izlediklerini sordu. Sorgulama sırasında çalışma hemşiresi bir hastanın kalp atış hızını kaydetmek için radial nabzını 15 saniye boyunca saydığını ve bunu dörtle çarptığını söyledi. Ancak gerçekte çok az sayıda hastanın kalp atış hızı dörde bölünebiliyordu. Birimin araştırma personeli yetersizdi ve hemşire çeşitli protokollerde yer alan tüm testleri tüm hastalara yapamıyordu. Hemşire zorlandığında ise verilerden bazılarını uydurduğunu itiraf etti ancak "önemli verileri hiçbir zaman uydurmadığımı, bu verilerin hepsinin doğru olduğunu" söyledi. Belirlenen tüm ölçümler, hasta güvenliği için yapıldığından klinik araştırmalardaki verilerin hepsi şüphesiz son derece önemlidir.

Veri yönlendirmesi

Veri manipülasyonu sonuçların değişkenliğini azaltmak veya fazladan veri icat etmek amacıyla gruplar arasında gerçekte olduğundan daha büyük farklar göstermeye çalışıldığında görülür.⁶ Bir diyabetik nöropati çalışmasında, bir merkezde hastalıktan en kötü etkilenen hastaların etkin ilaç aldığı, hastalıktan en az etkilenenlerin ise plasebo alanlar olduğu ortaya çıkmıştı. Bu merkezdeki hasta verilerinin analizi sonucunda çalışma ilacında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştü; ancak analize diğer merkezlerin sonucu eklenip bu merkezin sonuçları analizden çıkarıldığında ise iyileşme görülmemiştir.

Araştırmacının randomizasyon koduna erişim imkanı olduğu bu sayede hastaları "doğru" ilaç olduğuna karar verdiği ilaçlara atayarak kendi hipotezini desteklemek üzere verileri çarpıttığı ortaya çıkmıştı.

Hasta kayıtlarının değiştirilmesi

Amerikan Araştırma Bütünlüğü Ofisi'nin 1990'larda yaptığı incelemelere göre %43'lük yaygınlık oranı ile tahrifat, sayısal olarak muhtemelen en yaygın sahtecilik türüdür.⁷ ABD'deki uzun ve ayrıntılı bir sahtecilik vakasında saygın bir araştırmacı, hastaların belli bir rahatsızlığı bulunduğunu göstermek için hasta kayıtlarını tahrif etmiş, ticari bir sağlayıcıdan bakteri satın almış ve bunu hasta isimleri ile birlikte test laboratuvarlarına göndermişti. Ayrıca başka kaynaklardan servikal smear kullanmış, bulguları hasta kayıtlarına işlemiş ve çalışanlardan alınan kanı kullanmıştı.⁸ İlaç şirketi ile Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) denetimlerine rağmen sahtecilik ancak eski çalışanlardan biri durumu ihbar ettiğinde ortaya çıkmıştı.

İngiltere'deki başka bir vakada da hasta kayıtları tahrif edilmişti. Başka bir aile hekiminin hazırladığı kayıtlar ve hastane danışmanlarından alınan yazılar hastaların çalışmaya katılmaya uygunmuş gibi gösterilmeleri için araştırmada görev alan bir aile hekimi tarafından değiştirilmişti.⁹ Daha sonra çalışma için gerekli olacağından tek seferde hastalardan üç ECG kaydı almış ve çalışmaya dahil olduklarından hiçbir şekilde haberi olmayan hastalardan çok sayıda kan örneği almıştı.

İlaç tedarikleri

Çalışmaların çoğunda, kullanılmayan ilaçların kendi kutuları ile iade edilmesi istenir. Çalışma sonunda ilaç kutularının bozulmamış bir halde iade edilmiş olması veya merhem tüplerinin aynı şekilde boşaltılmış olması bu malzemelerin hastalara verilmediğinin patognomonik bir göstergesidir. Açıldıkları zamanı otomatik olarak kaydeden kutular kullanılarak bu sorun çözülebilir; ancak bu kutular pahalıdır ve yaygın şekilde kullanılmaz.

Verilerin yeniden kullanılması

Rakip ilaç firmaları genellikle benzer hasta gruplarında benzer ilaçlar üzerinde birbirine çok benzeyen çalışmalar yürütür. En son bir vakada, bir araştırmacının ikinci bir araştırma için gerekli olacak verileri doldurabilmek için bir çalışma grubu hastalarından alınan verileri kullandığı kanıtlanmıştır. Destekleyicilerden hiçbirinin diğer çalışmadan haberi yoktu. Destekleyicilerden birine ait gözlemciler merkezi ziyaret ettiğinde merkez personeline dokümanları saklama talimatı verilmişti. Bir çalışma için kapsamlı tanısal görüntüleme yapılması gerekmiş, Etik Kurul tarafından onaylanmamasına veya hasta olur formunda yer almamasına rağmen verilerin bir merkezde toplanmasına izin verilerek aynı testler ikinci bir çalışmada yapılmıştı.

Aynı araştırmacı, destekleyicisi bir ilaç firması olan bir çalışmadan aldığı olgu raporu formlarının fotokopisini çekmiş ve bunları bir dernek tarafından desteklenen bir çalışmada yeniden kullanmıştı.

Bunun yerine, bir hastadan alınan veriler de çoğaltılmış olabilirdi. Örneğin, birkaç yıl önce elektrokardiyogram (ECG) kayıtları uzun tek şerit halinde ısıya duyarlı kayıt üzerine yapılır, kesilir ve kağıt üzerine yerleştirilirdi. Hipertansiyon hastalarında kalsiyum kanal blokörü ile beta blokörünün karşılaştırıldığı bir çalışma için güvenilirlik değerlendirmesinin bir bölümü tedaviden 12 hafta önce ve 12 hafta sonra ECG ile alınmıştı. Beklenmedik bir bulgu olarak hiçbir hastanın kalp atış hızında bir değişiklik görülmemişti. Kağıdın alt kenarında kağıt üreticisinin adı tekrar edilmiş ve her bir bilgi kaydı (I, II, III vb.) için olan bölüm yerleştirilmek üzere kesildiğinde, kesilen kısım kelimelerin arasından geçmişti. Araştırmacının aslında ilk vizitte her bir hasta için çift uzunlukta kayıt hazırladığı daha sonra ise her kısmı iki ayrı sayfaya yerleştirmek üzere ikiye böldüğü ve bunları başlangıç

ve 12 haftalık kayıtlar olarak sunduğu ortaya çıkmıştı. Bu güvenilirlik değerlendirmesi ihlali önemsiz bir ölçüm olarak gerekçelendirilemez. Bu ihlal açık bir şekilde hastanın güvenliği için hayati öneme sahiptir.

ARAŞTIRMA AHLAKSIZLIĞINA ÇEŞİTLİ ÜLKELERDEKİ YAKLAŞIMLAR

Amerika Birleşik Devletleri geleneksel olarak klinik araştırmada pek çok yönden özellikle de araştırmada sahteciliğin tespit edilmesi ve soruşturulması açısından dünyada lider konumdadır. 1972 yılında araştırma gönüllülerine sağlanan korumanın artırılması için ulusal bir kurum kurulmuş, 2000 yılında ise bu kurumun adı İnsan Araştırmaları Koruma Ofisi (OHRP) olarak değiştirilmiştir. ABD Sağlık ve İnsani Hizmetler Bakanlığı'nın Genel Sekreterliği'ne bağlı Sağlık Müsteşarlığı başkanlığı bünyesinde faaliyet gösteren OHRP beşeri araştırmalarda gönüllülerin korunmasına ilişkin yönlendirme, eğitim ve bilgilendirme sağlar. Ayrıca Federal Düzenlemeler Kanunu'na uygunluğun denetlenmesine ilişkin bir program uygulamaktadır. OHRP, yönetmeliklere uyulmadığı iddiaları olduğunda ilgili kurum tarafından yürütülen soruşturmaları değerlendirir ve alınması gereken önlemleri belirler.

Aynı konu ile ilgilenen ABD'deki diğer bir kurum ise Halk Sağlığı ve Bilim Dairesi (OPHS) bünyesindeki Araştırma Bütünlüğü Bürosu'dur (ORI). Bu ofis, Kamu Sağlığı Servisi tarafından desteklenen dünya çapındaki biyomedikal ve davranışsal araştırma projelerinde bütünlüğü artırır ve kurumsal araştırma incelemelerini izler, politikalar geliştirir ve araştırmacılara eğitim ve destek sağlar.

FDA'nın da araştırmada sahtecilik ve kötü davranışın önlenmesinde ve tespit edilmesinde rolü vardır. FDA personeli, hastanın uygunluğunu sağlamak için klinik araştırma verileri üzerinde çalışma odaklı yoklamalar ve rutin olarak veya endişeleri bulunan destekleyici firmanın talebi üzerine araştırmacı odaklı denetimler yapar. Bir merkezde idari gerekliliklere uyulmadığı veya yanlış bilgi sunulduğunun düşünülmesi durumunda denetçiler, araştırmacıyı araştırmadaki görevinden alma veya bu araştırmacının faaliyetlerini ciddi oranda kısıtlama yetkisine sahiptir.

Bunun aksine, pek çok Avrupa ülkesinde araştırmada sahteciliğe ilişkin resmi yaptırımlar bulunmaz; ancak bu araştırmada sahtecilik ve kötü davranış ciddiye almadıkları anlamına gelmez. İskandinavya'da araştırma kötü davranış kurulları 1990'lı yılların başlarından itibaren faaliyet göstermektedir. Bu kurulların önleyici ve soruşturmaya yönelik görevleri bulunur. Her türlü yaptırım kurumun tasarrufundadır. Danimarka'da 1992 yılında Yüksek Mahkeme Yargıcı başkanlığında vakaları soruşturmak ve görüş bildirmekle görevli Danimarka Bilimsel Sahtekarlık Kurulu kurulmuştur. 1999'dan sonra kurul üçe ayrılmıştır. Kurullardan sadece biri sağlık ve tıp bilimi alanına bakmaktadır, ancak üç kurul vakaları değerlendirmek üzere genellikle bir araya gelir.

Finlandiya Ulusal Araştırma Etik Konseyi 1991 yılında kurulmuştur. Konsey araştırmada sahteciliği kendi başına soruşturmamakla birlikte iddia edilen bilimsel sahtekarlığın önlenmesi, ele alınması ve soruşturulması için kılavuzlar hazırlar ve üniversiteler ile araştırma kurumlarına bu faaliyetler için sorumluluk verir. Konsey buna benzer tüm vakalar hakkında bir rapor alır ve yasal olarak bağlayıcı olmasa da tavsiye verir.

Norveç'te bilimsel sahtekarlığı önleme ve soruşturma yetkisine sahip Sağlık Araştırmalarında Sahtekarlığın Değerlendirilmesine Yönelik Ulusal Komite 1994 yılından bu yana faaliyet göstermektedir. Komite bulguları kuruma ve ilgili taraflara bildirir ancak yaptırım uygulanmasını işverenlere bırakır.

İsveç'te kurumlar kendi soruşturmalarını 1997'de kurulan ve İsveç Tıbbi Araştırma Konseyi'ne (MFR) bağlı olan ve yönlendirme sağlayan uzman bir danışma kurulu ile yürütür. Yakın bir zamanda, soruşturmanın bazı kısımlarının merkezi bir kurula devredilmesine yönelik bir teklif sunulmuştur.

Almanya'da meydana gelen birkaç üst düzey vaka en büyük akademik araştırma fonlama kurumu olan Deutsche Forschungsgemeinschaft'ı (DFG-Alman Araştırma Vakfı), 1999 yılında tavsiye verme ve destek sağlama yetkisine sahip bir Bilim Ombudsmanı atamaya yöneltti. Almanya'daki her kurumun araştırma suistimali şüphesi durumlarında soruşturma yapan ve ne yapılması gerektiği hakkında görüş bildiren bir kurulu vardır ve federal Länder denetçileri destekleyici bir rol oynar. DFG, iyi bilimsel uygulamanın korunması hakkında kılavuzlar oluşturmasına rağmen bunların kabul edilmesi konusunda bir isteksizlik olduğu görülmektedir.¹⁰

Fransa'daki ana tıbbi kurum 1999 yılında araştırmada sahteciliğin önlenmesi ve kişi veya kuruluşlara uygulanacak yaptırımlardan sorumlu Délégation à l'Intégrité Scientifique (Bilimsel Bütünlük Delegasyonu) adında uzmanlardan oluşan bir kurul kurmuştur ancak çok az sayıda resmi sahtecilik ihbarı alınmıştır. Birbirini izleyen uyulması gereken ayrıntılı prosedürler bulunur. Bu prosedürler için başka ülkelerin deneyimlerinden fazlasıyla faydalanılmıştır.

Birleşik Krallık'ta 1999'da düzenlenen Uzlaşma Toplantısı'nda araştırmada sahtecilik ve kötü davranışın önlenmesi ve soruşturulmasına destek sağlamak üzere ulusal bir kurumun gerekli olduğu görüşü yaygın bir şekilde kabul edilmiştir.¹¹ Ancak Araştırma Bütünlüğü Ulusal bir Paneli ilk defa 2004 yılında fon alabilmiştir. Hastalara, ilaç sektörüne ve sağlık çalışanlarına potansiyel olarak büyük faydalar sağlayan bu kurum Birleşik Krallık Araştırma Bütünlüğü Dairesi (UKRIO) adıyla 2006 yılında faaliyet göstermeye başlamıştır. Bu kurum, NHS'de, üniversitelerde ve sağlık kurumlarında çalışan personel için uygulama ilkeleri belirlemiş ve ihbarcıları desteklemek ve gelecekteki araştırmaların kalitesini garanti etmek üzere uzmanlar sağlayacağını belirtmiştir. Kurumun sahtekarlar üzerinde caydırıcı etkisi olabilecek bir soruşturma yetkisi bulunmaz. Klinik araştırmada sahteciliğe karşı verilecek tepkiler ve alınacak önlemleri birleştiren her türlü mekanizma ileriye dönük önemli bir adım olacak ve bu yöndeki ilerleme yakından ve büyük bir ilgi ile takip edilecektir. Ancak kurulduktan beş yıl sonra UKRIO'nun etkisi azalmıştır; şu andaki faaliyetleri yaygın olarak bilinmemektedir.

MEVZUAT VE POTANSİYEL ETKİSİ

Avrupa Birliği (AB) Klinik Araştırmalar Direktifi¹² Mayıs 2004'te yürürlüğe girmiştir. Mevzuat, İyi Klinik Uygulamaları (GCP) nı kanun çerçevesinde korumak ve insan gönüllüler üzerinde araştırmaya ilk kez yasal statü vermek üzere AB Üye Devletlerinde kanunlaştırılmıştır. Yeni kanunlar kapsamında, GCP'ye uygunluk yasal bir yükümlülük haline gelirken, Etik Kurul veya beşeri araştırmaya izin veren ulusal bir kurula yanlış bilgi sunmak ise suç haline gelmiştir. Mevzuatta araştırmada sahtecilik ve suistimalin soruşturulması ve kovuşturulmasından özel olarak bahsedilmemesine rağmen mevzuat "Yetkili Otoriteler" in destekleyici ve araştırma merkezlerinde denetimler yapmasına izin vererek Avrupa'yı FDA'nın faaliyetleri ile daha uyumlu bir hale getirmiştir. Araştırmalara yönelik bir kanuni çerçevenin bulunmamasının sahtecilik vakalarını azaltacağı ümit edilse de bunun gerçekleştiğine dair henüz bir kanıt yoktur. Avrupa'daki yeni kanunlar ile benzer yasal statüye sahip Federal Yönetmeliklerine sahip olan ABD'de gerçekten de yıllardır daha fazla sayıda araştırmada sahtecilik ve kötü davranış olayları görülmektedir.

SAHTECİLİĞİN ÖNLENMESİ

Araştırmada sahteciliğin tespit edilmesine büyük önem verilip sahtecilik fiillerinin ortaya çıkarılmasına ilişkin çok sayıda makale yazılıyor ancak sahteciliğin önlenmesi konusuna daha az önem veriliyor. Okullarda ve üniversitelerde belli bir miktarda intihalin neredeyse kabul edilebilir hale gelmesi söz konusu; internetten makalelerin kopyalanıp yapıştırılması yaygın bir hal aldı. Bu duruma tam göz yumulmasa da sorun olması gerektiği gibi ele alınmıyor. Kişinin bir başkasının makalesini kendi çalışması gibi göstererek kullanması

sahteciliktir ve bu durum kabul ediliyorsa, sahtecilik'in önlenmesinin önündeki bir engel daha ortadan kalkmış demektir. Birleşik Krallık'ta yapılan bir araştırma katılımcıların %25'inin hayatlarında en az bir kere genellikle makaleleri için internetten bir metin kopyalamak suretiyle intihal yapıklarını ortaya koydu¹³. Katılımcılardan %24'ü öğretmenlerinden intihalın ne olduğuna dair herhangi bir yönlendirme almadıklarını söyledi. Araştırma kariyerlerine başlarken öğrencilerin ve bilim insanlarının eğitimi bu nedenle araştırma tasarımı ve metodolojisi yanında araştırma dürüstlüğü ve etiği kavramını da içermelidir.

Birleşik Krallık'ta Sağlık ve Sosyal Yardım için Araştırma Denetim Çerçevesi¹⁴ İngiltere ve Galler'deki tüm Ulusal Sağlık Hizmeti araştırmaları için standartlar, uygulama mekanizmaları ve izlem gerekliliklerini gündeme getirmiştir. Bu kurallar, çalışma katılımcılarının haklarını ve sağlığını ön planda tutar, aynı zamanda tanım gereği sahtecilik içermeyen iyi kalite araştırmaları destekler. Araştırmanın tüm aşamalarda incelenmesinin, sahteciliğin önlenmesinde önemli potansiyel bir araç olarak görülmesinin önemini vurgular. UKRIO, şüphelenilen suistimal ve sahteciliğin önlenmesi ve soruşturulması hakkında bir kılavuz yayımlamıştır.¹⁵

Bilimsel dergilerin editörleri araştırma ve yayın sahteciliğini şiddetle kınadıklarını açıkça ifade etmiş ve 1997 yılında Birleşik Krallık'ta Yayın Etik Kurulu'nu (COPE) kurmuştur. Hakemli değerlendirme ve adı geçen tüm yazarların başvuru yazısını imzalaması şartının yanı sıra tüm taraflardan çıkar çatışmasına ilişkin açık beyanlar alınması ile son yıllardaki en çok bilinen yayın sahteciliği vakalarından biri önlenebilirdi. Birleşik Krallık'ta tanınmış bir jinekolog iki makale yayımladı. Bu makalelerden ilki ektopik bir fetüsün başarıyla yeniden implante edildiğine dair yanlış bir iddia içeriyordu. İkinci makale ise nadir görülen bir rahatsızlıkla ilgili geniş kapsamlı ancak uydurma bir vaka çalışmaları serisi hakkındaydı. İlk makale, hakemli değerlendirmeden geçmemişti ve yazarlardan ikisi yazının yayımlandığı derginin editörleriydi. Sahtecilik ortaya çıkarıldığında, bu sahtekarlığı yapanların ve makalelerin yayımlandığı derginin editörünün kariyerleri anında sona erdi.

STANDART ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ

Böyle duyarlı bir alanda, araştırmada sahtecilik ve kötü davranış şüpheleriyle ilgili Standart Çalışma Yöntemlerine (SOP) bağlılık önemli bir koruyucu etkiye sahiptir. İlk olarak, destekleyici şirketin veya kuruluşun araştırmada sahteciliğin sonuçlarını böyle bir sahtekarlığın önlenmesi amacıyla araştırmacının başında araştırmacının dikkatine sunmasını sağlar. İkinci olarak ise, potansiyel kötü davranışın bildirilmesi ve daha sonra soruşturulmasına ilişkin bir çerçeve sunar. Özellikle soruşturma sonucu herhangi bir kötü davranışın olmadığı yönünde ise bu kılavuzlara uyanlara yasal bir koruma sağlar.

SOP'ler şüphelenilen kötü davranış ve sahtecilik vakalarının hepsinin sıkı bir şekilde soruşturulacağı ve tespit edildiği takdirde uygun şekilde kovuşturma açılacağına dair net bir ifade taşımaktadır. Kuruluş veya destekleyici şirketin hiyerarşisi dahilinde şüpheli durumların bildirilmesi için açık bir şekilde tanımlanmış bir süreç ve böyle bir durumun tespit edilmesi halinde şirket dışından kurumların görevlendirilmesi dahil olmak üzere şüpheli durumların soruşturulması için ayrıntılı bir kılavuz bulunmalıdır. İlgili taraflar SOP'lerin nasıl uygulanacağına dair eğitilmediği sürece en iyi şekilde düşünülen, en iyi şekilde hazırlanan SOP'nin bile hiçbir değeri yoktur. Bu nedenle araştırma ile ilgili bir şirkette işe başlayan, araştırmacı veya destekleyici olmaları fark etmeksizin tüm yeni personel için eğitim bir öncelik olmalıdır.

Birleşik Krallık'ta hekimler için denetim kurulu olan Genel Tıp Konseyi (GMC) bir hekimin araştırmada sahtecilikten şüphelendiği halde herhangi bir önlem almaması durumunda hekimin de disiplin cezası alacağını açık bir şekilde ifade etmiştir. İdeal bir SOP'de bir şirket çalışanı veya diğer kuruluş çalışanının potansiyel bir sahtecilik

gördüğünde bu durumu bildirmemesi halinde kendisinin kötü davranıştan suçlu olacağına dair benzer bir ifade yer alır.

İHBARCILAR

Araştırma sahtekarlığı ve başka alanlarda başkalarının görev suistimallerini ortaya çıkarıcıların birçoğunun en azından bazı olumsuz sonuçlar ile karşılaşması üzücüdür. Mevzuat "ihbarda bulunanların" korunmasına ilişkin bir çerçeve ortaya koysa da durum bu şekildedir.¹⁶ Bu da aslında fark edilmiş olmasına rağmen neden daha fazla biyomedikal sahtecilik fiilinin ihbar edilmediğini de kısmen açıklamaktadır. Örneğin, Phil Vardy'in tereddüt içinde McBride'ı ihbar etmesi birkaç yıl almıştır (yukarıdaki kısımlara bakın). McBride için çalışan bir bilim insanı olan Vardy kendi yaptığı deneyin sonuçlarının değiştirildiğini fark etmişti. McBride'a karşı çıktığında ise işten kovuldu ve daha sonra başka bir iş bulması imkansız hale geldi. Vardy bu süreçte evinden ve eşinden ayrıldı.

Beş yıl önce televizyondaki bir bilim programını şans eseri aradığında Vardy'nin adını bilen televizyoncu Norman Swan ile tanıştı. Norman bildiklerini halka açıklaması konusunda Vardy'yi ikna etti.

Vardy, mağdur durumuna düşen ilk ihbarcı değildi. Geoffrey Fairhurst'un Aile Hekimliği Kliniği'nde Fairhurst'un ortağı olarak çalışan Dr. David Edwards ise Fairhurst'ü araştırma suistimali nedeniyle GMC'ye ihbar etti.⁹ Duruşma beklenirken evliliği büyük bir stres altına girdi. Fairhurst mahkeme tarafından suçlu bulunup Tıp mesleğinden ihraç edildikten sonra bile öfkeli hastalar ameliyathane kapısına sprey ile yazılar yazmaya devam etti. Banka ortak borcunun ona ait kısmını ödemeyi kabul edene kadar Fairhurst belli bir süre maddi çöküntü yaşadı.

İyi niyetle hareket eden ihbarcıların uğradığı zarar genellikle önlenemez ancak bunların doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve yönetilmesi gerekir. İhbarcılık meselesinin ele alınması uzmanlık gerektiren bir konudur ve deneyimi olmayan kişilerin böyle bir rolü üstlenmemesi gerekir.

SAHTECİLİKTE ŞÜPHELENİLMESİ HALİNDE YAPILABİLECEKLER

Genellikle araştırmada sahtecilik ve suistimalin soruşturulmasında görev alan ulusal kurumlar, ilgili kurumlara tavsiye verir ve destek sağlar ancak dürüst davranmayan kişiler hakkında yasal işlem başlatmak bu kurumlara kalmıştır. ABD'de ise durum farklıdır. FDA bu kurumların kapatılmasına ve suçlu bulunan kişilerin isimlerinin "Kara Liste"ye alınmasına karar verebilir. ORI, ayrıca Federal fonun geri çekilmesini de önerebilir. Fransız otoriteleri de doğrudan harekete geçebilir.

Birleşik Krallık'taki sistem, bir klinik araştırmada kanıtlanan bir sahtecilik olması halinde disiplin kurulunun olayı ciddi bir şekilde ele alacağını 1992 yılında açıkça belirten GMC'nin etrafında şekillenir. 1990'dan bu yana GMC'ye araştırmada sahtecilik ile suçlanan 27 hekim ihbar edilmiştir. Bu hekimlerden biri hariç hepsi suçlu bulunmuştur. Uygulanan cezalar, hekimlik lisansının elinden alınması, hekimin Tıp mesleğinden çıkarılması, uyarı verilmesi ve bir sonraki hata için uyarılma arasında değişir. Resmi Beyanname formatında resmi bir şikayet düzenlenmediği sürece GMC, şüphelenilen sahtecilik veya suistimal fiilini soruşturamaz. GMC'nin tıbbi olmayan araştırma personeli üzerinde hiçbir yetkisi yoktur. Ancak GMC'nin açıkça ifade ettiği üzere Birleşik Krallık'ta kayıtlı doktorlar bilimsel sahtecilik ve suistimale ilişkin iddia ve delilleri uygun kurumlara bildirmelidir (GMC veya diğer düzenleyici kurumlar dahil). İddiaları bildirmemeleri halinde ise kendilerine disiplin cezası uygulanabilir. Şu ana kadar GMC'ye böyle bir iddia bildirilmemesine karşın, benzer bir durumun ortaya çıkması an meselesi olabilir.

Sahtecilik yapan araştırmacılara karşı olası cezai yaptırımlar bulunur. Örneğin ABD'de bu suç nedeniyle birden fazla araştırmacıya hapis cezası verilmiştir.

İnsan kök hücresi yarattığını iddia eden ve şu an Kore'de biyomedikal sahtecilikten yargılanan Hwang Woo-Suk da suçlu bulunursa hapis cezasına çarptırılacaktır. Çoğu ülkede, sahtecilik, ilgili kanunlarda aldatmaca olarak değerlendirilir, ancak polis ve yargı sistemi için de araştırma sahteciliğine ait durumları anlaşılabilirlik nedeni ile takip etmek kolay değildir, ayrıca maddi kazancı genellikle nispeten az olduğundan böyle davaları takip etmekle pek ilgilenilmez.

SONUÇ

Klinik araştırmada sahtecilik yaygın olmasa da göz ardı edilebilecek bir durum değildir. Sahtecilik yokmuş gibi davranmak bunun arkasındaki eylemlere göz yummak demektir. Sahtecilikten şüphelenildiğinde veya bariz kanıt bulunduğu hiçbir önlem almamak kabul edilemez. Araştırmada sahtecilik, mağduru olmayan bir suç değildir. Muhtelemelen en büyük zararı görenler ise ilaç sektörünün en çok hizmeti sunmayı istediğini iddia ettiği kişiler, yani hastalardır. Hastalar, olurları alınmadan bir çalışmaya alındıklarında, çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılamıyorlarsa veya doğru güvenlik testleri doğru zamanda yapılmamışsa zarar görebilir. Aldıkları ilaç sahte güvenilirlik verileri ile kayıtlı ise ve hasta kayıtlarında yanlış bilgiler varsa bu hastalarda zarar oluşturabilir.

Sahtecilik yapılan bir çalışmada destekleyici olarak yer alan bir ilaç şirketi de mağdur konumundadır. Çalışmanın tamamından alınan veriler geçersiz ve güvenilmez olabilir veya hileli veriler çıkarıldıktan sonra çalışmanın geçerliliği yeterli olmayabilir. Bu durumun şirket için sonuçları maddi açıdan ciddi olabilir. Bir ilacın geliştirilme sürecinin gecikmesi diğer firmaların aynı ilacı daha önce pazara sunmaları anlamına gelebilir. Kişilerin bireysel kariyerleri veya paydaşların çıkarları etkilenebilir. Bu nedenle bildirilmesi ve karşı çıkılması gereken bir sahteciliği görmezden gelmenin veya örtbas etmeye çalışmanın getireceği gerçek sıkıntılar da söz konusudur.

Yayınlanmış bir çalışmanın sahtecilik nedeniyle sahte sonuçlar içerdiği daha sonradan ortaya çıkarsa hem destekleyici hem de yayıncı zarar görür. Araştırmada sahtecilik ve kötü davranışın ciddiye alınması, araştırılması, soruşturulması ve yargılanması kesinlikle tüm ilaç sektörünün yararınadır. Böyle yaparak ilaç sektörünün sahteciliği desteklemediği veya buna göz yummadığı, ayrıca hastaların sağlığını koruduğu açıkça görülebilir. Hastaların menfaatleri, güvenliği ve sağlığı her şeyden önce gelmelidir. Araştırmada sahtecilik ve suistimal devam ettiği sürece bu hiçbir zaman mümkün olmayacaktır.

Ancak araştırmada sahteciliği ortadan kaldırmak da kolay olmayacaktır. Araştırma Denetimi araştırmada sahteciliğin ortadan kaldırılmasına yönelik önemli bir adım olsa da herkesin sahteciliğin var olduğunu kabul etmesi ve sahteciliğin ortaya çıkma durumuna karşı uyanık olması halinde işe yarayacaktır. Tepkisel bir yaklaşım yerine pro-aktif bir yaklaşım gereklidir. Verilerin bilgisayara girilmesi sahte veri girişini daha zor hale getirebilir ancak aslında bu yöntemin sahte veri girişinin tespitini daha da zorlaştıracığına dair bazı görüşler de bulunmaktadır.

Standart Çalışma Yöntemleri sahtecilik ve kötü davranış şüphelerinin takip edilmesini kolaylaştıracak bir çerçeve sağlamalıdır ancak SOP'ler yalnızca konu ile ilgili herkes SOP'lerin nasıl kullanılacağı konusunda eğitilir ve kullanmayı unutmazsa işe yarar. SOP'lerin tek başına varlığı sahteciliğe karşı bir koruma sağlamaz. Etik Kurul da sahteciliğe karşı mücadelede önemli bir role sahiptir. Etik Kurulların örneğin bir merkezde uygunsuz sayıda çalışma yürütülmesi gibi sahtecilik ihtimallerinden haberdar olmaları ve endişelerini bildirebilecekleri bir mekanizmaya sahip olmaları gerekir.

Birleşik Krallık'taki deneyim uyanık olma ve tepkisel soruşturmanın hayati önem taşıdığı göstermiştir. Şüpheli bir duruma tepki verilmemesi artık kabul edilmez bir davranıştır. Araştırmada sahteciliğin ortadan kaldırılmasında kilit faktörler sahtecilik ihtimalinin farkında olunması, şüpheli durumların takip edilmesine yönelik isteklilik, bunun yapılmasını sağlayacak yasal bir çerçeve ve suç işleyenlerin izlenmesi konusunda çaba

gösterilmesidir. Ancak bunların hepsinin sağlanması ile başarı söz konusu olabilir. Bu etkenlerin yerine getirilememesi ise araştırmalarda hasta güvenliliğinin ortadan kalkması anlamına gelir.

KONUyla İLGİLİ DİĞER KAYNAKLAR

- Fraud and misconduct in biomedical research. 3rd edition. Lock, Wells and Farthing Eds. BMJ books 2001.
- Impure science: fraud, compromise and political influence in scientific research. R Bell. John Wiley & Sons Inc, New York 1992.
- The Great Betrayal: science in the culture of fraud. H Freeland Judson. Harcourt 2004.
- Plastic Fantastic: How the Biggest Fraud in Physics Shook the Scientific World. Eugenie Samuel Reich. Palgrave Macmillan 2009.

REFERANSLAR

- Ankier S. *Misconduct and fraud in clinical research*. In Medical law and research. Ankier Associates 2004.
- Joint Consensus Conference on Misconduct in Biomedical Research, Edinburgh, October 1999.
- McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; **2**: 1358.
- McBride WG, Vardy PH, French J. Effects of scopolamine hydrobromide on the development of the chick and rabbit embryo. *Aust J Biol Sci*. 1982; **35(2)**: 173–8.
- Humphrey GF. Scientific fraud: the McBride case—judgment. *Med Sci Law*. 1994 Oct; **34(4)**: 299–306.
- Evans S. *Statistical aspects of the detection of fraud*. In Fraud and misconduct in biomedical research. 3rd edition. Lock, Wells and Farthing Eds. BMJ books 2001
- Food and Drug Administration. Freedom of Information Office, FDA, Washington DC, USA
- Food and Drug Administration. *Guide to detecting fraud in bioresearch monitoring inspections*. April 1993, FDA
- Edwards D. *Whistleblower*. In Fraud and misconduct in biomedical research. 3rd edition. Lock, Wells and Farthing Eds. BMJ books 2001
- Stegemann-Boehl S. *Dealing with misconduct in science: German efforts*. In Fraud and misconduct in biomedical research. 3rd edition. Lock, Wells and Farthing Eds. BMJ books 2001
- Stonier P, Lowe GDO, McInnes G, Murie J, Petrie J, Wells F. A national panel for research integrity: a proposed blueprint for the prevention and investigation of misconduct in biomedical research. *Proc R Coll Physicians Edinb* 2001; **31**: 253–255.
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal 01/05/2001
- Eaton L. 2004. A quarter of UK students are guilty of plagiarism, survey shows. *BMJ* **329**: 70.
- Mayor S. New governance framework for NHS research aims to stop fraud. *BMJ* 2000; **321**: 725. <http://asset.ukrio.org/ukR10htre/UKRIO-Code-of-Practice-for-Research.pdf> Accessed 28/11/11
- In the UK the Public Interest Disclosure Act 1988.

20

Klinik Araştırma Çalışmaları için Uygun Bütçelendirme

David W Dalton

Ixion Consulting Ltd, Londra, BK

GİRİŞ

Klinik araştırmaların yürütülmesi, son 30 yılda artan idari gereklilikler nedeniyle daha biçimsel ve karmaşık bir hâl almıştır. Bunun sonucunda İyi Klinik Uygulamaları (GCP) gereklilikleri küresel düzeyde uygulandığından ve daha karmaşık yapıda, daha geniş çaplı çalışmalar yürütüldüğünden maliyetler artmış ve artmaya devam etmektedir. Birçok araştırma, Birleşik Krallıkta Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) ve ABD'deki Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) gibi devlet kurumlarının sağladığı hibeler ile finanse edilmekle birlikte klinik araştırmaların büyük çoğunluğunun ilaç sektörü tarafından finanse edildiği ve yürütüldüğü görülmektedir. Dünyanın en gelişmiş pazarlarına sahip devletlerin sağlık harcamalarının kısılmasına yönelik baskısından her iki grup da etkilenmektedir. Araştırma-geliştirme ve pazarlama giderleri artmaya devam ettiğinden endüstri için özellikle maliyet yönetimi önemli bir konu haline gelmiştir. Pazara sunmak üzere yeni bir ilaç geliştirmenin maliyetinin günümüzde yaklaşık 800 milyon ABD doları olduğu tahmin edilmekte ve bu nedenle, ilaç geliştirme giderlerinin kısılmasına daha fazla önem verilmektedir. Klinik araştırma programı maliyet yönetiminin iyileştirilmesi, bu süreçte tüm ilaç ve biyoteknoloji şirketleri için önemli bir unsur teşkil etmektedir.

PLANLAMA

Çoğu protokolün ayrıntıları geliştirildiği süre boyunca değişebileceğinden, bir klinik araştırma programını yürütmenin gerçek maliyetinin başlangıçta tahmin edilmesi kolay değildir.

Buna ek olarak, bütçe hesaplama ve bütçenin izlenmesinde görev alan klinik personelin çoğu bu görevi iyi bir şekilde yerine getirmek için gereken eğitim ve deneyime de sahip değildir. Bununla birlikte, yukarıda bahsedilen masrafların kısılmasına yönelik kurumsal baskılar göz önüne alındığında, klinik araştırma çalışanlarının çalışmaları etkin bir şekilde bütçelendirmek için gerekli beceri ve bilgiye sahip olması son derece önemlidir. Ar-Ge ve ilaç geliştirmenin ticari aşamalarında planlanan harcamalardaki geniş çaplı değişiklikler günümüzde yönetim tarafından tolere edilememektedir.

Klinik araştırma ile ilgili ayrıntıların başlangıçta belirlenememe olasılığı bulunduğundan, tahminlerin klinik geliştirme programının planlama aşamasında yapılmasını gerektirmektedir. Diğer taraftan şirketlerin bütçe tahsisini normalde yıllık olarak, şu anda ise daha yaygın bir şekilde üç ayda bir güncellemeleri, gerekli görüldüğünde ise geçici iyileştirmeler yapmaları gerekmektedir. Sonuç olarak, özellikle hasta alımı hedeflerinin tutturulamadığı durumlarda proje ekiplerinin tahminlerini düzenli

olarak yeniden değerlendirmeleri ve tahmini harcamayı buna göre ayarlamaları gerekecektir.

Tek başına en büyük doğrudan maliyet kalemi araştırmacı ücretidir. Ancak, merkez destek ekibi, genel giderler, çalışma materyalleri, laboratuvar testleri, ekipman ve diğer maliyetler ile ilgili ödeneğin de hesaba katılması gerekir. Kurum içi personel maliyetlerinin kayda değer bir öneme sahip olması olasılığına karşın çoğu ilaç şirketinde bu maliyet genel klinik bütçenin bir parçasını oluşturmayabilir. Günümüzde pek çok şirket bu maliyetlerin genel proje giderlerine dahil edilmesini sağlamak için yeni kaynak takip sistemleri geliştirmektedir. Kurum içi kaynaklar kısıtlı olduğunda veya dış kaynak kullanımı gerektiğinde bu harici maliyetlerin de genel klinik bütçesinin bir parçası olarak yönetilmesi gerekmektedir.

Genel klinik program harcamaları planlanırken birtakım konuların dikkate alınması gerekir:

- Programda hangi türde ve kaç adet protokol yer alacak? Bu protokoller düzenleyici makam için mi yoksa ticari amaçlı mı?
 - Doz artırma, karşılaştırma ürünü veya farklı formülasyonlar var mı?
 - Faz 2 ve faz 3 çalışmaların sayısı nedir?
- Çalışmalar ne kadar büyük olacak?
 - Kaç gönüllü ve araştırmacıya ihtiyaç var?
- Protokol için zaman dilimi nasıl?
 - Hasta alım dönemi ne kadar sürecek?
 - Tedavi döneminin ne kadar sürmesi gerekiyor?
- Çalışmalar nerede yapılacak?
 - Ağırlıklı olarak ABD ve batı Avrupa'da mı? Gelişmekte olan pazarlarda mı?
 - Aile hekimliği merkezlerinde mi, hastanelerde mi, yoksa her ikisinde mi?
- Her bir protokolda yer alan tedavi ve laboratuvar süreçleri nelerdir?
 - Ne kadar ilaca gereksinim olacak?
 - Ekipman/laboratuvar testleri gereksinimi nedir?
- Hangi personel kaynağının kullanılması gerekecek?
 - Kaç izleyici gerekli olacak ve bunlar nereye yerleştirilecek?
 - Standart çalışma yöntemlerine göre izlem sıklığı ne olacak?

Planlama sürecinin ilk aşamasında bu soruların hepsini kesin olarak yanıtlamak zor olabilir, ancak tüm maliyet sonuçlarını tahmin etmek amacıyla bunların dikkate alınması önemlidir. Tüm bu etkenler dikkate alınarak zamanlama, kaynaklar ve maliyetlere dair bir değerlendirme ile birlikte araştırma programının planlanan maliyetine ilişkin bir tahmin hazırlanabilir ve gerektiğinde onaya sunulabilir.

Plan geliştirildiği sırada protokol sonuçlandırılana kadar ayrıntılar hiç şüphesiz değişeceğinden; maliyetlerin buna göre ayarlanması gerekecektir. Bütçenin fahiş bir rakama ulaşmış olmadığına mümkün olan en kısa sürede değerlendirilmesi önemlidir. Bu sayede tahminler ve planlar yeniden değerlendirilebilir ve gerekli görüldüğünde değiştirilebilir.

KLİNİK ARAŞTIRMA MALİYETLERİ

Klinik araştırma bütçeleme maliyetleri değişken ve sabit olmak üzere iki ana alana ayrılabilir. Değişken maliyetler; araştırmacı, ilaçlar, ambalaj masrafları ve dokümantasyon olmak üzere belli bir araştırmaya özgü maliyetlerdir; sabit maliyetler ise personel ve tesis genel masraflarının kurumsal maliyetlerini yansıtır. Ancak, kadrolu ve sözleşmeli personel çalıştırılıyorsa, personel maliyetleri hem değişken hem de sabit olabilir (bu konu daha sonra ele alınacaktır).

Bütçenin büyük bir bölümü personel ve araştırmacı maliyetlerine ayrılır. On yedi klinik çalışmaya ait bir maliyet dağılımı analizi personel maliyetlerinin toplam bütçenin yarısından fazlasını, araştırmacı maliyetlerinin toplam bütçenin yaklaşık üçte birini oluşturduğunu göstermektedir. Geri kalan kısım ise materyaller, ilaç tedarikleri vb. masrafları kapsamaktadır (bkz. **Tablo 1**). Uygulamada, bir klinik proje ekibinin kurum içi personel mevcut olduğunda yalnızca değişken maliyetleri bütçelendirmesi gerekebilir. Ancak çalışma dış kaynak kullanımı ile gerçekleştirildiğinde, izleyiciler, veri yöneticileri ve istatistikçiler için ayrılacak kaynak maliyetinin de belirlenmesi ve bütçeye dahil edilmesi gerekecektir.

DEĞİŞKEN MALİYETLER

Araştırmacı ödemesi

Ödeme yöntemleri arasında genellikle tek merkezli çalışmalar için doğrudan hibeler, ekipman satın alımı ve bağışı ile araştırma kadrolarının finansmanı yer alır. Şimdiye kadar, ilaç firmaları araştırma çalışanının zamanının kayda değer bir bölümünü araştırmada yer alan çalışma üzerinde kullanılması koşulu ile araştırma kadrolarını finanse etmişlerdir.

Tablo 1: On yedi farklı klinik araştırmada maliyet dağılımı.

	Çalışma Tipi		
	Kardiyovasküler	Enfeksiyon/onkoloji	Gastrointestinal
Çalışma sayısı	4	7	6
Çalışma merkezi sayısı	410	61	307
Hasta sayısı	1980	1465	2850
Araştırmacı maliyeti (%)	34	33	37
İlaç/ambalajlama (%)	4	8	6
Dokümantasyon (%)	3	4	3
Diğer (%)	3	2	1
İş gücü (%)	57	54	53

(Araştırmacı maliyetlerine klinik değerlendirmeler ve laboratuvar testleri dahildir; tesis genel masrafları dahil edilmemiştir.)

Başarılı çalışmaların çoğu bu şekilde yürütülse de, araştırmacının diğer faaliyetlere ayırdığı zamanda yaşanan sapma veya çalışma için mevcut hasta popülasyonunun olduğundan fazla tahmin edilmesi nedeniyle de birçok çalışma başarısız olmuştur. Yatırım dönüşünün genellikle zayıf kaldığı ve diğer finansman yöntemlerinin belirlenmesi gerektiği açıkça görülmüştür. Bu durumun bir sonucu olarak çalışmanın tamamlanmadığı veya eksik kaldığı durumlarda ödemelerin bir kısmının ya da tamamının durdurulmasına ilişkin bir sözleşme ortaya çıkmıştır. Bu "sözleşmeler" ABD'de Avrupa'ya kıyasla çok daha uzun bir süredir uygulanmaktadır.

Gönüllü başına maliyet

Son 20 yılda, tek merkezli çalışmalardan ziyade büyük, çok merkezli küresel klinik araştırma programlarına doğru bir eğilim görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilebilmesi için genellikle çok sayıda gönüllü gerektiğinden, bu eğilim, yeterli gönüllü sayısına ulaşmak için tek bir merkeze bağımlı kalınmasını önemli ölçüde azaltmıştır. Günümüzde en yaygın araştırmacı ödemesi yöntemi her bir gönüllü için uygulanan test, prosedür sayısı ve süre için maliyetin araştırmacı tarafından araştırmaya alınan ve tedavi edilen gönüllü sayısı ile çarpılarak elde edildiği maliyete bağlı olan "gönüllü başına maliyet" esasına dayanmaktadır. Faz 1 ve faz 2a gibi daha karmaşık çalışmalar, daha ileri faz çalışmalara göre hasta başına daha yüksek maliyet gerektirir.

Geçmişten bu yana, ödemeler elde edilen verilerin niceliği ve niteliği fark etmeksizin çalışmaya alınan gerçek gönüllü sayısına göre yapılmıştır; günümüzde ise ödeme

yöntemleri eksiksiz olgu kayıt formu (CRF) verilerinin iade edilmesi ile ilişkilendirilmekte ve bu da araştırmacılar tarafından harcanan zamanı ve tamamlanan işi yansıtmaktadır.

Çok merkezli çalışmalarda, her bir merkezde çalışmaya alınacak gönüllü sayısı genellikle belli değildir, bu nedenle destekleyiciler araştırmacı maliyetlerini protokolü tamamlayan gönüllü sayısının oranına göre öder. Uygulamada, büyük çaplı çok merkezli çalışmaların etkin bir şekilde bütçelendirilmesi isteniyorsa ödemelerin araştırmacı tarafından çalışmaya alınan gönüllü sayısına göre yapılmasından başka pek bir seçenek yoktur. Ancak, klinik çalışma sözleşmeleri teşvik ve gönüllüye uygulanan baskı gibi potansiyel etik kaygıları da ele almalıdır. Ödeme, tamamlanan iş ve harcanan zamana göre bir gönüllü üzerinde yapılan çalışmanın maliyetine ilişkin makul bir tahmini miktarı aşmamalıdır. Gerçekten de, düzenleyici kurumlar, araştırmacıların aldığı ücret miktarına artık daha fazla dikkat etmektedir. Gelecekte ise ödemelerin uygunsuz veya aşırı bulunması halinde destekleyicilere yaptırım uygulanması da olasıdır. Ayrıca medya da son yıllarda çıkar çatışması ve hekim dürüstlüğüne ilişkin kaygılarla bu konuya odaklanmaktadır.

Araştırmacılara etik ve adil bir ödeme yapılabilmesi için ödeme hesaplanırken ve yapılırken aşağıdaki koşullar dikkate alınmalıdır:

1. Çalışmaya katılım için uygun veya yeterli olmayan gönüllülerin araştırmaya alınması durumunda ödeme yapılmamalıdır.
2. Gönüllü başına yapılacak ödeme sabit kalmalı, alınan gönüllü sayısının artması ile artırılmamalıdır. Gönüllü alımı hedeflerine ulaşılması için bonus ödemelerden kaçınılmalıdır.
3. Eksik ve geçersiz veriler için ödeme yapılmamalıdır. Ödemeler tamamlanmış ve valide edilmiş olgu kayıt formlarına dayanarak yapılmalıdır.
4. Merkezde gerekli görülen gönüllü sayısı ile birlikte yapılan tüm ödemeler yerel araştırma etik kuruluna veya kurumsal inceleme kuruluna (IRB) bildirilmelidir.
5. Tatmin edici bir kontrole rağmen ilacı bırakmış gönüllüler alınmamalı ve yalnızca araştırmacı ücretini artırmak amacıyla çalışmaya gönüllü alımı yapılmamalıdır.
6. Ciddi bir advers olaydan sonra gönüllü araştırmada tutulmayacaktır (protokolde tanımlandığı üzere). Böyle durumlarda araştırmacıya tam ödeme yapılmalıdır.

"Gönüllü başına" maliyet hesaplaması

"Gönüllü başına" maliyete göre makul bir araştırmacı ödemesi çıkarmak için gönüllü viziti başına araştırmacının harcadığı zaman, gönüllü ziyaretlerinin sayısı ve CRF'leri tamamlamak için harcanan zaman ile gönüllülerin belirlenmesi ve çalışmaya alınması için gereken zaman dikkate alınmalıdır.

Gönüllü başına uygulanan test ve/veya prosedür sayısı da hesaplanmalı ve araştırmacı ücretine dahil edilmelidir.

Ödeme, tamamlanmış ziyaretlerin sayısı ile orantılı olarak ayarlanmalıdır. Bu şekilde, ödeme her gönüllü için harcanması gereken zaman ve tamamlanması gereken işi yansıtacak, yani ödeme faaliyet tabanlı olacaktır.

İlk ve son vizitlerde daha fazla iş yapılması gerektiğinden çalışma vizitleri arasındaki iş yükünün orantısız olması mümkündür; diğer vizitlerde ise sadece rutin değerlendirmeler yapılır. Örneğin, yedi ziyaret içeren ve herhangi bir prosedürü bulunmayan altı aylık basit bir çalışma tedavisinde ilk ve son vizitler aralarında yapılan vizitlere göre iki kat daha uzun sürebilir. Maliyetler şu şekilde hesaplanabilir:

İlk ve son vizitler:	her biri için 300 sterlin
2-6. vizitler:	her biri için 150 sterlin
Toplam maliyet/çalışmayı tamamlanmış gönüllü:	her biri için 1350 sterlin

Buna göre, bir hasta 4. vizitte çalışmadan çekilirse, orantıya göre hesaplanarak yalnızca 750 sterlin ödenir.

Pek çok ülkede ücretlere ilişkin ulusal kılavuzlar mevcuttur; oranlar danışmanlık için gereken zamana göre belirlenmektedir. Birleşik Krallıkta klinik araştırma çalışmasına katılım için önerilen oranlar İngiliz Tıp Derneğinden edinilebilir. Bu oranlar öngörülen ziyaret süresine bağlı olarak her ziyaretin maliyeti için kullanılabilir.

Ücreti etkileyen diğer faktörler

Üzerinde anlaşılan son ücrette başka etkenlerin de etkisi olabilir:

1. *Klinik araştırmanın karmaşık olması:* Çok sayıda test, teknik ve süreç içeren çalışmalar bunlardan yalnızca birkaçını gerektiren veya hiçbirini gerektirmeyen çalışmalara göre daha maliyetlidir. Bu çalışmaların çoğu erken bir fazda olduğundan, faz 1 çalışmaların en pahalı, faz dört çalışmaların ise en az maliyetli çalışmalar olması şaşırtıcı değildir. Buna ek olarak onkoloji gibi uzun dönem takip gerektiren çalışmalar için daha çok sayıda ziyaret yapılması gerekecek ve dolayısıyla "gönüllü başına" genel ücret artacaktır.
2. *Araştırmacı:* Hastane hekimleri erken faz çalışmalarında yer alma eğilimi göstermiş, dolayısıyla bugüne kadar Faz IV Çalışmalarda görev alan aile hekimlerine göre daha fazla ödeme almışlardır. Ancak, aile hekimlerinin* tüm klinik araştırma fazlarında görev alması yaygınlaşmaktadır ve aynı iş için aynı ödemeyi almayı beklemeleri mantıklıdır.

Üniversite veya vakıf hastanelerinde ya da özel kliniklerde çalışan araştırmacıların kurumun idari maliyetlerinin karşılanması için genel masraf ödemesi isteyebilecekleri unutulmamalıdır. Geçmişten bu yana genel masraf ödemeleri kurumun maliyet ve kâr hesaplamasına bağlı olarak fazlasıyla değişkenlik göstermiştir. Bu ücretler toplam ödemeyi %20 ila %25'e kadar artırabilir ancak bazen %60'ı bulan masraf ödemeleri talep edilmekte ve bunlar kabul edilemez düzeyde yüksek olarak değerlendirilmektedir. Destekleyicilerin, araştırmacı merkezinin pazar değeri ve bu değer kullanıma gereksinimine bağlı olarak neyin adil olduğunu, ücretlerin ve genel masrafların ne zaman aşırı derecede yüksek görüldüğünü değerlendirmesi gerekir.

3. *Coğrafya:* Klinik araştırma yürütme maliyeti, yaşam maliyeti ve maliyeti yükselten arz-talep durumuna bağlı olarak ülkeden ülkeye değişiklik gösterir (aşağıdaki 4. iteme bakınız). Protokol dikkate alındığında, ABD iş gücü ve prosedür maliyetlerine bağlı olarak klinik çalışma yürütmenin en pahalı olduğu ülkedir. Batı Avrupa nispeten daha az pahalıdır. Birleşik Krallık ise son yıllarda en pahalı ülke haline gelmiştir. Geçmişten bu yana, Doğu Avrupa, Asya ve Latin Amerika'da "gönüllü başına" maliyetler daha düşük olmuştur; ancak destekleyiciler gelişmekte olan bu bölgelerde gönüllü bulma yarışına girdikleri için bu maliyetler de artmaya başlamıştır.
4. *Arz ve talep:* Benzer araştırma alanlarında sınırlı sayıda araştırmacı ve hasta için yarışan şirketlerin, rakiplerinin ödediği fiyatlardan haberdar olmaları ve bu fiyatlara denk veya bunların üzerinde fiyatlar sunmaya hazır olmaları gerekir. Kendilerine klinik araştırma çalışmaları yürütme teklifi götürülen araştırmacılar sunulan kalite ve değer seçenekleri arasında arz-talep durumuna göre yanıt verir. Pazar aynı terapötik endikasyonlara sahip ilaçlarla dolduğunda mevcut hasta sayısı azalır, bunun bir sonucu olarak da "gönüllü başına" ücret artar. Bunun aksine, yeni ilaç türleri veya yeni endikasyonlar içeren çalışmalar daha caziptir. Araştırmacılar bu çalışmalara katılmak ister, dolayısıyla gönüllü ücretleri daha düşük olabilir.

* *Çeviri Editörü Notu:* Ülkemizde geçerli mevzuata göre aile hekimleri, devlet hastanesi hekimleri, muayenehane hekimliklinik araştırma yapamazlar.

5. *Özel alım kriterleri:* Nadir görülen bir hastalıkla ilgili ve ileri uzmanlık gerektiren birimlerin yer aldığı araştırmalarda genellikle araştırmacının araştırmaya katılım kriterlerini karşılayabilmesi için gönüllülerin geçmişine ilişkin geniş kapsamlı bir araştırma yapması gerekir. Bu çalışmalar için yeterli sayıda gönüllü bulunmaması durumunda, öngörülen ücret de artabilir.

Bazı çalışmalar, aile hekimlerinin uygun gönüllüleri hastane araştırmacısına yönlendirmesini gerektirebilir. Bu durumlarda aile hekimine "aracı" ücreti ödenmesi uygun olabilir. Özellikle performans odaklı hastaneler, birinci basamak tedaviden yönlendirilen bu hastalar için destekleyiciden ücret talep edebilir.

Klinik Çalışma Sözleşmesi

Katılımcı araştırmacılar ve klinik araştırma destekleyicileri arasında mali ödemelerin tam ayrıntıları dahil olmak üzere resmi bir sözleşme yapılması halihazırda kabul görmüş bir uygulamadır. Çoğu hastanenin kurum ve araştırmacı adına şartları, koşulları ve ödemeleri görüşmek üzere birlikte çalıştığı sözleşmeli kurumları vardır. Günümüzde klinik çalışma sözleşmesi yapılmadan hastanelerde çalışma yürütülmesi nadir görülen bir durumdur.

Çalışma finansmanının tüm bileşenleri üzerinde anlaşılmalı ve ileride ortaya çıkabilecek bir anlaşmazlığı önlemek adına araştırma başlatılmadan önce bunlara ilişkin bir sözleşme sorumlu araştırmacı ve destekleyicinin yetkili çalışanı tarafından imzalanmalıdır. Araştırmacıya yapılan ödeme ülkedeki diğer merkezlere yapılan ödeme ile aynı olmalıdır. Ödemelerdeki tutarsızlıklar uyumsuzluğa neden olabilir.

Sözleşmeler son yıllarda olur, yayın, veri mülkiyeti, tazminat vb. alanları kapsayan ve birtakım standart yasal şart ve koşulları içeren, uzun ve ayrıntılı bir sözleşme metni haline gelmiştir. Güncel araştırmacı ücreti ve diğer maliyetler ana sözleşme belgesine bir ek ile dahil edilebilir.

Ancak, sözleşme dokümanında nerede yer aldıkları fark etmeksizin, aşağıdaki bilgilerin açık bir şekilde belirtilmesi gerekir:

1. Çalışmaya katılması uygun görülmüş ve çalışmayı tamamlamış gönüllü başına ödenecek toplam miktar. Yukarıda belirtildiği üzere, bu "gönüllü başına" maliyet sorumlu araştırmacı tarafından tamamlanan tüm klinik değerlendirmeleri, laboratuvar testlerini ve prosedürleri içermelidir.
2. Diğer makul merkez maliyetleri arasında ise şunlar yer alır: gönüllü ulaşım masrafları, Faz I gönüllü çalışması için gönüllü maliyetleri, hasta bakım personeli veya merkez koordinatörleri gibi merkez destek personeli maliyetleri, uygun gönüllülerin belirlenmesi, taranması ve çalışmaya alımı için gerekli olan zaman, reklam, ilaç ücretleri. Bu kalemler çalışma başlatılmadan önce araştırmacı merkezi ile ciddi pazarlıkların yapılmasına neden olabilir.
3. Gereken değerlendirilebilir gönüllü sayısı.
4. Gönüllü alımının başlama ve bitiş tarihleri ile veri formları ve sorgularının tamamlanması açısından zaman cetveli.
5. Ödeme zamanının belirlenmesi, eksiksiz olgu kayıt formlarının tesliminde ödeme veya hasta alımı süresince yapılan kademeli ödemeler. Merkezler, bütçe başlangıç maliyetleri için bir "ön ödeme" talep edebilir. Bunun dikkatli bir şekilde müzakere edilmesi gerekir, çünkü yapılan her ön ödeme ilgili merkezde istenilen miktarda gönüllü alımı ile sonuçlanmayabilir.
6. Çalışmadan çekilmeleri karşılamak için oranlı ödemeler.
7. Ciddi advers olay gelişen gönüllüler için yapılan ödemeler.
8. Çalışmaya uygun bulunmayan gönüllüler için ödeme yapılmaması. Ayrıca, protokolden sapmalar veya düşük kaliteli klinik araştırmalar için para cezalarının uygulanması göz önünde bulundurulmalıdır.

Yerel merkez koordinatörü veya bakım süresi için ödeme yapılması için iş gücü maliyeti üzerinde mutabakata varıldığında, bunun belgelendirilmesi gerekir. Doktorun maaşı üzerinden ödeme yapılması hususunda anlaşılırsa destekleyici araştırma merkezinin belli sayıda değerlendirilebilir hasta sağlayabilecek durumda olduğundan emin olmalıdır. Üzerinde anlaşılan maaş ödemesinin ayrıntılarını içeren sözleşme metninde çalışma süresince alınması beklenen asgari hasta sayısı yer almalıdır. Bu metin çalışma süresi boyunca düzenli olarak incelenmelidir. Maaş ödemelerine ilişkin tüm mali düzenlemeler kurumun veya üniversitenin mali işler birimi aracılığıyla yapılmalıdır. Hastane makul bir genel masraf talep ederse, bu tutar klinik çalışma sözleşmesine eklenmelidir.

Laboratuvar testleri/yöntemleri

Araştırmacı tarafından yapılan EKG ve endoskopi gibi yöntem değerlendirmeleri hesaplanabilir ve belirtildiği üzere gönüllü başına ödenen ücrete dahil edilebilir. Ayrıca, çeşitli ulusal kurumlar tarafından önerilen ödeme oranları da kılavuz olarak temel alınabilir. Pazarda mevcut veritabanlarının kullanılması da belli testler ve yöntemler ile araştırmacının harcadığı zaman için maliyetlerin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu maliyetler, testlerin yapılması için gereken süreyi içerebilir, bu nedenle araştırmacının harcadığı zaman için daha önceden hesaplanan maliyetlere göre dengelenmelidir.

Bazı test veya uygulanan yöntemlerin hastanenin diğer bölümlerinde, merkezi bir laboratuvar da ya da bir değerlendirme merkezinde yapılması gerekebilir. Bu gibi durumlarda ücret, yapılan test sayısına bağlı olarak hesaplanır ve işin tamamlanmasının ardından ilgili birime doğrudan ödenir. Ayrıca, çalışma başlamadan önce bu birimler ile araştırma destekleyicisi arasında gerekli testlerin sayısı ve tipi, zaman cetvelleri ve beklenen toplam maliyetlerin belirtildiği ayrı resmi bir sözleşme yapılması önerilir.

ÇALIŞMA MATERYALLERİ

İlaç ve ambalajlama

Klinik araştırma ilaçlarının satın alınması ve ambalajlanması dozaj rejimi için gerekli tablet sayısı ve ambalajlamanın zorluğuna bağlı olarak çok pahalı olabilir. Karşılaştırma ürünü kullanılan çalışmalarda körleştirme için genellikle çift-sağır plasebolu kombinasyonlar ile çok sayıda tablet kullanılır. Bunlar maliyeti önemli ölçüde artırabilir.

Klinik araştırmalar için ambalajlama özellikle takvim/televizyon paketleri kullanımında ve cihaz çalışmalarında daha ayrıntılı ve karmaşık bir hâl almıştır. Hasta uyuncunu belirlemek ve yardım sağlamak üzere girift sistemler uygulanmaktadır. Dolayısıyla, çok merkezli, büyük çaplı çalışmalar için ambalajlama maliyetleri kolayca altı haneli rakamlara veya daha yüksek tutarlara ulaşabilir. Buna rağmen, "gönüllü dostu" ilaç ambalajları tercih edilmektedir, çünkü farklı şifelerden ilaç alınmasını gerektirecek karmaşık bir tedavi düzeni tedaviye en iyi uyuncu gösteren bir gönüllünün bile hata yapmasına ve çalışma sonuçlarının olumsuz yönde etkilenmesine neden olabilir.

Gönüllü alımı için gerekli olandan daha fazla gönüllü için ambalajlama yapılması akıllıca değildir. Bu sayede, gönüllü alımının hedeflenen altına düşmesi halinde kolaylıkla yeni araştırma merkezleri belirlenebilir ve çalışmaya alınabilir. Çalışma süresinin ortasında veya sonlarına doğru az sayıda gönüllü için yapılacak acil ambalajlama çok pahalı olabilir. Son yıllarda İnteraktif Ses Tanıma Sistemi (IVRS) kullanımının artması çok merkezli büyük çaplı çalışmalar için aşırı ilaç ambalajlama maliyetini ve israfını azaltmıştır. Bu yöntem sayesinde yeni randomize edilmiş gönüllüler için ve bundan sonraki gönüllü vizitleri başlamadan önce merkezlere makul miktarda ilaç gönderilebilir, böylece az sayıda gönüllü alımı yapılan merkezlerde depo edilen ilaç miktarı azaltılabilir. Ancak, bu teknoloji

maliyetinin çalışmanın genel büyüklüğü ve maliyetleri ile bağlantılı olarak değerlendirilmesi gerekir.

Bir araştırma bütçesi hazırlanırken araştırma sonunda kullanılmamış ilaçların toplanma ve imha edilme maliyeti de göz ardı edilmemelidir.

Belgeleme

Olgu kayıt formlarının (CRF) tasarımı ve basılması için de bazı masraflar yapılacaktır. Ambalajlamada olduğu gibi, tasarım düzeni ve sunumuna yapılacak ekstra bir yatırım araştırmacıların daha az hata yapmasına yardımcı olabilir. Hazırlık fazı sırasında çok sayıda gönüllünün çalışmayı bırakması bekleniyorsa, henüz tamamlanmamış kayıtlarda büyük bir israfın önlenmesi için bir başlangıç CRF'sinin basılması ihtiyatlı bir davranış olacaktır. Elektronik veri toplama işleminin giderek daha fazla kullanılması basılı dokümantasyon kullanma gereksinimini ortadan kaldırabilir, ancak teknoloji kurulumu, eğitim ve bakım maliyetlerinin çalışmanın genel büyüklüğü ile bağlantılı olarak değerlendirilmesi gerekir. Büyük ihtimalle, IVRS'de olduğu gibi, destekleyiciler bu teknoloji maliyetlerini çok sayıda çalışma programı ve protokolüne dağıtarak bu maliyetlerin her bir çalışmanın bütçesi içinde "görünmez" hale gelmesini sağlayabilir ancak bu durum destekleyici kuruluşun genel bütçesi için geçerli değildir. Bilgi Teknolojileri bu maliyetleri de üstlenebilir.

Gönüllülerin ziyaretler arasında tedaviye verdiği yanıtların izlenmesi gerekiyorsa günlükler ve takvim kartları da kullanılabilir. GCP gereklilikleri doğrultusunda klinik araştırmacı broşürü, eczacı broşürü gibi diğer dokümanlar ile çalışma merkezinde dokümantasyonların saklanması için dosya ve kutular gerekli olacaktır.

Diğer maliyetler

Diğer maliyetler şunları içerebilir:

1. Çalışma öncesinde, sırasında ve sonrasında düzenlenecek araştırmacı toplantıları.
2. Doğrudan ödenecek eczane ücretleri. Yukarıda bahsedildiği üzere, destekleyici ve eczacı arasında hazırlanacak ve tedarik sayısı ile maliyetinin ayrıntılı olarak belirtildiği mali bir sözleşme yapılması önerilir.
3. Çalışma dokümanlarının saklanması ve arşivlenmesi. GCP gereklilikleri doğrultusunda, dokümanların çalışma bittikten sonra 15 yıla kadar saklanması gerekmektedir.
4. Çalışma için özel ekipman satın alınması. Ekipmanların birime veya kliniğe bağışlanması veya uzun vadeli olarak ödünç verilmesi araştırmacı ödemesine dahil edilebilir veya edilmeyebilir.
5. Araştırma etik kurulları veya IRB'ler idari maliyetlerin karşılanması için ödeme talep edebilirler. Bu ödemeler araştırmacı tarafından doğrudan yapılabilir ve daha sonra destekleyici tarafından geri ödemesi yapılabilir.
6. Gönüllünün araştırmacı kliniğine gidip gelmesine ilişkin ulaşım masrafları olabilir.
7. Faz I araştırmalarda gönüllü katılım ücretleri sayılabilir.

İŞ GÜCÜ MALİYETLERİ

Klinik araştırma programlarının başarılı bir şekilde geliştirilmesi ve uygulanması için makul düzeyde bir personel kaynağı gereklidir. Yapılacak masrafların en büyük kısmını, klinik çalışma izleyicileri tarafından yapılan izlemin maliyetleri oluşturur. Ancak, klinik proje/çalışma yöneticisi, klinik sorumlu/danışman, istatistikçiler, klinik veri yöneticileri ve idari personel gibi diğer personel de bu maliyete dahil olabilir. Ayrıca, ruhsatlandırma ve klinik kalite güvence birimlerinden de önemli bir personel katkısı olabilir.

Açıkçası, bu çalışanlardan bir kısmı çalışma zamanlarının yalnızca bir bölümünü belli bir klinik araştırmada geçirirken bir kısmı da zamanlarının büyük çoğunluğunu veya tamamını bu klinik araştırmada geçirir. Genel iş gücü maliyetleri belirlenirken çalışmanın

yürütülmesi için gerekli personelin çalışma programının en başta belirlenmesi ve çalışma için harcanan toplam zaman (gün veya yıl bazında) ile gün veya yıl başına maliyetin belirtilmesi gerekir (bkz. **Tablo 2**). Personel maaşları, sigortaları, giderleri ile eğitim masrafları dikkate alındığında personel giderlerinin maliyetin büyük bir bölümünü oluşturduğu ve çalışma boyunca ortaya çıkacak değişken maliyetler ile denk bir tutarda olabileceği daha açık bir şekilde görülecektir. Bu personel giderleri görünmez olabilir veya bunların klinik çalışma yöneticisi tarafından genel çalışma bütçesi dahilinde izlenmesi gerekebilir; ancak bu maliyetlerin proje yönetimi zaman izleme aracını tamamlayan uygun personel ile tüm proje maliyetlerinin birleştirilmesi de mümkündür.

Tablo 2: 18 aylık bir klinik araştırmaya ait iş gücü maliyetinin hesaplanması. (toplam 460.000 sterlin)

	Sayı (n)	Harcanan toplam süre (yıl)	Yıl başına maliyet (1000 sterlin üzerinden)	Toplam maliyet (1000 sterlin üzerinden)
Klinik proje sorumlusu	1	0,5	100	50,0
Klinik araştırma yöneticisi	1	0,5	80	40,0
Klinik çalışma yöneticisi	1	1,5	60	90,0
İzleyici	4	4,0	40	160,0
İstatistikçi	1	0,5	60	30,0
Veri yöneticisi	2	1,5	40	60,0
Yönetici	1	1,5	20	30,0

Kurum içi kaynakların kısıtlı olduğu veya mevcut olmadığı ve çalışmanın yürütülmesi görevinin destekleyici dışında sözleşmeli bir araştırma kuruluşuna (SAK) verildiği durumlarda personel maliyetlerinin anlaşılması daha önemli bir hâl olacaktır. Bu maliyetler kesinlikle çalışma süresince yönetilmesi ve izlenmesi gereken tüm çalışma bütçesine dahil edilecektir.

İzlem maliyetleri

Klinik çalışmanın izlenmesi normalde personel maliyetinin en büyük kısmını oluşturur. Bu nedenle, personel sayısı ve bunun sonucunda ortaya çıkacak maliyet belirlenirken çalışmanın yürütülmesine ilişkin hususların değerlendirilmesi gerekir. Aşağıda tanımlanan bu konular birbiriyle ayrılmaz şekilde bağlantılıdır ve dolayısıyla birbirinden bağımsız olarak incelenmemelidir.

Kurum içi ve saha tabanlı izleyicilerin kullanılması

Kurum içi veya saha tabanlı izlem personelinin kullanılması büyük ölçüde klinik çalışmanın yapısına ve nerede yapıldığına bağlıdır. Ana şirketlerin, uluslararası araştırmaları izlemeleri için dünyanın her yerine personel göndermeleri maliyet etkin değildir. İzlem için genellikle yerel pazarlama şirketleri veya sözleşmeli araştırma kuruluşları görevlendirilir. Çalışma genellikle şirket merkezinde bulunan bir klinik çalışma yöneticisi tarafından ilgili ülkeler üzerinden koordine edilir.

Katılımcı ülkelerde de benzer şekilde yerel ofislerde görevlendirilmiş bir merkez koordinatörü bulunabilir. Çalışmaya özgü bu izleyiciler araştırmacı merkezinin yakınındaki kilit noktalarda görev yapmak üzere ülke genelinde dağılır.

Saha tabanlı izleyicilere sahip olmanın avantajları ise şu şekildedir:

- Ulaşım için daha az, izlem için daha çok zaman harcanır;
- İzleyiciler genellikle "tercih edilen" araştırmacı merkezlerini belirleyerek daha çok sayıda merkezde izlem yaparlar;

- Yerel satış temsilcileri gibi yerel işletmelerle yakın işbirliği kurulur;
- Genel tesis masrafları azaltılır.

Dezavantajlar ise şunları içerir:

- Saha tabanlı izleyiciler özel saha yönetim desteği gerektirir;
- Çalışmaların merkezden yönetimi bozulabilir ve iletişimde yaşanabilecek aksaklıklar yanlış anlaşılmalara ve tutarsızlıklara neden olabilir;
- Taşıma, kurye ve posta maliyetleri artabilir.

Son 5-10 yılda, büyük destekleyicilerin çoğu önemli ülkelere saha izlem personeli yerleştirmiştir. Yakın zamanda, Asya ve Latin Amerika gibi gelişmekte olan bölgelerde bulunan ülkeler saha tabanlı izlem grupları oluşturmaya başlamıştır. Destekleyiciler çalışma yürütme maliyetlerini düşürmeye çalışırken bir yandan da yeni gönüllü popülasyonu kaynakları bulmak için büyük çaba göstermektedir. Bu sistem iyi bir şekilde yönetilir, desteklenir ve koordine edilirse, izlem verimliliği ve maliyet etkinliği artırılabilir.

İzleyici iş yükü

Bir izleyicinin belli bir zamanda izlemeye başlayabileceği, izleyebileceği ve kapatabileceği merkez sayısına ilişkin standart bir kural yoktur. Belirtildiği üzere izleyicinin yeri önemli tek etken değildir, özellikle küçük kuruluşlarda bu personelin idari, tıbbi bilgi veya eğitim gibi sorumlulukları olabilir.

GCP gereklilikleri kapsamında çalışma izlemi daha ayrıntılı ve karmaşık bir hale geldiği için, bir izleyicinin makul ölçüde izleyebileceği merkez sayısı azalmıştır. Kaynak belge doğrulaması araştırmacı merkezinde yapılan bir vizitin izlenmesi için gerekli süreyi büyük ölçüde artırmıştır. Bu işlemin vizit süresini ikiye katladığını öne sürenler de mevcuttur. Çalışma tasarımının yapısı, bir merkezdeki hasta popülasyonunun büyüklüğü ve araştırmacının yetkinliği bu denklemi önemli ölçüde etkileyebilir.

Bir çalışmada izleyicinin iş yükünün belirlenmesi ve çalışma bütçesi üzerindeki etkisinin hesaplanması için izlemeye ayrılan süre değerlendirilmelidir.

Bir ayda yaklaşık 20 iş günü bulunduğu göz önüne alındığında, nispeten karmaşık bir çalışma üzerinde çalışan kurum içi bir izleyici aylık izlemde beş ila on merkezde izlem yapabilir. Öte yandan, nispeten kolay bir genel uygulama çalışması üzerinde çalışan saha tabanlı bir izleyici, aylık bir izlemde yirmi merkeze kadar izlem yapabilir. Ancak bu sayı büyük ihtimalle GCP'ye tamamen uygun bir çalışma yürüten en verimli izleyicinin ulaşabileceği son sınırdır.

Sözleşmeli izleyiciler

Bir klinik araştırma için, özellikle destekleyicinin tek seferlik büyük bir çalışma yürüteceği ve ilgili personele araştırmanın tamamlanmasının ardından gereksinimi kalmayacağı durumlarda personel açığını tamamlamak için sözleşmeli klinik araştırma personeli görevlendirilebilir. Dolayısıyla bu maliyetler değişken maliyet olarak görülebilir.

Kadro kısıtlamalarının yaygın olması ile, sözleşmeli personelin işe alınması cazip bulunmuş ve pek çok şirketin klinik personel kaynağına dahil edilmiştir. Ancak, bu personelin başlangıçta genellikle yeterli deneyime sahip olmayabileceği ve yeterlilik kazanana kadar uygun gözetim ve eğitime gereksinim duyabileceği dikkate alınmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMA BÜTÇESİNİN YÖNETİMİ

Klinik araştırma programının ayrıntıları şekillendikçe, çalışma ile ilgili maliyetler de daha fazla kesinlik kazanacaktır. Çalışma protokolüne son şekli verildikten sonra, yukarıda ele alınan her bileşen için ilgili maliyetlerin belirlenmesi mümkün olacaktır. Listelenen çeşitli gider kalemleri ile birlikte, çalışmanın genel maliyeti ortaya çıkacaktır (örnek olarak **Tablo**

3'e bakınız). Araştırma protokollerinin hazırlanması sırasında, protokol son halini alana kadar orijinal öngörülerde değişiklik yapılabilir; bundan sonra bütçe üzerinde anlaşmaya varılabilir.

Araştırma bütçesi giderlerin ne zaman oluşacağını altı çizilerek çalışma süresine göre aşamalı olarak hazırlanabilir. Verilen örnekte çalışma için 18 aylık bir zaman çizelgesi gösterilmektedir, toplam bütçe başlangıçtan bitiş tarihine kadar her biri üç aydan oluşan altı sütuna ayrılmıştır (**Tablo 3**). Giderek daha fazla sayıda destekleyici, genel bütçeye ilişkin üç aylık yeni öngörüler hazırlanmaktadır, dolayısıyla bütçenin bu şekilde sütunlara ayrılması bu işlemin bir parçası olabilir. Her bileşen çalışma süresine göre paylaştırılarak, en büyük maliyetin nereden kaynaklandığı gösterilebilir. Örneğin, ilaç, ambalajlama ve baskı maliyetleri çalışmanın hazırlık aşamasında gerekli olacak, araştırmacı ödemeleri tedavi fazı sırasında yapılacak; iş gücü maliyetleri ise genellikle sabit kalacaktır.

Bu çalışma verileri, bir hesap tablosuna veya bütçe takibini desteklemek üzere tasarlanmış pazarda mevcut bir yazılıma aktarılabilir.

Tablo 3: Araştırma maliyetlerinin (1000 sterlin üzerinden) çalışma süresi boyunca bileşenlerine ayrılması. Araştırmanın etkinlik dönemleri ana tablonun altında gösterilmiştir.

Bileşen maliyetleri	Çalışma süresi 1 birim=3 ay						Toplam maliyet
	1	2	3	4	5	6	
Araştırmacılar	10	20	70	125	175	100	500
Laboratuvar testleri	0	0	10	30	45	15	100
Çalışma materyalleri/diğer	0	60	5	5	5	5	80
İş gücü	50	80	79	89	90	72	460
Toplam	60	160	164	249	315	192	1.140

Hazırlık aşaması ↔ Araştırmacı/gönüllü alımı ↔ Gönüllü popülasyonunun tedavisi ↔ Analiz

Bu örnek değerlendirilebilir 500 hastanın yer aldığı ve hasta başına 1000 sterlin ödenen faz III kardiyovasküler bir araştırmadan alınmıştır. Hastaların tedavisi kliniğe yapılan aylık hasta ziyaretleri ile birlikte altı ay sürmüştür. İlk ve son vizitte kan örnekleri alınmış ve EKG'ler çekilmiştir. İş gücü maliyetleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Bir program dahilindeki tüm çalışmalar eklendiğinde sütunların benzer bir dönem içinde hizalanması halinde, araştırma programının genel giderleri çalışmanın yürütüldüğü süre boyunca izlenebilir.

Bu yöntem, düzenli ve teorik olarak uygulaması kolay bir yöntem gibi görünmektedir. Ancak çalışmalar her zaman plana uygun ilerlemez, örneğin başlangıç tarihi aşağıdakiler nedeniyle planlanandan daha geç olabilir:

- Etik kurul veya IRB, düzenleyici kurum onaylarında gecikmeler;
- İlaç temini ve ambalajlama sürelerindeki gecikmeler;
- Merkezde klinik çalışma sözleşmesindeki gecikmeler.

Ayrıca, çalışma başlatıldıktan sonra çeşitli nedenlerden dolayı gönüllü alımı planlama sırasında öngörülen oranlara göre daha yavaş olabilir. Açıkçası, sorunları düzeltmek yerine önlemek daha iyi olacaktır çünkü araştırmanın başlangıcında veya yürütüldüğü sırada oluşacak gecikmeler hem genel maliyetleri artıracak hem de ruhsat ve yayın amacıyla veri sağlanmasını geciktirecektir. Çalışmanın ilerleme durumu incelenerek ve tablonun düzenli olarak güncellenmesiyle, devam eden araştırma giderleri kolayca belirlenebilir ve mali kontrol iyileştirilebilir. Gecikme görüldüğü takdirde tabloa ayarlamalar yapılabilir, böylece herhangi bir zamandaki giderin orijinal öngörüye kıyasla ne durumda görülebilir. Gönüllü alımında azalmaya neden olan herhangi bir gecikme, örneğin ekstra altı aylık bir

süre, genel giderleri büyük ölçüde artıracaktır. Bu artış, çoğunlukla personel maliyetlerindeki artıştan kaynaklanır.

ÖZET

Klinik araştırmaların daha karmaşık ve biçimsel bir hâl almasıyla maliyetler de artmıştır. Dünya genelinde sağlık hizmeti pazarları giderek daha fazla maliyet bilinci oluşturmakta, paranın değeri klinik araştırma dahil olmak üzere tüm destek faaliyetleri için temel bir konu haline gelmektedir. Araştırma programları Ar-Ge harcamalarında büyük bir yer tutmaktadır; bu nedenle araştırma maliyet yönetiminin iyileştirilmesi daha önemli hale gelmektedir.

Klinik araştırmayla ilgili araştırmacı ödemelerini etkileyebilecek birçok etken vardır. Süreç maliyetleri, genel masraflar, hekim ücretleri ve diğer ücretler ülkeden ülkeye, ülke içinde ise merkezden merkeze değişiklik gösterir. Bu tip zorluklar, bütçeleme ve klinik araştırma giderleri takibinin yeterince kontrol edilemediği anlamına gelir. Bir araştırma programına ait tüm maliyetlere ilişkin öngörü oluşturulabilmesi için dikkatli planlama yapılması ve bu sürecin erken aşamalarında varsayımlarda bulunulması gerekecektir.

Dikkate alınması gereken önemli noktalar:

- Klinik araştırma programının planlanması ve düzenli olarak güncellenmesi,
- Her araştırmanın maliyet bileşenlerinin belirlenmesi,
- Araştırmacı ödemesinin, araştırmayı tamamlamış uygun her gönüllü için yapılan iş miktarı ile ilişkilendirilmesi,
- Araştırmacı ve yetkili klinik araştırma destekleyicisi arasında araştırma başlamadan önce resmi ve özel bir sözleşme imzalanmasının sağlanması,
- Araştırma verimliliğini en üst düzeye çıkarmak için uygun ve gerekli ise esnek personel kaynağının sağlanması,
- Bütçenin yönetilmesi, çalışma süresince düzenli olarak izlenmesi ve güncellenmesi.

SONUÇ

Klinik araştırma giderlerinin bütçeleme ve izlenmesi ile ilgili işlemler, artan araştırma maliyetlerine rağmen özellikle Avrupa'da yeterince geliştirilememiştir.

Araştırma programı başlatılmadan önce maliyet öngörüsü oluşturulabilmesi için planlamaya ilişkin yeterli bir değerlendirme yapılmalıdır. Plan ayrıntıları üzerinde anlaşmaya varıldığı sürece bütçeler güncellenebilir.

Günümüzde, destekleyici ve araştırmacıların yanı sıra eczacılar arasındaki mali düzenlemeleri de içeren biçimsel sözleşmeler yapılması zorunludur. Son olarak, mali kontrolün iyileştirilmesi için bütçeler klinik çalışma yöneticisi tarafından uygun araştırmacı ve iş gücü maliyetleri dahil edilerek çalışmanın ilerleme durumuna göre düzenli olarak izlenmeli ve güncellenmelidir.

KONU İLE İLGİLİ DİĞER KAYNAKLAR

Fox DP and Stevenson-Robb FG. University Overheads – the Case for Paying. *Pharmaceut Med.*, 1991; **5**: 161–165.

Stonier PD. University Overheads – an Industry View. *Pharmaceut Med.*, 1991; **5**: 167–173.

The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. 1990; Vol III. Guidelines for Good Clinical Practice and Directive 91/607/EEC.

Research Involving Patients: A Report of the Royal College of Physicians. 1990; Royal College of Physicians of London.

Relationship Between the Medical Profession and the Pharmaceutical Industry. 1994; The Association of the British Pharmaceutical Industry.

DİZİN

2004 – Klinik Araştırmalar Direktifi, 4.6
2005/28/EC Sayılı Direktifi, 7.3
2014 – Klinik Araştırmalar Direktifi, 4.11

A

Admet Özellikleri, 1.13
Admet, 1.15
Advers Etkiler, 6.3
Advers İlaç Reaksiyonu, 12.3
Advers Olay Bildirimi, 4.9
Advers Olay, 9.6
Advers Olaylar, 6.12, 9.3, 11.4, 11.10, 17.9
Advers Reaksiyon, 5.6, 9.6
Afinite Kromatografisi, 1.6
Agonist, 1.8, 1.9
Ağız Yolu ile Uygulama, 3.15
Aktif İlaç, 9.4
Aktif Kontrol, 2.16
Aktif Transport, 3.2, 3.4
Alt Grup Analizleri, 15.27
Alternatif Hipotez, 15.8
Antagonist, 1.8, 1.9
Ara Analizler, 15.28
Araştırma Ana Dosyası, 4.11, 16.15
Araştırma İlacı Broşürü, 2.13, 7.9
Araştırma İlacı, 2.13
Araştırma Ürünleri, 12.7
Araştırma Ürünü, 16.22
Araştırmacı Broşürü, 4.7, 10.2, 10.7, 10.11, 11.5, 12.11, 17.1
Araştırmacı Ödemesi, 20.3
Araştırmacı Seçimi, 11.5, 12.14
Araştırmacı Sorumlulukları, 12.6
Araştırmacı Sözleşmeleri, 12.17
Araştırmacı Toplantıları, 12.16
Araştırmacı Toplantısı, 11.6
Araştırmacı Ücreti, 20.2
Araştırmacının Seçimi, 10.1
Arındırılma Yarılama Ömrü, 3.7
Arındırılma, 3.4
Arşivleme, 16.14, 16.24
Aslına Değiştirme, 19.2
Atılma, 3.1

B

Bağımsız Etik İncelemesi, 7.4
Bağımsız Etik Kurul, 10.2, 12.3
Bağlanma Testleri, 1.9

Basit Randomizasyon, 9.5
Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi (Chmp), 4.5
Bileşik Kütüphaneleri, 1.10, 1.12
Bilgilendirilmiş Olur, 11.3, 12.7
Bilişimsel Kimya, 1.15, 1.16
Binom Dağılımı, 15.7
Birinci Derece Eliminasyon, 3.3
Birinci Derece, 3.12
Birincil Sonlanım Noktası, 9.2
Biyoeşdeğerlik, 3.18
Biyoyararlanım, 3.16
Blok Randomizasyon, 9.5
Bütçe, 20.1

C

Caco-2 Hücreleri, 1.14
CHMP, 4.16, 4.17, 6.7
CRO, 2.13, 4.9

Ç

Çalışma Merkezi Seçimi, 11.4
Çalışma Raporu, 12.17
Çalışma Tasarımı, 9.1, 17.5
Çalışma Topluluğu, 17.5
Çapraz Geçişli Tasarım, 9.2
Çift Kör, 9.4
Çift Plasebolu Körleme, 14.7
Çift Taraflı ve Tek Taraflı Testler, 15.8
Çok Merkezli Araştırmalar, 10.2
Çok Merkezli Çalışmalar, 9.5, 10.10
Çoklu Damariçi İnfüzyon, 3.14
Çoklu Sonlanım Noktaları, 15.27
Çoklu Test, 15.27

D

Dağılım Hacmi (V), 3.5
Dağılım, 3.1
Damariçi Bolus, 3.2
Damariçi İnfüzyon, 3.12
Denetçi, 16.7
Denetim, 4.9, 5.18
Depolama ve Dağıtım, 14.10
Destekleyici, 5.6, 5.10, 5.15, 7.16, 10.7, 12.4
Destekleyicinin Sorumlulukları, 12.8
Dna Sekansı, 1.1
Doğal Ürünler, 1.3
Doğrudan Erişim, 12.4

Dosyalama ve Arşivleme, **12.18**
Doz Aralığı Çalışmaları, **2.16**
Düzenleyici Kurum, **12.4**

E

Eğri Altında Kalan Alan, **3.16**
Ekonomik Değerlendirme, **18.3**
Ekstraksiyon Oranı, **3.9**
Eliminasyon Yarılanma Ömrü, **3.6**
Eliminasyon, **3.6**
Emilim, **3.1**
Epigenetik Çalışmaları, **1.1**
Eşlenmiş T-Testi, **15.18**
Etik Gözden Geçirme, **12.15**
Etik Haklarının İhlali, **7.13**
Etik Kurul, **4.7, 6.6, 7.5, 7.19**
Etik Kurullar, **4.7**
Etik Onay, **4.6**
Etik, **7.1, 17.4**
Etiket Tasarımı, **14.6**
Etki Mekanizması, **1.3, 1.5**
Etkileşimli Ses Randomizasyon Sistemleri (IVRS), **9.6**
Etkililik Sonuçları, **17.9**
Etkililik ve Güvenlilik Çalışmaları, **9.3, 2.16**
Eudract, **7.18**

F

Farmakoekonomi, **2.11**
Farmakoekonomik Araştırmalar, **2.11**
Farmakoepidemiolojik Çalışma, **8.27**
Farmakokinetik, **2.17, 2.19, 3.1**
Farmakovijilans, **2.23, 8.10, 8.23, 8.25, 8.27**
Faz 1 Çalışmalar, **2.15, 4.7, 5.3, 5.8, 10.6, 12.5, 12.14**
Faz I, **2.16, 4.12, 5.11, 6.6, 6.11, 11.8**
Faz I/IIA, **2.13**
Faz II Çalışmalar, **5.3**
Faz II Klinik Araştırmalar, **5.8**
Faz II, **5.11, 6.4, 6.6**
Faz IIa, **2.16**
Faz IIb/III, **13, 2.15**
Faz III Çalışmalar, **2.16, 2.17, 5.3, 5.5, 5.8, 5.11, 10.4**
Faz III, **2.22, 4.5, 6.4, 6.6, 6.11**
Faz IIIb Çalışmalar, **2.20**
FAZ IIIb/IV, **2.20**
Faz IV Çalışmalar, **2.20, 2.22, 11.8**
Faz IV Klinik Araştırmalar, **5.3**

Faz IV, **2.17, 2.22, 12.2**
Federal Düzenlemeler Kanunu, **5.2**
Fenotip, **1.2, 8.15**
Fisher'in Kesin Olasılık Testi, **15.24**
Fragment Taramaları, **1.19**
Fragment Taraması, **1.12**

G

G Proteini Kenetli Reseptör, **1.2, 1.9, 1.19**
GCP, **2.10, 2.11, 2.19, 2.22, 4.6, 6.6, 7.19, 7.20, 11.3**
Geliştirilmesi, **3.1**
GMP, **4.6, 6.7**
Gönüllü Başına Maliyet, **20.3**
Gönüllü Dahil Etme, **11.13**
Gönüllü Sayısı, **5.9**
G-Proteini Kenetli Reseptörü, **1.18**
Güç, **15.10**
Güven Aralıkları, **15.6**

H

Hasta Kayıtlarının Değiştirilmesi, **19.4**
Hasta Sayıları, **2.18, 9.7**
Hasta Sayısı, **2.19**
Hasta Uyuncu, **14.1**
Hedef Sekansları, **1.8**
Helsinki Bildirgesi, **7.2, 10.1, 10.11, 12.3, 16.5**
Hepatik Klirensin, **3.18**
Hesap Verebilirlik, **9.7**
Hipotezi Test Etme, **15.8**

I

ICH GCP İlkeleri, **12.4**
ICH, **2.10, 6.11, 6.12, 7.20**
IND, **5.5, 5.6, 5.9**
IRB, **5.6, 5.7, 7.8**

İ

İki Kompartımanlı Model, **3.12**
İki Örneklem T Testi, **15.16**
İkili, Kategorik veya Ordinal Veriler, **15.16**
İlaç Etkileşim Çalışmaları, **2.18**
ilaç gelişimi, **2.9**
İlaç Geliştirme, **4.3, 5.1, 5.3, 9.1**
İlaç Güvenliliği, **8.1, 8.3, 11.10**
İlaç Keşfi, **1.1, 1.15, 1.23**
İlaç Muhasebe Kayıtları, **11.3**
İlaç Muhasebesi, **11.11**
İlaç Ruhsatlandırması, **4.1**

İlaç tayini gereklilikleri, **2.19**
İlaçların Bağlanmamış (Serbest) Fraksiyonu,
3.11
İlk Geçiş, **3.17**
İnceleme Süreci, **6.4**
İnsan Genom Projesi, **1.17**
İnsan Genomu, **1.1, 1.2, 1.3, 1.11**
İnsan Genomunun, **1.22**
İntrinsik Klirens, **3.10**
İstatistik, **15.1**
İstatistiksel Anlamlılık Testleri, **15.16**
İşlemsel Planlama, **2.12**
İyi Klinik Uygulamaları, **4.10, 4.11, 7.3, 7.8,**
7.19, 7.24, 9.1, 10.1, 10.3, 11.1, 12.1, 12.3
İyi Klinik, **2.1, 2.10**
İyi Laboratuvar Uygulamaları, **5.2**
İyi Üretim Uygulamaları, **5.2, 7.20, 12.4**
İzlem Maliyetleri, **20.9**
İzlem Raporları, **11.15**
İzlem Ziyareti, **11.14**
İzleme Ziyareti, **11.6, 11.7, 11.8**
İzleme, **4.6, 11.1, 12.16**
İzleyici, **10.7, 11.1, 11.2, 11.3, 11.6, 11.8, 12.4**
İzleyicinin, **11.6**
İzole Reseptör, **1.7**

J

Jenerik İlaçlar, **6.8**

K

Kalite Güvence, **10.2, 11.1, 12.18, 13.4, 14.9**
Kalite Güvencesi Birimi, **16.5**
Kalite Güvencesi, **9.7, 16.9**
Kalite Kontrolü, **11.1, 16.4**
Kalite Yönetimi, **16.1, 16.2**
Kalite, **16.1**
Kaliteye Uyarlanmış Yaşam Yılı, **18.16**
Kant Temelli Tıp, **2.11**
Kararlı Durum, **3.13, 3.19**
Karşılaştırma Ürünü, **14.3**
Karşılıklı Tanıma Prosedürü, **4.15**
Katmanlı Randomizasyon, **9.5**
Kaynak Belge Doğrulama, **11.11**
Kaynak Veriler, **9.7**
Kemoenformatik, **1.15**
Kemogenomik, **1.22**
Kendiliğinden Advers İlaç Reaksiyonu
Raporları, **8.8, 8.14**

Kendiliğinden AİR Raporları, **8.5**
Keşfe Dayalı Geliştirme (Faz I-İa), **2.14**
Kısa Ürün Bilgisi, **2.16, 4.16**
Ki Kare Testi, **15.23**
Kimliğin Gizlenmesi, **7.21**
Kinaz İnhibitörleri, **1.18, 1.19**
Klinik Araştırma Başvuru, **6.6**
Klinik Araştırma Bütçesi, **20.10**
Klinik Araştırma Maliyeti, **2.11, 20.2**
Klinik Araştırma Malzemeleri, **2.19**
Klinik Araştırma Sertifika Muafiyet Sistemi
(CTX), **4.2**
Klinik Araştırma Sertifikası (CTC), **4.2**
Klinik Araştırma, **20.1**
Klinik Araştırmalar Düzenlemesi, **4.11**
Klinik Araştırmalarda Tedarik, **14.1**
Klinik Gelişim Planı, **2.8, 2.10**
Klinik Gelişim Süreci, **2.19**
Klinik İzleyiciler, **2.19**
Klinik Öncesi Araştırma Dönemi, **5.3**
Klinik Uzman Grupları, **2.7**
Klirens, **3.6**
Kohort Çalışması, **9.4**
Korelasyon Katsayıları, **15.26**
Körleme Yöntemleri, **14.7**
Körleme, **9.4**
Körleme, **9.5**
Kötü Davranış, **16.27**
Kötü Davranış, **19.1**
Kurtarılan Genç Yaşam Eşdeğeri, **18.19**
Kurumsal İnceleme Kurulu (IRB), **7.7**
Kurumsal İnceleme Kurulu, **5.2, 10.2, 12.3**

M

Maliyet Analizi, **18.5**
Maliyet Etkililik Analizi, **18.8**
Maliyet Minimizasyon Analizi, **18.7**
Maliyet Yararlılık Analizi, **18.14**
Maliyet-Kazanç Analizi, **18.24**
Medikal kültür, **2.10**
Merkez Seçim Ziyareti, **10.8**
Merkez Uygunluğu, **11.5**
Meta Analiz, **15.28**
Metabolizm, **3.1**
Mikro Dizinleri, **1.10**
Mikrobik Metabolit, **1.4**
Moleküler Biyoloji, **1.1**
Mutlak Biyoyararlanım, **3.18**

N

NDA, 5.12, 5.14, 5.17, 5.18
Nedensellik, 8.12
Nedenselliğin Değerlendirilmesi, 8.13
NONMEM, 2.17
Nükleotid Polimorfizmi, 1.3
Nürnberg İlkeleri, 12.1

O

Olgu Kayıt Formu, 11.1
Olgu Kontrol ve Kohort Çalışmaları, 8.26
Olgu Rapor Formu, 12.15
Onay Sonrası Süreç, 5.19
Ortak Araştırmacı Toplantısı, 10.10
Ortak Teknik Doküman (CTD), 6.1

Ö

Öncelikli İnceleme, 5.16
Örnekleme Boyutu, 18.31
Örnekleme Büyüklüğü, 9.8
Özel Topluluklara Yönelik Çalışmalar, 2.17

P

P450 Enzimleri, 1.14
P450, 2.18
Pampas Denemeleri, 1.14
Paralel Gruplu Tasarım, 9.2, 9.3
Parametrik Olmayan Yöntemler, 15.20
Pazarlama Sonrası Gözetim Çalışmaları, 2.23
Pazarlama Sonrası Gözetim, 8.4
Pazarlama Sonrası Güvenlilik, 6.11
Pazarlama Sonrası İzlem, 8.3
Peptid Kütüphaneleri, 1.10
Peptid Sekans, 1.20
Periferik Kompartımanlar, 3.1
Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporları
PSUR, 4.18
Permütasyon Testi, 15.22
Pilot Çalışmalar, 9.8
Plasebo, 2.16, 9.2, 9.4, 9.6, 14.3
Proje Yönetimi, 2.2
Proteaz İnhibitörleri, 1.20
Protein-Protein Etkileşimleri, 1.21
Protokol Tasarımı, 14.2
Protokol, 4.3, 4.6, 4.7, 5.6, 5.10, 6.12, 7.5, 7.9,
7.17, 7.19, 9.1, 9.2, 9.3, 9.7, 10.2, 10.7, 10.8,
10.10, 11.1, 11.4, 11.9, 12.15
Protokoldeki Sapmalar, 17.7
Protokole Uyum, 12.7

Q

QSAR Teknikleri, 1.17

R

Randomizasyon, 9.5, 11.6
Rapor Yazımı, 17.1
Rapor Yoklaması, 16.19
Rastgele Yerleştirme, 14.7
Reçete Olay İzleme, 8.7, 8.15, 8.25
Referans, 9.4
Rekombinant Reseptörü, 1.7

S

Sağkalım Verileri, 15.29
Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi, 18.10
Sahtecilik, 19.1
Sahtekarlık, 16.27
SAK, 12.14
Sanal Ligand Taraması, 1.11
Sanal Dağılım Hacmi, 3.5
Santral Kompartıman, 3.1
Sayı ve Skor Verileri, 15.16
Sıfır Hipotezi, 15.8
Sıfırcı Derece, 3.4, 3.12
Sigorta ve Tazminat, 7.14
Sintilasyon Proksimite Testi, 1.9
Sinyal İletim Yolakları, 1.8
Sistem Yoklamaları, 16.19
Sonlandırma Kuralları, 9.6
SOP Değişikliği, 13.5
SOP Formatı, 13.3
Sosyoekonomi, 18.26
Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu, 2.13, 10.7
Stabilite Araştırmaları, 14.5
Standart Çalışma Prosedürleri, 12.12
Standart Çalışma Yöntemleri, 13.1
Standart Hata, 15.6
Stratejik Plan, 2.12
Stratejik Planlama, 2.24
Suçlanabilirlik, 8.12

Ş

Şüpheli Advers İlaç Reaksiyonları, 8.10

T

Tedarikçi Yoklamaları, 16.25
Tek Kompartıman Modeli, 3.2
Temel Belge Listesi, 12.12
Terapötik Hedef, 1.7

Ters Agonistler, **1.8, 1.9**
Tıbbi Araştırma Ürünleri, **10.2**
Tıbbi Cihazlar, **6.9**
Tip I Hata, **9.8**
Tip I ve Tip II Hata Oranları, **15.10**
Tip II Hata, **9.8**
Toplam (Hepatik ve Renal) Klirens, **3.9**
Toplantı Raporu, **10.9**
Taslak SOP Oluşturulması, **13.2**

U

Uluslararası İzleme, **8.12**
Uluslararası Uyum Konferansı (ICH), **2.5, 4.2, 6.1, 9.1**
Uydurma, **19.3**
Uzaktan İzlem, **11.15**

Ü

Üstüne Kapsülleme, **14.7**

V

Validasyon, **16.5**
Varyans Analizi, **15.19**
Veri Doğrulama, **11.11**
Veri Kalite Güvencesi, **17.6**
Veri Kalitesi, **5.14**
Veri Toplama ve Yönetimi, **12.17**
Veri Yönetimi, **16.20**
Veritabanı Yoklaması, **16.18**

X

X Işını Kristalografisi, **1.12**

Y

Yanlılık, **9.4, 9.5**
Yapı- Etkinlik İlişkileri, **1.17**
Yararlılık Ölçümleri, **18.27**
Yaşam Kalitesi Ölçekleri, **18.27**
Yaşam Yılı Eşdeğerliliği, **18.18**
Yayında Sahtecilik, **19.2**
Yeni Araştırma İlacı, **2.4, 2.9, 5.1**
Yeni Bir İlaç Geliştirme, **1.3**
Yeni İlaç Araştırma Başvurusu, **5.7, 5.8**
Yeni İlaç Başvurusu, **5.12, 5.20**
Yeni İlaç Gelişimi, **2.1, 2.11**
Yeni İlaç Onaylama Süreci, **5.11**
Yeni İlaç, **3.1**
Yetim Ürünler, **4.5**
Yoklama Anketleri, **16.12**
Yoklama Planı, **16.10**
Yoklama Raporu, **16.13**
Yoklama Sertifikası, **16.14**
Yoklama, **4.6, 16.9**
Yoklamacı, **16.6**
Yükleme Dozu, **3.14, 3.19**
Yüksek Çıktılı Tarama, **1.8, 1.13**

Z

Zararlanma, **7.14**

