

DOSYA/DERLEME

KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE SÖZLEŞMELİ ARAŞTIRMA ŞİRKETLERİ

Alpay AZAP*

Özet

Klinik araştırmaların sayısı son yıllarda giderek artış göstermektedir. Bu çalışmaların yarısından fazlası ilaç endüstrisi tarafından finanse edilmektedir. İlaç endüstrisi klinik çalışmaların organizasyonu için Sözleşmeli Araştırma Kuruluş'larından (SAK) faydalanmaktadır. Bu kuruluşlar klinik araştırmaların tüm aşamalarını gerçekleştiren, yöneten firmalar haline dönüşmüşlerdir. Araştırmaların ağırlığı giderek akademik yapılardan SAK'lara doğru kaymaktadır. Bu durum, SAK'ların ilaç firmalarının etkilerine daha açık olmaları nedeniyle bilimsel bilgi üretiminde ciddi sorunlara neden olmaya adaydır. Bu yazıda SAK'ların ilaç endüstrisi ile ilişkileri ve klinik araştırmalar üzerindeki etkileri ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Klinik araştırmalar, ilaç endüstrisi, Sözleşmeli araştırma kuruluşu.

Clinical Trials and Contract Research Organizations

Abstract

The number of clinical trials conducted is increasing gradually and more than half of these trials are sponsored by pharmaceutical industry. Pharmaceutical industry use contract research organizations (CRO) for management of clinical research. CROs are offering a full range of services for clinical trials including planning, site audits, data management and reporting. An increasing amount of clinical trials is now being conducted by CROs instead of academic research organizations. Since CROs are more prone to the effects of industry than academic centers, there are many debates about this evolving trend. The relationship between CROs and the pharmaceutical industry and their role on the conduct of clinical trials are discussed in this article.

Key words: Clinical trials, Pharmaceutical industry, contract research organizations.

Klinik araştırmalar, özellikle de yeni geliştirilen ilaçların etkinliğini belirlemeye yönelik olanlar, sayı bakımından son yıllarda giderek artış göstermektedir. Bu durum, toplumların sağlık düzeyinin yükseltilmesinden çok bilimsel bilginin teknolojiye, teknolojinin de paraya tahvili ile ilişkili görünmektedir. Bunun böyle olduğunun en güzel

örneği, ilaç firmalarının giderek daha çok kişinin hayatını tehdit eden dirençli bakterilere etkili olabilecek yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi için çaba harcamaları tam tersine bu alandan uzak durmalarıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni geliştirilen antibiyotiklerin sayısı 1980'li yıllarda yıllık ortalama dört iken, bugün birden azdır ve 2015 yılına

*Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

kadar yeni bir antibiyotiğin kullanıma girmesi de beklenmemektedir (**Bartlett, 2011**). İlaç firmaları bu duruma gerekçe olarak, kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların ömür boyu kullanılmasına karşılık antibiyotiklerin en fazla 1-2 hafta kullanılmasını, dolayısıyla yeterli kazancı sağlayamadıklarını göstermeleri sanırım klinik araştırmaların temel güdüleyicisinin maddi kazanç olduğunu göstermeye yeter (**Bartlett, 2011**). Ne yazık ki bu durumu tersine çevirebilecek bağımsız bilim kuruluşları, akademik yapılar, üniversiteler etkilerini giderek kaybetmektedirler. Bugün gelinen noktada klinik araştırmaların, planlamadan sonuçların yayımlanmasına kadar tüm aşamalarının çoğu kez ilaç firmaları tarafından gerçekleştirildiğini görmekteyiz. ABD'de bilimsel çalışmaları destekleyen en önemli kuruluş olan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)'nin araştırmalara vermiş olduğu maddi destek ilaç firmalarının gerisine düşmüş durumdadır (**Retting, 2000**). Bir başka ifade ile günümüz tıp ortamında bilimsel araştırmaların maddi yüklenicisi (sponsoru) artık ilaç firmalarıdır.

İlaç firmalarının yüklenici olduğu çalışmaların sonuçlarının güvenilir olmadığına dair giderek artan sayıda kanıt birikmektedir. Yayımlanmış 1140 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analiz, ilaç firmalarının desteğiyle yapılan çalışmaların sonuçlarının, maddi yüklenicisi ilaç firmaları olmayan çalışmalara kıyasla 3.6 kat daha sık olarak firma ürünlerinin lehine olduğu göstermiştir (**Bekelman, 2003**). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar da ilaç firmalarının bilimsel bilgi üretimi ve paylaşılması üzerindeki olumsuz etkilerini göstermektedir (**Schott, 2010(1)**). Bilimsel bilgi üretimi giderek ticarileşmekte, ilaç firmalarının etkisiyle yönlendirilen bir sektör haline gelmektedir. Klinik araştırmaların birden fazla ülkede çok sayıda merkezde yürütülür hale gelmesi, ülke sınırlarını aşan yapısı sektörün büyüklüğünü de gözler önüne sermektedir. İlaçlarla yapılan klinik araştırmaların büyük çoğunluğu 1990'dan önce ABD sınırları içinde yapılırken 1990'lı yıllarda ABD firmalarının ülke dışında yaptığı veya yaptırdığı araştırmaların sayısı 16 kat artmıştır (**Shah, 2003**). Klinik araştırmalara ayrılan maddi kaynak da büyük miktarlara ulaşmıştır. Sadece ABD'de, 1998 yılında, 13.6 milyar doları NIH (%44), 17.2 milyar doları (%66) ilaç firmalarından olmak üzere toplam 30.8 milyar dolar, araştırma-geliştirme faaliyetlerine ayrılmıştır. Bu miktarın büyük kısmı klinik araştırmalar için harcanmıştır (**Retting, 2000**). 2000 yılına gelindiğinde ise klinik araştırmaların %70'nin ilaç firmaları tarafından finanse edildiği

bildirilmektedir (**Bodenheimer, 2000**). Boyut olarak giderek büyüyen ve küreselleşen araştırma sektörü yeni yapılar ortaya çıkartmaktadır: Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları.

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları (SAK), tanım olarak "maddi yüklenici adına hareket eden ve onun bazı sorumluluklarını üstlenen sözleşmeli kuruluş ya da yasal kişi" olarak tanımlanmaktadır (**Akan, 2007**). Bu kuruluşlar ilk ortaya çıktıklarında sınırlı bir alanda faaliyet göstermişler, klinik araştırmaların çok küçük ve belli bir bölümünde (örneğin istatistik analiz, çalışma merkezlerinin denetlenmesi vb) ilaç firmalarına destek olmuşlardır. Ancak ilerleyen yıllar içerisinde klinik araştırmaların tüm aşamalarını gerçekleştiren, yöneten firmalar haline dönüşmüşlerdir (**Beach JE, 2001**). Bu kapsamda SAK'lar, araştırmanın planlanması, araştırma merkezlerinin ve araştırmacıların belirlenmesi, araştırmacıların eğitilmesi, hasta seçimi, etik kurul başvuruları ve diğer yasal zorunlulukların yerine getirilmesi, gerekli malzemenin depolanması, transferi, araştırma merkezlerinin çalışma sırasında takibi (monitörizasyon), çalışmadan elde edilen verilerin toplanması, değerlendirilmesi ve analizi ve son olarak yayın haline getirilmesi aşamalarının tamamını üstlenebilmektedirler. Üstlendikleri bu işlevler karşılığında önemli miktarda maddi kaynak SAK'lara aktarılmaktadır. Sözleşmeli firmaların pazar payının her yıl %15-20 oranında büyüdüğü, ilaç geliştirme harcamalarındaki paylarının 1995'te %15'ten, 2000 yılında %22.1'e çıktığı bildirilmektedir (**Retting, 2000**).

İlaç firmalarının araştırma faaliyetlerini SAK'a ihale etmesinin piyasa mantığı içinde tutarlı görülen pek çok sebebinin de olması bu kuruluşları bilimsel araştırmaların vazgeçilmez ortaklarından biri yapmakta ve bu denli büyümelerine neden olmaktadır. Öncelikle ilaç firmaları bazı darboğazların kendi olanaklarındansa dışarıdan hizmet alımıyla daha kolay aşıldığını keşfetmişlerdir. İkinci olarak aynı anda çok sayıda ilacın piyasaya sürülme noktasına gelmesi ilaç firmalarının hepsiyle aynı anda ilgilenmesini zorlaştırmakta ve doğal olarak bazı ürünlerin geç satışa çıkmasına neden olmaktadır. SAK'lar organizasyonları gereği ilaç firmalarının çok daha fazla para harcayarak yapabileceği işleri daha ucuza yapabilmektedir. Üstelik bazı ilaç veya teknoloji firmaları ürün geliştirme konusunda, teknolojik ve bilimsel alt yapı

konularında çok başarılı olsalar da bu ürünlerin piyasaya sunulmak üzere hazırlanma aşamalarına ilişkin yeterli tecrübeden yoksundur. Bu nedenle SAK'lara mecbur konumdadır. Klinik araştırmaların küreselleşmesi de firmaların SAK'lara olan ihtiyacını artırmaktadır. SAK'lar sayesinde çeşitli ülkelerdeki farklı mevzuatlarla uğraşma zahmetinden kurtulan ilaç firmaları klinik araştırmalarla ilgili mevzuat sorunlarını çözebilmede, böylelikle bu pazarlara daha kolay girebilmektedirler (**Retting, 2000**).

Yukarıda sayılan tüm bu gelişmeler SAK'nın büyümelerinin yanı sıra sayılarının da ciddi şekilde artmasının önünü açmıştır. ABD'de faaliyet gösteren SAK sayısı 1999 yılında 550'ye ulaşmıştır. Ancak pastanın büyük kısmını yedi büyük SAK almaktadır. SAK içerisinde en büyüğü olan Quintiles'in göstermiş olduğu gelişme klinik araştırmalar alanının nasıl bir pazar haline geldiğinin güzel bir örneğini oluşturmaktadır. Firma, 1982 yılında 10 kişilik bir ekibin çalıştığı tek ofiste sadece biyoistatistik danışmanlık yaparken 1999 yılında 31 ülkede 130 merkezde toplam 18000 kişinin çalıştığı 1.2 milyar dolar ciro lu bir kuruluş haline gelmiştir.

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşlarının büyümesi klinik araştırmalar alanında üniversitelerin ve benzeri akademik ve bağımsız kuruluşların payını ve dolayısıyla etkisini azaltmıştır. Daha önce akademik merkezlerin vermiş olduğu pek çok hizmeti SAK tek çatı altında toplamış, çok daha ucuza ve kolay verilir hale getirmiştir. Özellikle 1990'lı yıllardan itibaren ilaç firmalarının maddi yüklenici olduğu klinik araştırmaların yürütülmesi işi akademik merkezlerden SAK'lara kaymıştır. 1991 yılında klinik araştırmalar için ilaç endüstrisinin ayırdığı paranın %80'i akademik merkezlere giderken, 1998'de bu oran %40'a düşmüştür (**Bodenheimer, 2000**). Önceki yıllarda üniversitelerin akademik prestijine, hasta sayılarına ve bilgi birikimine ihtiyaç duyan ilaç firmaları artık çok daha fazla hizmeti, daha hızlı, daha ucuz, bürokrasiden arınmış ama en önemlisi kendi etkilerine ve gözetimlerine açık bir şekilde yerine getirebilen SAK'ları tercih etmeye başlamışlardır. Akademik merkezler ve burada çalışan akademisyenler belli bir iç disipline, etik ve bilimsel kurallara uygun hareket etme zorunluluğu olan ve yaptıkları diğer çalışmalar nedeniyle sürekli göz önünde olan, bu açıdan şeffaf ve denetlenebilir yapılardır. Bu özellikleri nedeniyle de dış etkilere karşı daha dirençlidirler ve kolay kolay etki altında kalmazlar. Bu nedenle ilaç firmaları, araştırmaları daha kolay etki altına alabileceği özel sektörde tek başına çalışan hekimlerle yapma yolunu tercih

etmektedirler (**Bodenheimer, 2000**). İlaç firmalarının bu çalışmaları yürütmesi SAK'ları yoluyla olmaktadır bu anlamda SAK'lar ilaç firmalarının bilgi üretimini kontrol etmesinin aracına dönüşmektedirler. Uzun yıllar saygın bilim dergisi New England Journal of Medicine'in editörlüğünü yapmış olan Marcia Angell yaşanan bu gelişmeleri, ilaç endüstrisinin ilaçlarının lehine sonuçlardan emin olmak için araştırma sisteminde kontrolü ele geçirmesi olarak nitelendirmektedir (**Angell, 2008**).

Merkez İdare Organizasyonu (Site Management Organization): Özellikle çok merkezli klinik araştırmaların yürütülmesinde araştırma merkezlerinin çalışmalarında yardımcı olmak üzere geliştirilmiş organizasyonlardır. Bu tür organizasyonların hemen tamamı SAK'nın alt birimi gibi çalışmakla birlikte sadece merkez idare organizasyonu yapmak üzere kurulmuş küçük şirketler de vardır. Bu şirketler kendi personelleriyle, çalışma merkezlerindeki araştırmacılara bürokratik işlemler, hasta randomizasyonu, hasta veri kaydı, yazışmalar gibi alanlarda yardımcı olmaktadır. Ancak kolayca anlaşılacağı gibi yardımcı olma fonksiyonlarının ötesinde aynı zamanda yürütülen araştırmanın yakından takibini de gerçekleştirmiş olmaktadır.

Türkiye'de Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları

Dünyadaki gelişmelere paralel olarak ülkemizde de SAK ortaya çıkmaya başlamıştır. İlk ulusal SAK'ın 1997'de kurulmasının ardından 2000'li yılların başından itibaren sayı giderek artmıştır. Ülkemizde sayı çok fazla olmamakla birlikte bugün itibarıyla 10'dan fazla SAK faaliyet göstermektedir. Yerli firmaların yanı sıra yabancı SAK'ları da Türkiye ofislerini açmışlardır. Yabancı SAK'larının Türkiye'ye ilgi göstermesinin önemli nedenleri olarak araştırmacı ve merkez kalitesinin giderek artması, araştırma tetkik ücretlerinin düşük olması ve hasta sayısının fazla olması gösterilmektedir (**Akan, 2007**). Öte yandan ülkemizdeki SAK sayısının azlığı ülkemizden planlanan ve hayata geçirilen klinik araştırma sayısının azlığı ve çalışmalarda halen üniversitelerin ağırlığının devam etmesi ile ilgili görünmektedir. Sayıca az olmalarına rağmen ülkemizdeki SAK'lar bir dernek altında örgütlenmişlerdir.

Sonuç olarak, piyasalaşan ve kazanç hedefli hale gelen klinik araştırmalar alanında SAK'lar önemli

işlevler görmektedirler. Bir yönüyle daha fazla bilgi oluşması için hızlandırıcı görevi görürken bir yönleriyle de ilaç firmalarının kendi çıkarları doğrultusunda bilgi üretimine müdahale etmesinin aracı haline gelebilmektedirler. İlaç firmalarının müdahalelerini önlemek için bu alanda bağımsız kontrol mekanizmalarının oluşturulması, mevcut mekanizmaların etkili bir şekilde kullanılması zorunludur. Gerek ulusal sağlık otoritelerinin kurul ve komisyonları (etik kurullar, ilaç ruhsat komisyonları vb) gerekse bilimsel kuruluşlar (uzmanlık dernekleri, bilimsel dergiler vb) klinik araştırmalar alanının kontrolünde ön planda olmalıdır. İlaç şirketi-SAK-araştırmacı-bilimsel dergi ilişkileri yakından takip edilmelidir. Ancak bu türden mekanizmaların da ne kadar etkili olabileceği tartışmalıdır. Tıp literatürü, klinik araştırmaların her aşamasında bir şekilde bu mekanizmaları atlatarak ciddi etik ve bilimsel hataların yapılmasına, tıp ortamının yönlendirilmeye çalışılmasına yönelik çabalara ilişkin verilerle doludur (Terzi, 2011; Schott, 2010 (2)). Sorunun çözümü, sağlık alanını daha bilgi üretim aşamasından itibaren para kazanılacak bir "sektör" olmaktan çıkartmak, piyasalaşma yerine kamucu yaklaşımlarla bu alanı yönlendirmekten geçmektedir.

Kaynaklar

- Akan, H.** (2007). Türkiye'de Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları. İyi Klinik Uygulamalar Dergisi, 16,5-11.
- Angell, M.** (2008). Industry-sponsored clinical research: a broken system. JAMA,300(9),1069-71

Bartlett, J.G., (2011) The rapidly evolving field of infectious disease. <http://www.medscape.com/viewarticle/735126> erişim tarihi 19.03.2011.

Beach, J.E. (2001). Clinical trials integrity: A CRO Perspective. Accountability in Research. 8(3):245-60.

Bekelman, JE, Li, Y, Gross, CP. (2003) Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: A systematic review JAMA;289:454-65.

Bodenheimer, T. (2000). Uneasy alliance; Clinical investigators and the pharmaceutical industry. N Engl J Med, 342(20), 1539-44.

Retting, RA. (2000). The industrialization of clinical research. Health Affairs, 19(2):129-46.

Schott, G, Pachi, H, Limbach, U, Gundert-Remy, U, Ludwig, WD, Lieb, K. (2010)(1). The financing of drug trials by Pharmaceutical companies and its consequences. Part 1. Dtsch Arztebl Int 2010;107(16):279-85.

Schott, G, Pachi, H, Limbach, U, Gundert-Remy, U, Ludwig, WD, Lieb, K. (2010)(2). The financing of drug trials by Pharmaceutical companies and its consequences. Part 2. Dtsch Arztebl Int 2010;107(17):295-301.

Shah, S. (2003). Globalization of clinical research by the pharmaceutical industry. International Journal of Health Services, 33(1), 29-36.