

Klinik Araştırmalarda Şeffaflık

Nurşah Ömerođlu
Klinik Operasyonlar Müdürü
Sanofi-aventis İlaçları Ltd.Şti.



Klinik araştırmaların başlangıç aşamasından itibaren kamuya açık şekilde şeffaf olarak yürütülmesi uzun süredir ilgili tarafların odaklandığı bir konudur. Klinik araştırmalarda şeffaflığın temel amacı, hedefi tıbbi kararları biçimlendirmek olan her araştırmaya ait temel bilgileri herkesin erişimine açarak kamu yararının sağlanmasıdır.

Klinik araştırmaların selektif olarak raporlanması, yakın geçmişte bu araştırmaların en büyük sponsoru olan ilaç sektörüne güveni sarsan bazı skandalların yaşanması ve araştırma gönüllüleri ile klinik uygulama yönlendiricilerine karşı etik gereklilikler nedeniyle, son yıllarda klinik araştırmaların hasta alımı aşamasında kamuoyu ile paylaşımını zorunlu hale getirilmiştir. Konu ile ilgili düzenlemeler kabul edilmiş, klinik çalışmaların yayınlanması için kamuya açık bir veritabanına kaydedilmesi zorunluluğu getirilmiş, ilaç sektörü bu konuya destek verdiğini açıklamış ve çalışmaların kaydedilebilmesi için veritabanları oluşturulmuştur.

Bu yazıda Türkiye'deki klinik araştırma camiasını bilgilendirmek amacıyla klinik ilaç araştırmalarındaki şeffaflık girişimi hakkında bir derleme yapılarak konu hakkındaki güncel bilgiler özetlenecektir.

Klinik araştırmalarda şeffaflığın temel amacı, hedefi tıbbi kararları biçimlendirmek olan her araştırmaya ait temel bilgileri herkesin erişimine açarak kamu yararının sağlanmasıdır.

Klinik araştırmalarda şeffaflık neden gereklidir?

Klinik araştırmalarda şeffaflığın en önemli gerekçeleri aşağıdaki başlıklar altında sıralanabilir:

- Araştırmacıların ve dergi editörlerinin, pozitif ve eşdeğer sonuçları olan çalışmaları yayınlamaları nedeniyle klinik çalışmalar selektif olarak raporlanabilmektedir. Sponsorların veya araştırmacı ve editörlerin çıkarlarına karşın, sonucu ve etkisi ne olursa olsun tüm klinik kanıtlara ilgili kişi ve kurumlar tarafından ulaşılabilir ve herkes bir çalışmanın varlığını ve önemli özelliklerini öğrenebilir.

- Klinik çalışmalara katılan gönüllüler, insan sağlığının geliştirilmesine yönelik kendi yaptıkları katkıların tedavi kararlarına bilgi sağladığını bilmeyi hak etmektedirler. Bu gönüllü olarak kendilerini riske atan binlerce katılımcıya teşekkür etmenin de bir yoludur.
- Klinik çalışmalara katılmayı düşünen gönüllüler ve araştırmacılar, kararlarını verirken ilgilendikleri klinik çalışmanın ve aynı alandaki diğer çalışmaların ayrıntılarını bilme hakkına sahiptirler. Bu şekilde klinik araştırmalara katılım da artacaktır.
- Hastaların, özellikle mevcut tedavi seçeneklerini tüketmiş olanların, ilgili alanda çalışan klinisyenlerin ve uygulama kılavuzları hazırlayanların karar verirken sürmekte olan klinik araştırmalar hakkında bilgi sahibi olmaları gereklidir.
- Etik komitelerin ve kurumsal gözden geçirme kurullarının yeni bir çalışmayı onaylayıp onaylamama kararını verirken aynı alanda başka hangi çalışmaların sürmekte olduğunu bilmeleri gerekmektedir.
- Sonucu ne olursa olsun kamuoyunun insan üzerinde yapılan klinik çalışmaların sonuçlarını bilme hakkı vardır.
- Klinik araştırma bilgilerinin paylaşımı, bu araştırmaların en büyük sponsoru olan ilaç sektörüne kamuoyunun güvenini artıracaktır.

Şeffaflık girişimlerinin tarihsel süreci ve son yaklaşımlar

Klinik çalışmaların kapsamlı olarak kayıt altına alınmasına ilişkin yapılan ilk çağrılar 30 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Bu süreç içinde birçok dergi editörü ve diğer ilgili taraflar çalışmaların kayıt altına alınmasını birçok defa savunmuşlardır. Bugün mevcut şeffaflık anlayışı ve uygulamasında gelinen sürecin başlangıcı 1990'ların sonunda ABD'de Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration-FDA*) tarafından ciddi ve hayati tehdit oluşturan durumlara yönelik klinik çalışmaların kamuya bildirim gerekliliğinin kabul edilmesi ve bağlantılı olarak kamuya açık *ClinicalTrials.gov* veritabanının

kurulması ile başlamıştır. İlk olarak, bu veritabanı ABD'deki yetkili organlarca onaylanan klinik çalışmalar ile sınırlı iken 2004 sonbaharından itibaren bütün dünyadaki klinik çalışmaları içermeye başlamıştır. 1990'ların sonundan günümüze gelene kadar klinik araştırmalarda şeffaflık ile ilgili yaşanan önemli tarihsel gelişmeler Tablo 1'de kronolojik olarak özetlenmiştir.

Konuya dünya genelindeki ilgili kamuoyunun dikkatinin yoğunlaşmasına ilaç sektöründe 2003 ve 2004 yıllarında yaşanan olaylar vesile olmuştur. Bu olaylar aslında uzun süredir bilinmekte olan klinik çalışmaların bulgularının açıklanmasında seçicilik ve yanlılık yapıldığı şüphesini desteklemiştir. Bu seçicilik ilaç firmalarından kaynaklanabildiği gibi,

araştırmacı ve dergi editörlerinin pozitif sonuçlu yayınları yayınlama eğiliminden de kaynaklanabilmektedir.

Bu farkındalığı takiben Eylül 2004'de klinik araştırmalarda şeffaflığa yönelik en önemli adım atılmıştır. *The International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) klinik çalışmaların yayımlanmak için dikkate alınması için, çalışma öncesinde ya da hasta alımı sırasında kamuya açık bir veritabanına kaydedilmesi zorunluluğunu getirmiştir. Bir editöryel yazı ile aynı anda tüm üye dergilerde yayınlanan bu politika ile artık klinik çalışmalar ciddi dergilerde yayınlanmak isteniyorsa hasta alımı sırasında veya hasta alınmasına başlanmadan önce kayda geçirilmek zorundadır.

Tablo 1. Klinik araştırmalarda şeffaflık girişimlerinde tarihsel süreç

Tarih	Olay
1997	ABD'de FDA tarafından yayınlanan <i>Modernization Act</i> ile ciddi ve hayati tehdit oluşturan durumlara yönelik klinik çalışmaların kamuya bildirim gerekliliği kabul edildi
2000	<i>Clinical Trials.gov</i> (I. sürüm) kuruldu
Nisan 2004	WHO tarafından düzenlenen bir toplantı ile klinik çalışmalar hakkında kayıt sırasında doldurulması gereken 20 maddelik minimum veri seti belirlendi
Mayıs 2004	Avrupa Birliği'nin üye devletlerinde yürütülen bütün klinik çalışmaların EudraCT (<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials</i>) veritabanına kaydedilmesi zorunluluğu getirildi
Eylül 2004	<i>The International Committee of Medical Journal Editors</i> (ICMJE) klinik çalışmaların yayınlanmak için dikkate alınması için, çalışma öncesinde ya da hasta alımı sırasında kamuya açık bir veritabanına kaydedilmesi zorunluluğunu getirdi
Ocak 2005	Dört önemli ilaç endüstrisi organizasyonu tarafından yayınlanan birleşik bildirme ile ilaç endüstrisinin klinik araştırma bilgilerinin kamuya açıklanmasını desteklediği açıklandı
Ekim 2005	ABD Maine Eyaleti'nde klinik çalışmaların kayıt altına alınması ile ilgili yeni bir yasa " <i>An Act Regarding Advertising by Drug Manufacturers and Disclosure of Clinical Trials</i> " yürürlüğe kondu
Mayıs 2006	Tamamlanmış ve devam etmekte olan tüm klinik çalışmaların kayıtlarına tek bir noktadan ulaşımın sağlanması için WHO " <i>International Clinical Trial Registry Platform</i> "unu oluşturdu
Aralık 2006	Avrupa İlaç Ajansı, Avrupa Birliği üye devletlerinde piyasada olan ilaçların bilgilerine ulaşılacak kamuya açık bir veritabanı (www.eudrapharm.eu) oluşturdu
2007	<i>Food and Drug Administration Amendments Act of 2007</i> ile Amerika'da bildirim zorunluluğu tüm klinik çalışmaları içerecek şekilde revize edildi Mevcut <i>ClinicalTrials.gov</i> (II. sürüm) veritabanının genişletilmesi ve klinik çalışma sonuçlarının yer alacağı ayrı bir veri tabanının oluşturulmasına karar verildi
Temmuz 2008	Avrupa Birliği 2008/C 168/02 nolu tebliği ile EudraCT bilgilerinin Eudrapharm veritabanı üzerinden kamuya açılması hakkında kılavuz yayınlandı
Ekim 2008	Helsinki Bildirgesi'nde hasta alımı başlamadan klinik çalışmaların kamuya açık bir veritabanında yayınlanması gerekliliği belirtildi
Eylül 2009	<i>ClinicalTrials.gov</i> 'a (III. Sürüm) klinik araştırmaların ana sonuçlarının girilebileceği veri alanları eklendi
2010	<i>ClinicalTrials.gov</i> 'un detaylı sonuçlar ile ilgili veri girişine izin verecek IV. sürümünün yayınlanması beklenmektedir

Bu gelişme sonrasında Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization-WHO*), Amerikan Tıp Birliği (*American Medical Association-AMA*), Avrupa Birliği yetkili organları ve ABD kongresi desteklerini açıklamışlar, konuya yönelik yeni düzenlemeleri kabul etmişler ya da mevcut yasaların kapsamını geliştirmişlerdir. WHO tarafından, klinik araştırmaların kamuya açıklanması gereken 20 maddelik minimum veri kalemi belirlenmiştir.

The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Eylül 2004'de klinik çalışmaların yayınlanmak için dikkate alınması için, çalışma öncesinde ya da hasta alımı sırasında kamuya açık bir veritabanına kaydedilmesi zorunluluğunu getirmiştir.

Takiben önemli ilaç endüstrisi organizasyonları (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations-EFPIA*, *Japan Pharmaceutical Manufacturers Association-JPMA*, *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations-IFPMA* ve *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America-PhRMA*) tarafından yayınlanan birleşik bildirme ile ilaç endüstrisinin klinik araştırma bilgilerinin kamuya açıklanmasını desteklediği duyurulmuştur.

Son olarak Dünya Tıp Birliği (*The World Medical Association-WMA*) tarafından Ekim 2008'de Seul'de düzenlenen 59. Genel Toplantı'da Helsinki Bildirgesi'ne eklenen 19. maddede hasta alımı başlamadan klinik çalışmaların kamuya açık bir veritabanında yayınlanması gerekliliği açıkça belirtilmiştir.

Bu gelişmelerden de görüleceği üzere günümüzde artık klinik araştırmalarda erken aşamalardan itibaren şeffaflığın gerekliliği ve zorunluluğu tüm ilgili taraflarca kabul edilmiştir.

The World Medical Association (WMA) tarafından Ekim 2008'de Seul'de düzenlenen 59. Genel Toplantı'da Helsinki Bildirgesi'ne eklenen 19. maddede hasta alımı başlamadan klinik çalışmaların kamuya açık bir veritabanında yayınlanması gerekliliği açıkça belirtilmiştir.

Klinik araştırma kayıt veri tabanları ve ClinicalTrials.gov

ICJME, klinik araştırmaların kaydedileceği veritabanlarının kamuoyu tarafından ücretsiz olarak erişilebilir, prospektif kayıt yapacak herkese açık ve kar amacı gütmeyen bir organizasyon yönetiminde olması gerektiğini belirtmiştir. Ayrıca veritabanının kayıt verilerinin geçerliğini güvence altına alan bir mekanizması bulunmalıdır ve kayıtlarda elektronik olarak arama yapılabilmelidir.

Bugün için, ABD Ulusal Tıp Kitaplığı (*US National Library of Medicine*) tarafından desteklenen ve ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (*US National Institutes of Health-NIH*) hizmeti olan www.clinicaltrials.gov (*ClinicalTrials.gov*) bu şartları yerine getiren en yaygın olarak kullanılan klinik araştırma kayıt veritabanıdır.

ClinicalTrials.gov ABD'de ve tüm dünyada resmi organlar ya da özel sektör tarafından desteklenen klinik araştırmaların kaydedildiği bir veritabanıdır. Bu veritabanı geniş bir yelpazedeki hastalık ve tıbbi durumlar üzerine yapılan klinik araştırmaların amacı, katılım şartları, yürütüldüğü yer ve iletişim bilgileri gibi kritik ve güncel bilgileri içermektedir. *ClinicalTrials.gov* veritabanında girişimsel çalışmalar olduğu kadar gözlemsel çalışmalar da yer almaktadır. Şu anda *ClinicalTrials.gov* veritabanında NIH, diğer resmi kurumlar ve özel sektör tarafından desteklenen toplam 65.000'den fazla klinik araştırma kayıtlıdır. Karlberg (2008), 2005-2007 tarihleri arasında *ClinicalTrials.gov*'a kayıtlı klinik araştırmaları değerlendirdiği raporunda tüm kayıtlı çalışmaların 2/3'ünün sıklık sırasına göre onkoloji, merkezi sinir sistemi, kardiyoloji, enfeksiyon hastalıkları, endokrinoloji ve respiratuvar hastalıklar üzerine olduğunu ortaya koymuştur. Kayıtlı olan çalışmalar tüm Amerikan eyaletlerinde ve 170 ülkede yürütülmektedir. *ClinicalTrials.gov* ayda 40 milyonun üzerinde sayfa girişi ve günde yaklaşık 50.000 ziyaretçi almaktadır.

Bugün için, ABD Ulusal Tıp Kitaplığı (*US National Library of Medicine*) tarafından desteklenen ve ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (*US National Institutes of Health, NIH*) hizmeti olan www.clinicaltrials.gov (*ClinicalTrials.gov*) en yaygın kullanılan referans klinik araştırma kayıt veritabanıdır.

Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 üzerinde 2008 yılında yapılan *Federal Register Notice* ile mevcut *ClinicalTrials.gov* veritabanının genişletilmesine ve klinik çalışma sonuçlarının yer alacağı ayrı bir veri tabanının oluşturulmasına karar verilmiştir. Şu anda klinik çalışma sonuçları veritabanının oluşturulması sürecinde kullanıcı görüşleri toplanmaktadır.

ClinicalTrials.gov dışında halen bütün dünyada kullanılan en az 50 adet klinik çalışma kayıt veritabanı bulunmaktadır. İngiltere'de *Current Science Grup* tarafından yönetilen *The metaRegister of Clinical Trials* bunlardan birisidir. *Current Science Grup* çalışmaların saptanmasını basitleştirmek ve her çalışmanın bütün yayın ve raporlarının izlenmesi için çalışmaya özgün bir numara olan Uluslararası Standart Randomize Kontrollü Çalışma Numarası (*International Standard Randomized Controlled Trial Number-ISRCTN*) vermektedir. Avrupa Birliği üye ülkelerinde yürütülen bütün klinik çalışmaların kaydedildiği, gizli ve sadece idari kurumlara ve araştırma için fon sağlayan organizasyonlara açık olan EudraCT veritabanı ise Avrupa İlaç Kurumunun gözetimi altında işletilmektedir.

EudraCT ve ISRCTN numaralarına ek olarak çeşitli Avrupa ülkelerinde, Japonya ve Avustralya'da kamuya açık ulusal klinik çalışma kayıtları oluşturulmuştur. Kamuya açık kayıtlara ek olarak Fransa, İtalya, İspanya ve Hollanda'da çoğu klinik çalışma gizli kayıt sistemiyle kayda geçirilmektedir. Bir diğer veritabanı Uluslararası İlaç Üreticileri Dernekleri Federasyonu (*The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations-IFPMA*) tarafından işletilen ve 2006'da faaliyete geçen Klinik Çalışma Portalıdır (www.ifpma.org/clinicaltrials). Portal sürmekte olan 30 bini aşkın klinik çalışmanın kayıt bilgilerine ve en az bir ülkede pazarlama onayı almış ilaçlarla ilgili 5 bini aşkın tamamlanmış çalışmanın özet sonuçlarına erişmektedir ve bu sayılar her gün artmaktadır.

WHO, 2006 yılında bu kayıtların içerdiği bilgiyi tek bir erişim noktasında toplamak için *Uluslararası Klinik Çalışma Kayıt Platformu* adında bir inisiyatif oluşturmuştur. Bu inisiyatif ile WHO, kaynakları etkin biçimde kullanmak ve bir çalışmanın birden fazla kayda girilmesi ihtimalini azaltmak için belli standartlara uyan bütün kayıt veritabanlarını tek bir WHO arama portalında aranabilen global bir kayıt ağı içinde bir araya toplamayı amaçlamaktadır.

Hangi klinik araştırmalar, kim tarafından, ne zaman, nereye, nasıl bildirilmelidir?

ICJME 2004'de yayınlanan editöryel açıklamada klinik çalışmaların yayınlanması için kayda geçirilmiş olmasını şart koşturmuştur. Bu açıklamada, bir tıbbi müdahale ile bir sağlık sonlanımı arasında sebep-sonuç ilişkisini araştırmak için gönüllüleri müdahale veya karşılaştırma gruplarına prospektif olarak alan her araştırma projesi bir klinik çalışma olarak tanımlanmaktadır. Burada "tıbbi müdahale" ile kastedilen, bir sağlık sonlanımını değiştirmek için kullanılan herhangi bir müdahaledir. Bu tanım ilaçları, cerrahi prosedürleri, aygıtları, davranış tedavilerini, tedavi prosesindeki değişiklikleri ve benzerlerini içermektedir. Kayıt şartı olarak bir çalışmanın prospektif olarak alınan en az bir eşzamanlı kontrol veya karşılaştırma grubunun bulunması gerekmektedir. Farmakokinetik çalışmalar veya majör toksisite çalışmaları gibi (örneğin, faz I çalışmalar) başka amaçlar için tasarlanmış olan çalışmalar bu kapsamın dışında tutulmuştur. Ancak 2005 yılında yayınlanan ICJME editöryel yazısında kamuoyunun klinik etkinliğe veya advers olaylara ilişkin kanıtları biçimlendirebilecek çalışmalar hakkında bilgilendirme hakkının olduğu vurgulanmış ve primer amacı klinik uygulamayı etkilemek olan bütün çalışmaların kayda geçirilmesi istenmiştir. *ClinicalTrials.gov* bir etik kurul (ya da eşdeğeri) tarafından onaylanmış olan ve ilgili ulusal yönetmeliklere uygun olan çalışmaların kaydedilmesine imkan vermektedir.

Çok-merkezli ve sponsor destekli çalışmalar için kayıt sorumluluğu sponsora, çok-sponsorlu çalışmalar için ise ana sponsora aittir. Araştırmacı güdümlü çalışmalar için kayıt sorumluluğu çok merkezli çalışmalarda koordinatör araştırmacıya; tek merkezli çalışmalarda ise sorumlu araştırmacıya aittir. Çok-merkezli ve çok-sponsorlu çalışmalar çifte kayıt yapılmasına yatkın olduklarından, çalışmaların nasıl kaydedildiği konusunda dikkatli olunmalıdır. Araştırmacıların ve sponsorların çalışmanın sadece bir kez kaydedilmesi için ortak çalışmasının kritik önemi vardır.

Sponsor destekli çalışmalar için kayıt sorumluluğu sponsora, araştırmacı güdümlü çalışmalar için ise araştırmacıya aittir.

Klinik çalışmalar hasta alımına başlanmadan önce veya ilk hasta alımını takiben 21. güne kadar kayda geçirilmek zorundadır. Bu politika 1 Temmuz 2005'ten sonra hasta alımına başlamış olan her klinik çalışma için geçerlidir. Bu tarihten önce hasta alımına başlamış olan çalışmalar için ICMJE üyesi dergiler çalışmanın yayınlanması için dikkate alınmasından önce 13 Eylül 2005 tarihinden itibaren kayıt altına alınmış olmasını istemektedirler.

Klinik çalışmalar yukarıda açıklanan gerekli özellikleri taşıyan veri tabanlarından birine kaydedilmelidir. Şu anda en yaygın ve geçerli olan veri tabanı *ClinicalTrials.gov*'dur.

ICJME'ye göre kabul edilebilir bir klinik araştırma kaydının içermesi gereken minimum bilgiler şunlardır: özgün bir kimlik numarası, üzerinde çalışma yapılan müdahalenin (veya müdahalelerin) ve karşılaştırmanın (veya karşılaştırmaların) ne olduğu, çalışma varsayımı, primer ve sekonder sonlanım ölçütleri, seçilebilirlik kriterleri, başlıca çalışma tarihleri, hedef gönüllü sayısı, finansal kaynak ve koordinatör araştırmacı iletişim bilgileri. WHO tarafından Nisan 2004'te düzenlenen toplantıda klinik çalışmaların kaydı için 20 maddelik bir minimal veri seti belirlenmiş ve bu veriler ICJME tarafından da kabul edilmiştir.

ClinicalTrials.gov'a kayıt için klinik çalışmalar hakkında istenen bilgiler ICJME/WHO minimal kayıt verilerini de içerecek şekilde düzenlenmiştir. Kayıt yapılabilmesi için bir çalışma hakkında *ClinicalTrials.gov* tarafından istenen bilgiler Tablo 2'de listelenmiştir.

Tablo 2. Klinik araştırmaların *ClinicalTrials.gov*'a kaydı sırasında talep edilen bilgiler

Betimleyici Bilgiler
Kısa Başlık (günlük dilde)
Resmi Başlık*
Kısa Özet (günlük dilde)
Ayrıntılı Tanımlama
Çalışmanın Fazı
Çalışma Tipi (Girişimsel/Gözlemsel)
Çalışma Tasarımı
Primer Sonlanım Ölçütü/Ölçütleri*
Sekonder Sonlanım Ölçütü/Ölçütleri*
Şart(lar)
Girişimin Tipi/Adı
MEDLINE PMID: Sitasyon/Sonuçlar Referans
Link: URL/Tanımlama
Hasta Alma Bilgileri
Genel Hasta Alma Durumu
Başlama Tarihi*
Bitiş Tarihi
Diğer Tarihler
Seçilebilirlik Kriterleri
Cinsiyet
Yaş: Minimum/Maksimum
Sağlıklı Gönüllüleri Kabul Ediyor mu?
Hedef Hasta Sayısı*
Yeri ve İletişim Bilgileri
Kurumun Yeri
Kurumun Hasta Alım Durumu
İletişim Bilgisi (her merkez veya tesis için)
Kurum
Yönetsel Veriler
Özgün Protokol ID (Sponsor tarafından verilir)
Sekonder ID(ler) (Olmayabilir)*
FDA IND/IDE Protokolü? (evet/hayır)
(Kamuya açıklanmaz. IND/IDE çalışmaları için ilave bilgi gerekir)
Hastaların Gözden Geçirilmesi/Gözetim
(Kamuya açıklanmaz. IND/IDE çalışmaları için gerek yoktur)
Çalışma Sponsoru
İşbirliği Yapanlar*
Kayıt Doğrulama Tarihi
İlk Alındığı Tarih (Sistem tarafından verilir)

*WHO/ICJME tarafından Nisan 2004'te düzenlenen toplantıda ayrıca talep edilenler.



Tablo 3. Eudrapharm veritabanına dahil edilecek bilgiler

EudraPharm veri tabanında yayımlanacak bilgiler, aşağıda belirtilen klinik araştırmaya ilişkin veri sahalarından oluşacaktır:

(a) Klinik araştırma ve sponsorun tanımlanması:

- Klinik araştırmanın EudraCT numarası,
- Sponsor ataması ve protokol kod numarası,
- Araştırmanın tam adı,
- EudraCT'de mevcut olduğu hallerde Uluslararası Standart Randomize Kontrollü Çalışma Numarası (IRISCTN),
- Belirlenecek diğer uluslararası tanımlayıcı(lar),
- Daha fazla bilgi için iletişim bilgileri.

(b) Tıbbi ürünün tanımlanması:

Tıbbi ürün EudraCT'de mevcut olan aşağıdakilerin çoğu kadarıyla tanımlanacaktır (klinik araştırmanın doğası bazı maddelerin EudraCT'de bulunmadığı anlamına gelebilir):

- Tıbbi ürünün adı,
- Aktif madde(ler),
- Uygulama yolu,
- Terapötik sınıflandırma kodu,
- Uygun uluslararası tanımlayıcılar.

(c) Klinik araştırmada inceleme altındaki endikasyonun ve orfan atamasının tanımlanması:

Endikasyon(lar) klinik araştırma uygulamasında kullanılan düzeyde kabul edilmiş uluslararası terminolojiye uygun olarak açıklanacaktır.

Bir ürün, inceleme altındaki endikasyon için orfan bir tıbbi ürün olarak gösterildiğinde, bu kaydedilecek ve atama numarası verilecektir.

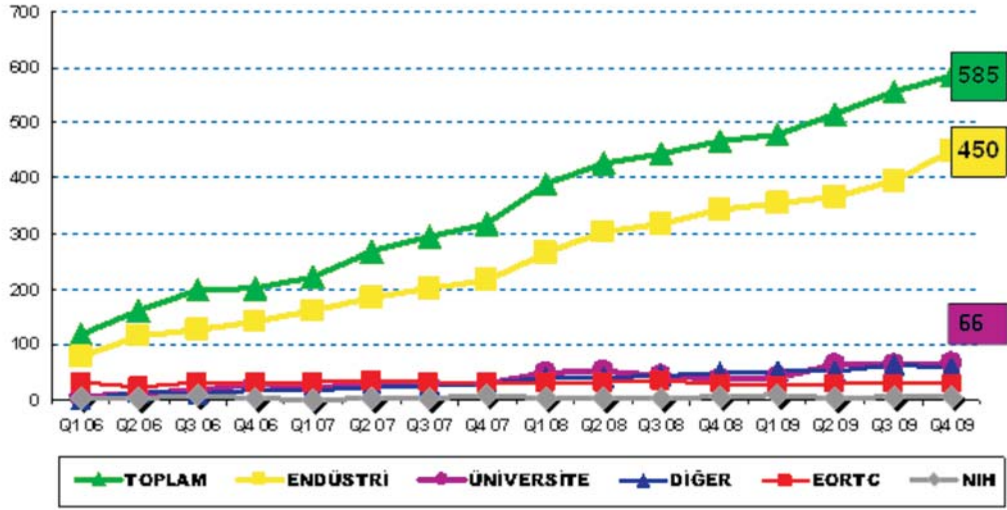
(d) Klinik araştırma ve dahil edilen hasta popülasyonuna ilişkin genel açıklayıcı bilgiler:

- Ana amaç,
- Klinik araştırmanın temel dahil etme ve etmeme kriterleri,
- Klinik araştırmanın fazı,
- Tasarım (örneğin randomize, kontrollü),
- Karşılaştırılan ilaçlar (diğer tedaviler), eğer bu klinik araştırmanın parçasıysa,
- Klinik araştırmada öngörülen hasta sayısı,
- Yaş aralığı,
- Cinsiyet.

Türkiye'de yürütülmekte olan klinik çalışmaların bildirimi

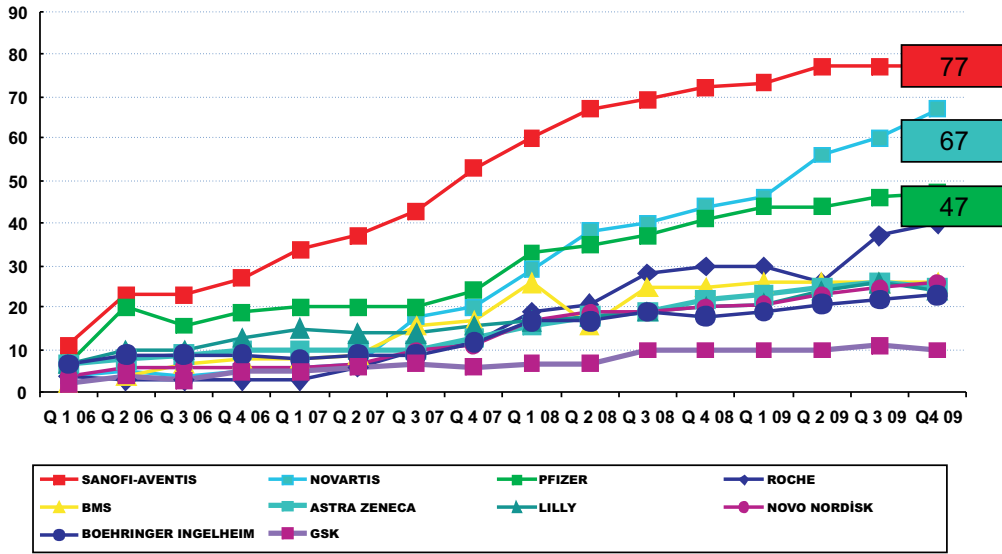
ClinicalTrials.gov'a erişilip Türkiye'deki araştırmalar tarandığında, 2009 Kasım ayı sonu itibariyle toplam 585 klinik çalışmanın kayıtlı olduğu görülmektedir. Bu araştırmaların büyük çoğunluğunun ilaç firmaları desteğinde yürütüldüğü ve ilaç fir-

maları arasında Sanofi aventis, Novartis ve Pfizer'ın şu anda Türkiye'de en fazla sayıda klinik araştırmayı desteklemekte olduğu dikkati çekmektedir. Bu veritabanında Türkiye'deki araştırmaların yıllara ve sponsorlara göre dağılımı Şekil 1 ve 2'de sunulmuştur.



Şekil 1. 23.11.2009 tarihinde erişilen *ClinicalTrials.gov* kayıtlarına göre son üç yıl süresince Türkiye'de kayıtlı toplam klinik araştırma sayısı ve destekleyici türüne göre dağılımı (kümülatif).

Q: Quarter (çeyrek yıl), NIH: *National Institute of Health* (Ulusal Sağlık Enstitüsü)



Şekil 2. 23.11.2009 tarihinde erişilen *ClinicalTrials.gov* kayıtlarına göre son üç yıl süresince Türkiye'de kayıtlı ilaç firması destekli klinik araştırmaların sponsor firmalara göre dağılımı (kümülatif).

Q: Quarter (çeyrek yıl), NIH: *National Institute of Health* (Ulusal Sağlık Enstitüsü)

Ancak *ClinicalTrials.gov* Türkiye verilerini değerlendirirken temkinli olunmalıdır. Türkiye'de faaliyet gösteren ve klinik çalışma yürütmekte olan bazı uluslararası şirketlerin ana merkezleri çalışma kayıtlarını girerken çalışma merkezlerini girmedikleri için, bu çalışmalar *ClinicalTrials.gov* veritaba-

nında gözükmemektedir. Ayrıca Türkiye'de yürütülen lokal çalışmaların veritabanına kaydedilişi henüz kısıtlı düzeydedir. Ülkemizde klinik araştırmaların bildirimini ile ilgili bilgi düzeyi arttıkça bu oran da artacaktır.

Türkiye'de yürütülmekte olan çalışmalara ilişkin verilere ulaşabilmek için tek kaynak, tüm çalışmaları yansıtmadaki eksikliklerine rağmen, şu an için *ClinicalTrials.gov*'dur.

Klinik araştırmalarda şeffaflık ile ilgili diğer konular

Klinik araştırmaların sonuçlarının tarafsız ve yanlılıktan uzak olarak yayınlanabilmesi için yayın sürecinde yeralan tarafların çıkar çatışmasına neden olabilecek ilişkilerinin kamuya açıklanması, veri analizinin bağımsız bir istatistikçi tarafından yapılması, makalelerin yazımı ve düzenlenmesi (*editing*) sırasında alınan profesyonel desteğin açıklanması şeffaflık ile ilgili diğer önemli noktalardır. Bu bilgiler birçok yayın birliği ve dergi tarafından zorunlu olarak istenmektedir.

Klinik araştırma sonuçlarını okuyanların muhtemel yanlılık ihtimallerinden haberdar olması, ilgili derginin prestijinin korunması ve makalelerin yayın sürecine yönelik kamuoyu güveninin sağlanması için ICMJE, çalışmaların sonuçlarının yayına hazır hale getirilmesi ve basıma kabulü sürecinde yer alan tüm tarafların çalışma ile çıkar çatışmasına ve yanlılığa yol açabilecek tüm ilişkilerini açıklamalarını zorunlu tutmuştur.

Klinik araştırmaların yürütülmesi, sonuçlarının analizi ve yayınlanması sırasında tarafsızlığın korunması çok önemlidir. Bunun sağlanması için gereken tüm çaba sarfedilmelidir. Kamuoyunu şüpheye düşürecek herhangi bir ilişki ya da eylem önceden şeffaf bir şekilde kamuoyu ile paylaşılmalıdır.

Sonuç

Geçtiğimiz 10 yılda yaşanan gelişmeler neticesinde günümüzde klinik araştırmalarda şeffaflığın gerekliliği ve zorunluluğu tüm ilgili taraflarca kabul edilmiştir. Bugün birçok uluslararası dergi, primer amacı klinik uygulamayı etkilemek olan herhangi bir klinik araştırmanın bulgularının yayınlanmak üzere değerlendirilmesi için o araştırmanın hasta alımı öncesinde ya da hasta alımı sırasında kamuoyuna açık bir veritabanına kaydedilmiş olmasını zorunlu olarak istemektedir.

ClinicalTrials.gov ICJME tarafından belirtilen kriterleri karşılayan, en sık kullanılan ve en kapsamlı veritabanıdır. Bu site tüm dünya için olduğu kadar Türkiye için de referans özelliği taşımaktadır. Türkiye'de yürütülmekte olan çalışmalara ilişkin verilere ulaşabilmek için tek kaynak, tüm çalışmaları yansıtmadaki eksikliklerine rağmen, şu an için *ClinicalTrials.gov*'dur. Ülkemizde klinik araştırmaların bildirimini ile ilgili bilgi düzeyi arttıkça *ClinicalTrials.gov*'un kullanımı ve Türkiye'de klinik araştırmaları yansıtırma oranı da artacaktır.

Kaynaklar:

1. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008.
2. ClinicalTrials.gov Registration Requirements. July 2005. <http://prsinfo.clinicaltrials.gov/>
3. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA et al. Clinical Trial Registration. A Statement From the International Committee of Medical Journal Editors. JAMA 2004;292:1363-1364.
4. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. JAMA. 2005;293:2927-2929.
5. WHO clinical trials initiative to protect the public. Bulletin of the World Health Organization 2006;84 (1):10-11.
6. Haug C, Göttsche PC, Schroeder TV. Registries and registration of clinical trials. N Engl J Med 2005;353(26):2811-1812.
7. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. Pharmaceutical Industry Supports Move towards Increased Clinical Trial Transparency to Help Doctors & Patients to Facilitate Informed Treatment Choices. News Release. Geneva. 18 May 2006.
8. ClinicalTrials.gov internet sitesi. <http://www.clinicaltrials.gov> 23.11.2009 tarihinde erişilmiştir.
9. Karlberg JPE. Trends in disease focus of drug development. Nature Reviews Drug Discovery 2008;7:639-640.
10. Godlee F. An international standard for disclosure of clinical trial information. BMJ 2006;332(7550):1107-1108.
11. Communication from the commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in Article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database of medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal of the European Union; 3 July 2008