

Off Label İlaç Kullanımı Üzerine Etik Açıdan Neler Söyleyebiliriz?

WHAT CAN WE SAY ABOUT OFF-LABEL DRUG USE IN ONCOLOGY IN THE LIGHT OF ETHICS?

Berna ARDA*, Volkan KAVAS**, Ahmet DEMİRKAZIK***, Hakan AKBULUT****

* Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji AD,
** Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji AD,
*** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD,
**** Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

Özet

Günümüzde ruhsat dışı (off-label) ilaç kullanımı, onkoloji klinikleri başta olmak üzere, bir çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de oldukça yaygındır. Kanıta dayalı modern tıbbın dayandığı kuramsal çerçeve ile çelişen bir olgu olarak, ruhsat dışı ilaç kullanımı, ilgili ilaçların üretilmesinden tedavi süreçlerine katılımına kadar bir çok açıdan yaklaşılabilir. Etik ikilemlere neden olmaktadır. Bu ikilemlerin neler olduğunu daha yakından incelemek ve olası çözüm önerileri üzerinde tartışmak, aslında, modern tıbbın bağlı olduğu değerlerin şu anki sağlık yapılanması ile ne kadar tutarlı olduğunu da sorgulamayı gerekli kılmaktadır. Ruhsat dışı ilaç kullanımı, klinikte her gün yaşanan bir deneyim olarak, modern tıp paradigması içerisinde açıklanıp çözülemez ise, belki de bizleri tıbbi yeniden tanımlamaya zorlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Tıp etiği, Ruhsat dışı, Onkoloji, Modern tıp, Düzenleyici otoriteler, İlaç firmaları

T Klin Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi 2003, 11:249-252

Summary

Today, off-label drug use, as in many countries, is common in Turkey as well, prominently in oncology wards. Off-label drug use, a fact which contradicts with the theoretical framework of evidence-based contemporary medicine, causes some ethical dilemmas which can be approached from many angles from the production of the mentioned drugs to their application to treatment processes. Indeed, to examine closely what these dilemmas are and to debate on probable solution suggestions necessitate to question how consistent the values to which contemporary medicine is bonded are with the current healthcare structure. If, as an everyday experience, off-label drug use can not be explained and solved within the paradigm of contemporary medicine, it may force us to re-define it.

Key Words: Medical ethics, Off-label, Oncology, Contemporary medicine, Regulatory authorities, Drug companies

T Klin J Med Ethics, Law and History 2003, 11:249-252

Günümüzde tıbbın sergilediği başlıca görünümünden birisi, hiç kuşkusuz bilimsel araştırmalar temelinde yükselen bilgi birikimidir. Bu birikim ve tıba egemen pozitivist yaklaşım bilginin “kanıta dayalı” bir payda üzerinde oluşturulmasını ve yayılmasını gerekli kılmaktadır. Kuramsal olarak araştırma yöntemleri, tasarımı ve yürütülmesi ile ilgili teknik ve metodolojik olarak yığınla yaklaşım geliştirilirken, acaba bu başlık altında etik açıdan görülen nedir? Sponsorsuz araştırma yapmanın klinik tıpta giderek zorlaştığı bir ortamda, yeniden 18. veya 19. yüzyıl yaklaşımına dönmekten başka çare kalmıyor gibi. Özellikle onkolojik ilaçların kullanımına ilişkin sorunların hemen ilk düşündükleri bunlar.

“Off label” kullanım belirli bir endikasyon için üretilmiş olan belirli bir ticari biçimdeki ilacın her hangi bir başka endikasyon için ve henüz tanımlanmamış farklı şekil, kombinasyon, miktar ve yollarla kullanmak anlamına gelmektedir.

Ruhsat dışı ilaç kullanımının en yaygın olduğu alanlardan birisi onkolojidir. Özellikle nadir görülen erişkin tümörleri ile çocukluk çağı tümörlerinin çoğunda tedavi sürecinde ruhsat dışı kullanıma rastlanmaktadır.

İlaçlar nasıl yeniden ruhsatlandırılabilir? Araştırmacılar, ilaç firmaları ve düzenleyici otoriteler arasındaki etkileşim ve karşılıklı işbirliği bunun için zorunlu görünmektedir.

Etik açıdan neler söyleyebiliriz?

Ruhsat dışı ilaç kullanımına etik açıdan bakıldığında; hastalar, hekimler ve genel düzenleme açısından konunun irdelenmesi mümkün görünmektedir.

a. Hastalar açısından;

Yürütülmekte olan tedavi sürecine ilişkin bir güven sorunu doğabilir. Bu durum hastaların henüz “resmi” olarak tanımlanmamış yöntemlerin üzerinde denenmekte olduğuna ilişkin kaygılarından kaynaklanabilir.

Hastanın sistematik olmayan ve riskli (ne ölçüde riskli olduğu konusunda da net bir bilgi bulunmayan) bir tedaviye maruz kalması söz konusu olabilir.

Hastanın hastalığı için gerekli görülen standartlardan yoksun bir tedavi prosedürünün parçası haline gelmesi bir başka açılım olarak görülmektedir.

Hastaların bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumlarının geri ödemelerde ilaçların ruhsatlandırılmış endikasyonları dışındakileri dikkate almaması da önemli bir başka nokta olarak karşımıza çıkmaktadır.

b. Hekimler açısından;

Hekimlerin verdikleri tedaviyi büyük ölçüde kendi deneyimlerine veya izlemekte olduğu literatüre dayanarak düzenledikleri için yeterli bilimsel dayanaktan yoksun bir şekilde mesleğin yürütülmesi önemli bir noktadır.

Tedaviye ilişkin böyle bir karar verilirken, hep az seçilmiş ya da az kullanılmış bir yol tercih edilmek zorunda kalındığı için, sonuçları öngörmede sınırlılıklar yaşanması aynı zamanda hekimin mesleki başarısını riske edecek şekilde büyük bir sorumluluk altına girmesi anlamına gelmektedir.

Hekimler, belki de tüm bunlardan dolayı, hekimlerin geri adım atmaktan çekinmeleri sonucu mesleki sorumluluklarını yerine getiremediklerinden ilişkin bir iddiaya maruz kalabilirler. Bu savın karşımıza “hastaya yetersiz tedavi / bakım uygulamak” ya da “hastalar arasında ayırım gözetmek” gibi farklı biçimlerde çıkması mümkündür.

c. Genel düzenleme açısından;

Nadir görülen kimi hastalıkların tedavileri ile ilgili yeterli bilimsel bilgidен yoksun bulunulmasının bu konu hakkında tüm tarafları gözetken bir düzenlemeye gidilmesinin önünde ciddi bir engel oluşturduğu açıktır.

Ayrıca belirli hastalıklar için hangi ilaçların ne oranda kullanıldığı tutarlı bir izleminin gerçekleştirilemiyor olması da bir başka önemli nokta gibi görünmektedir.

d. İlaç firmaları açısından;

Nadir görülen hastalıkların tedavileri için ilaç araştırması yapmak için ayrılması gereken bütçenin, bu ilaçların pazarlanmasından elde edilecek gelirin çok üzerinde olması, firmaların bu alanda araştırma ve yatırım yapmalarını engellemektedir. Bu noktada temel sorun, bu durumun ortaya çıkmasına yola açan, sağlık sektörünün “kar getirmeye” dönük bir endüstri olarak algılanmasıdır.

e. Düzenleyici otoriteler açısından;

İlaç satışı ve dağıtımını düzenlerken neye öncelik vermek konusunda bir karar vermenin güçlüğü açıktır. Yani her bir bireyin korunması ve iyileştirilmesine mi, yoksa çoğunluğun sağlığının korunması ve iyileştirilmesine mi öncelik tanınmalı. Bu durum sanırım, ülkelerin sağlık politikalarının çok uzun zamandan beri varolagelen ikilemlerinden birisi gibi görünüyor.

Uygulamada neler olmaktadır?

Bu ortamda bir onkolog ne yapar, ne yapabilir? Türkiye’de kanserli hastalarda resmi ruhsatlı endikasyonları dışında kemoterapötik ilaç kullanımı (off-label ilaç kullanımı) ile ilgili yapılan sınırlı bir çalışmanın sonuçları, kısıtlı da olsa fikir vericidir (3).

Bu değerlendirmeye alınan çalışmaların ve hastaların %90 nın retrospektif olduğu göz önüne alındığında, ülkemizde rutin tedavide resmi endikasyon dışında ilaç kullanım oranı, ortalama olarak, jenerik ilaç temelinde %44.1 ve ticari preparat temelinde ise %62.1’dir.

Onkoloji ile ilgili ilaçlarda resmi endikasyon dışında ilaç kullanım oranının zaman içinde artış gösterdiği saptanmıştır.

Ticari preparatlar ile jenerik ilaçlar arasında yaklaşık %50'ye ulaşan bir farklılık vardır ve bu durumun ruhsatlandırma sürecinde dikkate alınması gerekmektedir.

Ulusal Onkoloji Kongrelerine ağırlıklı olarak Tıbbi Onkoloji Bilim Dalları tarafından yapılan çalışmalar sunulmaktadır. Diğer bilim dalları bildirimlerini esas olarak kendi spesifik kongrelerine sunmaktadırlar. Bu nedenle, bu çalışma sonuçlarına göre resmi ruhsat endikasyonu dışında ilaç kullanım oranları açısından bilim dalları arasında karşılaştırma yapılmamıştır. Ancak yine de Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı uzmanları dışında kanser ilaçlarının kullanım oranı % 34 olduğu bulunmuştur.

Çalışmaların yapıldığı dönemler göz önüne alındığında bu çalışmaya alınmış olan 159 araştırmada kullanılan kemoterapötik ajanların %78'i kullanıldığı endikasyonlar için standart tedavi seçeneğidir.

Sosyal güvenlik kurumlarının ilaç geri ödemelerinde ölçüt olarak Sağlık Bakanlığı ruhsat endikasyonlarının dikkate alınması durumunda, kanserli hastaların yarısından fazlasının zarar göreceği /mağdur olacağı görülmektedir.

“Off - label” ilaç kullanımının yaratmakta olduğu sorunlarla ilgili, son derece sınırlı ölçüde kaynak bulunmaktadır. Bunların bir bölümü bilim üretimi ile maliyetin ilişkisini, ya da “off – label” kullanımın ilaç maliyetlerini nasıl etkilediğini ele alan çalışmalardır (1,2). Maliyetler ya da tıbbin iktisadi yönleri açısından ele almak dışında, konunun öteki yönlerini de sorgulayan hemen tek bir çalışma bulunmaktadır(4). Bu başlık altında etik ve tarihsel açıdan genel olarak günümüzde tıbbin (yüklendiği)rolleri de eleştirel olarak ele almak önemli görünmektedir. Çünkü biz şu anda tıbbin yönelimlerini - öncelikleri, kaynakları ve düzenlenişi bağlamında- anlamak istiyorsak; bugüne nasıl geldiğine ilişkin bir tarihsel perspektife de sahip olmalıyız. Bu, tıbbin günümüzde sergilemekte olduğu paradoksal durumu açıklamamıza da yardımcı olacaktır. Bütün muazzam gelişmelere rağmen, bugün tıbbin önünde sıkıntılı ve kuşku dolu bir atmosfer bulunmaktadır. 1960ların bayraktarlığını yaptığı iyimserlik havası kaybolmuştur. Sağlık harcamaları alabildiğine artarken, aynı zamanda

belli başlı Batı toplumlarında gerçek tıbbi kesintilerin belirme ihtimali de vardır . Bilimsel tıbbin gelişimi, çoğu insan için onu ulaşılamaz yapacak mıdır? Artan maliyetler ve yararlılığı azaltan karmaşıklıklar insancıl bir tıp yaklaşımını yenecek midir?

Büyük savaşlar kazanıldığından beri, günümüzde tıp, eleştirilere daha açıktır. Talidomid olayı felaketlerin olabileceğini kanıtlamıştır; iyatrojenik hastalıklar çoğalmaktadır; kanser, şizofreni, MS, Alzheimer gibi dejeneratif hastalıklar üzerinde yapılan araştırmalar yavaş ilerlemektedir ve psikiyatrinin tıbbi temelleri üzerindeki kuşku sürmektedir. Sigorta ve dava skandalları tıbbi kıskaca almış gibi görünmektedir. Zengin ülkelerde yoksullar hala kötü/ yetersiz bir tıbbi yardım alabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, uluslararası isteğin eksikliği, sıtma ve öteki tropikal hastalıkları hala başıboş bırakırken, difteri ve tüberküloz gibi, daha önce alt edildiği düşünülen hastalıkları da eski Sovyetler’ de ve öteki endüstrileşmiş ülkelerde yeniden canlandırmıştır. En azından, AIDS pandemisi hastalığın alt edildiğine ilişkin naif düşüncüyü yok etmiştir (5).

Tıbbin ciddi bir krize doğru gittiği sorgulanabilir, medyanın ve hatta tıbbin kendisinin yarattığı gerçekçi olmayan yüksek beklentiler ve ilerlemenin bedeli büyüktür. Tıp, yolunu kaybediyor gibi görünmektedir veya hedeflerinin ne olduğunu yeniden tanımlamak zorundadır. Bu sorunun 1950’lerden beri gündemde olduğu da açıktır : “Tıp nereye gitmektedir?”(6). 20. Yüzyılda tıp eskiye kıyasla daha büyük bir otorite kurma iddiasında oldu ve daha yoğun maliyetli bir hal aldı. Bir yandan gücünü geliştirdi, öte yandan da eleştirilere kendini kapadı. Ve bir yandan etkinliğini kanıtlarken, yaşanmış felaketler unutuldu ve hekimler öncelikle birer otorite figürü, erkek egemen kültürün bir aracı, devletin hizmetkârı olarak görüldüler. Bir başka açıdan tıp kendi başarısının tutsağı haline gelmişti. Son çözümlemede ağır hastalıkların çoğu yenik düşürülmüştü ve pek çok şikayet için rahatlama sağlanmıştı, hedefleri son derece açık olmak üzere kesilmişti) ve gerekliliği karmaşık bir hale gelmişti. Tıbbin amaçları neydi? (nedir?) Tıp nerede duracaktır? İnsanları sağlıklı ya-

şamlara ulaştırmanın bedeli tıbbı mı çıkarılacaktır? Veya tıp, kozmetik yeniden yapılanmalarda olduğu gibi, müşterilerinin kendi bedenlerine ilişkin her tür fantezisini karşılayan bir hizmet endüstrisi midir? Bu ortamda araştırmaların önceliklerini, kaynakların bu önceliklere göre paylaşılmasını kim ve nasıl belirleyecektir? (7) Bir yandan bilimselliği göklere çıkararak ve ona tartışmasız payeler veren bir yaklaşımımız varken, yukarıda “off-label” ilaç kullanımı konusunda kısaca özetlenen gerekçelerle, söz gelimi onkoloji alanında yeniden “sans clinique” günlerine ve hekimin deneyimi ile sağduyusuna işlerlik vermeye dönmekten başka çıkar yol bulmak oldukça zor görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Freund M. Therapy optimization studies torn between science and funding *Zeitschrift für Rheumatologie*, 61: 17-25 Suppl. 2 2002(Abst.)
2. Kocs D, Fendrick AM: Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: The rituximab experience *American Journal of Managed Care* 2003 May; 9(5): 393-400.
3. Koytak ES, Demirkazık A, Akbulut H. Türkiye’ de kanserli hastalarda resmi ruhsatlı endikasyonları dışında kemoterapötik ilaç kullanımı. Ulusal Onkoloji Kongresi, Poster bildiri, 2003.
4. Boss J (Editorial) Off label use-label off use? *Annals of Oncology* 2003; 14:1- 5.
5. Porter R. *History of Medicine*. Cambridge University Press, 1996: 6-15.
6. Horder L. Whither medicine, *British Medical Journal* i: 1949: 557-60.
7. King M. Health is a sustainable state. *The Lancet* 1990; 336: 664-7.

Geliş Tarihi: 25.12.2003

Yazışma Adresi: Dr.Berna ARDA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deontoloji AD, ANKARA