

KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARINDA SON DÜZENLEMELER

Dr. B.Faruk ERDEN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, KOCAELİ

ÖZET:

Tıbbi dergiler yeni ilaçlar, endikasyonlar, toksisite ve kontrendikasyonlarla ilgili klinik bilginin esas kaynağıdır. Bu dergilerdeki bir makale etiğe uygunluk, amaçlar, deneysel ve istatistiksel metodlar ve sonuçlar hakkında net cevaplar vermemelidir. Bu araştırma işlemleri hakkında, son yıllarda Sağlık Bakanlığı tarafından klinik ilaç araştırmaları için çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. Bu yazıda, bir klinik ilaç çalışmasında genel prensipler gözden geçirilecektir.

RECENT REGULATIONS ON CLINICAL DRUG INVESTIGATIONS

SUMMARY:

The biomedical journals are the chief sources of clinical information about new drugs, indications, toxicities and contraindications. An article in these journals should provide clear answers about ethical accordance, objectives, experimental and statistical methods, and conclusions. On that research procedures, various regulations for clinical drug investigations were done by The Ministry of Health in recent years. In this paper, we shall review the general principles in a clinical drug study.

Günümüzde bilimde başarının kıstası çalışma ürünlerinin, science citation index'lerde kayıtlı dergilerde basımı şekline dönüşmüştür. Ülkemizde TÜBİTAK bu dergilerde çıkan yayınları teşvik amacıyla, derginin kalitesine göre belli maddi ödüller vermektedir. Akademik yükseltmelerde de bu dergilerde yayın yapmak, önemli bir belirleyici olmaktadır. Fakat gün geçtikçe bu tip çalışmalar, özellikle ekonomik açıdan pahalı ve zahmetli, etik açıdan çok dikkat edilmesi gereken bir durum almaktadır. İnsandaki çalışmalar yanında, laboratuvarlarda hayvan denemeleri yapmak da giderek zorlaşmaktadır. ABD gibi gelişmiş zengin ülkelerde bile bu tarz araştırmalar daha sıkı kontrollere tabi tutulmaya başlanmış, desteklemelerde verilen emeğin ve harcanan paranın bilime ne gibi bir katkı sağladığının incelenmesi ve etik açıdan kurallara uyulup uyulmadığının tesbiti en önemli unsur olmuştur. Dolayısıyla önceki çalışmalardan elde edilen verilerin tekrarına dayanan, bilimsel olarak yeni bir sonuç vermeyecek araştırmalar planlamak, etik kuralları gözardı ederek bilimsel çalışma yapmak imkansız bir hal almıştır.

Ülkemizde de klinikte insan deneklerde çalışma yapanların uyması gereken başlıca kurallar iki yönetmelik ve bir genelgeyle Sağlık Bakanlığı tarafından tarif edilmeye çalışılmıştır. Resmî Gazetede 29 Ocak 1993 tarihinde yayımlanan (1) İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve 27 Mayıs 1994 tarihinde yayımlanan (2) Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoç-

değerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik klinik araştırmaları düzenleyen esasları belirlemiştir. Daha sonra Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından 29 Aralık 1995 gün ve 51748 sayılı Genelge ile, söz konusu yönetmeliklerle belirlenen esasların ayrıntılarını açıklayan İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (GCP, Good Clinical Practice) ve İyi Laboratuvar Uygulama Kılavuzu adları altında düzenlemeler yayımlanmıştır. Böylece insanda yapılan tıbbi araştırmalarda bazı kurallara uyulması zorunlu hale getirilmeye çalışılmıştır. Araştırmaların, uluslararası bilimsel ve etik standartlara uygunluğunu sağlamak için yapılan bu düzenlemeler, bürokratik birçok uygulama zorunluluğu getirmiş gibi görünse dahi bilimsel ve etik açıdan araştırmaların güvenilirliğini, harcanacak zaman, emek ve kaynakların bir kez daha gözden geçirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Türkiye Cumhuriyeti Anayasasının 17. maddesi, "Herkes, yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir. Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz." hükmünü getirmiştir. 1987 yılında yürürlüğe giren, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun 3/k maddesi ise, özel mevzuatına göre Sağlık Bakanlığından izin veya ruhsat alınmamış ilaç ve terkiplerin üretimi, ithali, satışı ile, ruhsat veya izin alınmış dahi olsa, ilaç ve terkiplerin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık

Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımını yasaklamıştır. Ayrıca son düzenlemelerde belirtildiği gibi, Türkiye’de tüm klinik araştırma projelerinin yerel etik kurullara bildirilmesi ve onay alınması şartı getirilmiştir.

İnsanda klinik denemelerin amacı ilaç adayının öngörülen tıbbi kullanım yerinde etkinliğini kanıtlamak, istenmeyen etkilerini belirlemek ve piyasada satılan standart bir ilaca (pozitif kontrol) göre yarar/zarar oranını kıyaslamaktır. Klinik ilaç denemeleri 4 dönemde yapılır. Tüm araştırmalar gönüllülerin güvenliğini sağlamaya ve araştırmacının sağlıklı şekilde takibine elverişli donanım, personel ve laboratuvar olanaklarına sahip, tam teşekküllü eğitim hastanelerinde yürütülmesi beklenir.

Klinik Deneme Dönemleri

I. Dönem (Faz I) Denemeleri: İlaç adayı maddenin insana ilk kez uygulanması söz konusudur. Genellikle hastalık belirtisi olmayan, sağlıklı az sayıdaki (10-15) gönüllü üzerinde gerçekleştirilir. Amaç; insanda güvenli kullanılabilecek en yüksek dozu saptamak, farmakokinetik özelliklerini tanımlamak ve istenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmaktır. Denemeler genellikle özel araştırma merkezlerinde ve klinik farmakologların denetiminde yapılır. Gönüllüler çoğu zaman firmaların kendi personeli, tıp öğrencileri veya hastane personeli arasından seçilir. Denemelerde en önemli sorun insana verilecek ilk dozun saptanmasıdır. Gönüllü ve ilgili personel tüm ayrıntısıyla ilaç adayı maddeyi tanır (3).

Bazı ilaçlar bu dönemde hasta gönüllülere uygulanmak zorundadır; a) Antiromatizmal ilaçlar gibi normal kimsede cevap alınması ve doz saptanması mümkün olmayan ilaçlar b) Kanser tedavisinde kullanılacak ilaçlar gibi toksisite riski çok fazla olan ilaçlar. Bu dönem denemelerinde, çeşitli organların fonksiyonlarıyla ilgili klinik biyokimyasal analizler detaylı olarak yapılması uygun görülmektedir.

II. Dönem (Faz II) Denemeleri: I. Dönemde saptanmış dozla ilgili verilere göre kısıtlı sayıda gönüllü hastada (10-15) ilacın terapötik veya profilaktik etkinliğini incelemek amacıyla yapılır. İlacın optimum dozu ve doz intervalı saptanır. Dozun etkinliğini değerlendirmek için plasebo ve/veya piyasada satılan standart bir ilaçla karşılaştırma yapılır. Genellikle tek-kör metodu uygulanır. Özel klinik merkezlerde yapılır. Hastaların seçimi ve ölçümü yapılacak parametrelerin iyi belirlenmiş olması

çok önemlidir. Veriler uzmanlar tarafından devamlı olarak gözden geçirilir.

III. Dönem (Faz III) Denemeleri: Çok sayıda gönüllü hasta üzerinde (binlerce) yapılır. Aday ilacın, diğer piyasadaki standart ilaçlara nazaran etkinliğinin ve yarar/zarar oranının ispatlanmasına yönelik çalışmalardır. Genellikle aynı protokole göre ve aynı zaman diliminde birçok farklı merkezde birden yapılarak (mültisentrik) zamandan kazanmaya çalışılır. Genellikle çift kör (double-blind) ve çapraz (cross-over) teknik uygulanır. Bu dönem planlanmasi güç ve fazla sayıda veri ve analizler sebebiyle en pahalıya malolan dönemdir. Genellikle klinikteki uzmanlar tarafından yürütülür. Bu dönem sonunda değerlendirmeler uygunsu ilaç adayı madde için ilgili makamlara ruhsat başvurusu yapılır. Faz III, faz IIIa ve faz IIIb şeklinde iki alt döneme ayrılabilir (4). Faz IIIa, ilacın ruhsat başvurusu yapıluncaya kadar geçen III.dönemi, faz IIIb ise bu başvurudan pazarlanmaya başladığı tarihe kadarki sürede devam eden III. dönem çalışmaları içerir. Pazarlanma anından itibaren faz IV çalışmalar başlar.

IV. Dönem (Faz IV) Denemeleri: İlaç farmasötik müstahzar olarak ruhsat aldıktan sonra piyasada satılmaya başlar. Normal koşullarda, yeni ilacın kabul edilen endikasyonlar üzerinde emniyet ve yan tesirler açısından izlenmesidir. Bazı ülkelerde ilaca ruhsat verilirken yeterli bir şekilde hazırlanmış bir IV. dönem projesinin sunulması şart koşular. Amaç yararlılık ve güvenilirliği daha da yerleştirmektir. Bu dönemde pazarlama sonrası denetim (post-marketing surveillance) çalışmaları, yeni endikasyon çalışmaları ve ilacın yeni veriliş yollarının ve yöntemlerinin değerlendirilmesi çalışmaları yapılır. Özellikle pediatrik ve geriatric endikasyonlarda ilaçların kullanımı ilk ruhsat alınırken kısıtlı tutulmaktadır. Bu dönem çalışmalarında üzerinde daha önce çalışılmamış gruplarda ilaç denenebilir. Faz IV çalışmalarında diğer ilaçlarla kombinasyon çalışmaları da yapılabilir (4). Böylece ülkemizde en sık yapılabilecek çalışmalar bu dönemde yapılan denemeler olabilir. Nitekim 1993'teki yönetmeliğin yürürlüğe girmesinden, günümüze dek Sağlık Bakanlığına 111 adet faz IV ve 2 adet faz III çalışması başvurusunda bulunulmuş, bunlardan 4 adedi başlangıçta red edilmiş, 2 adedi ise çalışma başladıktan sonra çeşitli nedenlerle çalışmalar durdurulmuştur (5).

Uygulama (Good Clinical Practice, GCP)

İnsanlarda yapılması planlanan klinik araştırmalar GCP adı verilen bir grup standartlaşmış kurallara uygun yapılmak zorundadır. GCP kuralları özellikle gönüllülerin haklarına saygı, işlemlerde kalite, güvenilirlik ve bilimsel yanıtılmaları önleyici bir dizi önerilerden oluşur. Başlıca düzenlediği konular (6):

1. Klinik çalışma protokolünün kapsamı,
2. Aydınlatılmış onam (Informed Consent) formunun kapsamı,
3. Veri ve kaynakların geçerlilik koşulları,
4. Yan tesir bildirimleri,
5. Standart işlem yöntemleri (Standart Operating Procedures, SOP),
6. Olgu rapor formu (Case Report Form, CRF) saklanması
7. Deney raporu içeriğidir.

Bir klinik farmakolojik çalışmada rol alan üç farklı kurum olan; firma (sponsor), araştırmacı (investigator) ve izleyici (monitor) GCP kurallarına uymakla yükümlüdür. GCP kurallarına uygun olmayan çalışmalar bilim dünyasında herhangi bir değer ifade etmemektedir.

Klinikte İlaç Deneme Şekilleri

İnsanlar üzerinde yapılacak denemeler kabaca dört alt gruba ayrılabilir (1):

- a) Ruhsatlandırılmamış ilaç adayı maddelerle yapılan çalışmalar (Dönem I,II ve III)
- b) Türkiye'de ruhsatlı olmayan, fakat diş ülkelerde ruhsatlı ilaçlarla yapılan çalışmalar (Dönem III kabul edilir)
- c) Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlı ilaçlarla yapılan; yeni indikasyon çalışmaları, daha önce çalışılmamış bir hasta grubu çalışmaları ve öngörülenin üzerine çıkan yüksek doz çalışmaları
- d) Türkiye'de ruhsatlı ilaçların biyoyararlanım ve biyoeğerlik incelemeleri.

Bu araştırmalardan ilk üç gruptaki denemeler Sağlık Bakanlığına, yerel etik kurul tarafından bildirilir. Son grup çalışmalar sadece yerel etik kurul tarafından değerlendirilir ve karara bağlanır. Daha az bürokratik işlem ve maliyet sebebiyle ve gönüllüler için fazla risk yaratmadığından dolayı bu tip araştırmalar Türkiye'de rahatlıkla yapılabilir. Elde edilen sonuçlar eşdeğer (muadil) ilaçlar arasındaki fiyat

farklılıklarının izahında, özellikle ilaç firmaları tarafından sıklıkla kullanılmaktadır.

Denemelerin Ahlaki ve Hukuki Yönleri:

İnsanlarda yeni bir kimyasal maddeyi denemenin az ya da çok mutlaka kaçınılmaz riski olacaktır. Genellikle birçok ülkede, insanlar üzerinde yeni ilaçların denemesi sıkı etik kurallara ve yasal hükümlere bağlanmıştır. Bu tip denemelere başlayabilmek için, ilgili makamlardan resmi izinler alınması zorunludur. İlaç adayı madde ile ilgili ayrıntılı projenin incelenip onaylanması şarttır. Denemelerin yapılacağı kurumda olayı baştan sona izleyecek özel etik kurullar olmalıdır. II. Dünya savaşından sonra Nuremberg Mahkemesi tarafından 1947'de yayınlanan belgede önerilen hususlar şunlardı (7):

1. Gönüllünün istemli olarak yazılı rızasının alınması şarttır.
2. Deney toplum yararı için iyi sonuçlar verecek, diğer yöntemlerle ya da araştırma araçlarıyla sağlanamayacak özellikte olmalıdır.
3. Kullanılan gönüllü sayısı en azda tutulmalıdır.
4. Her türlü gereksiz fiziksel ve zihinsel yaralanmadan kaçınılacak şekilde yürütülmelidir.
5. Deney önceki bilgi ve belgelere göre tasarlanmalıdır.
6. Ölüm ya da sakatlık meydana geleceğine inanılan bir neden gözlendiğinde deneme durdurulmalıdır.

Bu belgeden sonra, Dünya Tıp Derneği (World Medical Association) tarafından 1964'teki Helsinki Bildirgesi (Helsinki Deklarasyonu) kabul edilmiştir. Deklarasyon, araştırma ile hekimlik mesleğinin gereklerinin nerede birleştiğini somut olarak belirtmektedir. Türkiye'de insanlar üzerinde yapılacak denemelerde İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe, Helsinki Deklarasyonu'nun son şekline ve Tıbbi Deontoloji Nizamnamesine tamamen uyulması şarttır. Gönüllülere çalışmanın amacı, yöntemi, denemeye konu olan ilaçlar ve olası yan tesirleri ayrıntılı olarak sunulup "Aydınlatılmış Onam Belgesi" (Informed Consent) alınmalıdır. Etik kurul ve kurulların onayı alınmadan bu tür çalışmaların başlatılması beklenemez.

Aydınlatılmış Onam (Informed Consent)

Kapsamı: Gönüllülerin bilgilendirilmesi için hazırlanacak metinde aşağdaki bilgiler yer almalıdır (1):

1. Araştırmanın adı
2. Araştırmanın amacı
3. Gönüllünün araştırmaya katılacağı süre
4. İzlenecek işlemler
5. Her uygulamanın izahı
6. Gönüllünün karşılaşabileceği riskler
7. Araştırmadan beklenen yarar
8. Uygun alternatif girişimler ya da tedavilerin bildirilmesi
9. Muhtemel bir zarar görmede yapılacak işlem ve başvurulacak kişi ve kurumlar
10. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığının beyanı
11. İsteddiği zaman çalışmadan ayrılabilceği
12. Gönüllünün rızasına bakılmaksızın, araştırmacının gönüllüyü çalışmadan çıkarabileceği
13. Çalışmadaki yaklaşık gönüllü sayısı
14. Çalışmanın gizliliği ve kontrolü
15. "Bana tüm gerekli açıklamalar yazılı ve sözlü olarak yapıldı. Bu koşullarla sözkonusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum" ibaresi.

- Gönüllünün Adı, İmzası, Adresi, Tel ve Tarih
- Velayet veya vesayet altında bulunanlar için Veli veya Vasisin Adı, İmzası, Adresi, Tel ve Tarih
- Açıklamaları yapan araştırmacının Adı, İmzası ve Tarih
- Bu işlemi izleyen Tanığın Adı, İmzası Görevi ve Tarih

Klinik Çalışma Protokolü Hazırlanması

Bir klinik çalışmada en önemli belge protokoldür. İyi düzenlenmiş bir klinik farmakolojik çalışma protokolü öncelikle GCP kurallarına uygun olmalıdır. GCP kurallarına uygun hazırlanmış bir klinik çalışma protokolü sonuçta şu sorulara açık yanıtlar verebilmelidir (8):

- a) Etik açıdan kurallara uyulmuş mu ? Aydınlatılmış onam alma işlemi kurallara uygun mu?
- b) Çalışmanın amacı net olarak belirlenmiş mi?
- c) Bu amaca kullanılan metod uygun mu? Duyarlılık ve güvenilirlik yeterli mi?
- d) Gönüllüler nasıl seçilmiş, sayı yeterli mi? Örnek toplumu yansıtıyor mu? Çalışmayı tamamlamadan ayrılan gönüllülerle ilgili açıklamalar doyurucu mu?

- e) Plasebo ve/veya pozitif kontrollü çalışılmış mı? Gruplar nasıl ayrılmış?
- f) Deneme sırasında gönüllüler başka ilaç alıyor mu? Bu nasıl tesbit edilmiş?
- g) Veriler ve sonuçlar birbiriyle uyumlu mu? İstatistik testler uygun kullanılmış mı?
- h) İlaç anlamlı fiyat, etkiye ve emniyet farkına sahip mi?

Bu sorulara açıkca yanıt bulunamayan klinik çalışma raporuna şüpheli bakılabilir.

Türk Ceza Kanununun 44. maddesine göre kanunu bilmemek mazeret değildir. Yapılan bu son düzenlemelere uymak herkesin görevidir. Yapılan tüm bu düzenlemelerin amacı, zaten yetersiz olan kaynakları mükerrer çalışmalar yaparak harcamamak ve araştırmalarda daha iyi disiplinize olmaktan ibarettir. Yoksa, zaten güç koşullar altında bilimle uğraşmaya çalışan bilim adamlarına yeni zorluklar çıkarmak, ek bürokratik işlemler yaratmak olmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. *İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete 21480 - 29 Ocak 1993*
2. *Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete 21942 - 27 Mayıs 1994*
3. *Erden BF: Gönüllüler Üzerinde İlaç Araştırmaları "Klinik Farmakoloji" Kocaeli Üniversitesi Basımevi - Yayın No-3, 1996.*
4. *Kayaalp SO Klinik Farmakolojinin Esasları ve İnsandaki İlaç Araştırmaları İle İlgili Resmi Düzenlemeler, Feryal Matbaacılık - Ankara, 1996*
5. *Akalin E, Akalin K, Kayaalp SO, Freie P: Panel: Avrupa Birliği ve Türkiye'de GCP-GLP. XIII. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Tekirova-ANTALYA, 4-8 Kasım 1996.*
6. *Guarino RA New Drug Approval Process. Marcel Dekker Inc., New York- Basel- Hong Kong, 1993*
7. *DiPalma JR Clinical Pharmacology. Basic Pharmacology in Medicine (3. Baskı). DiPalma JR, Di Gregorio GJ (Editörler). Mc Graw - Hill International Edition, 1990*
8. *Riegelman RK Studying a study and testing a test: How to Read the Medical Literature. Little, Brown, 1981*