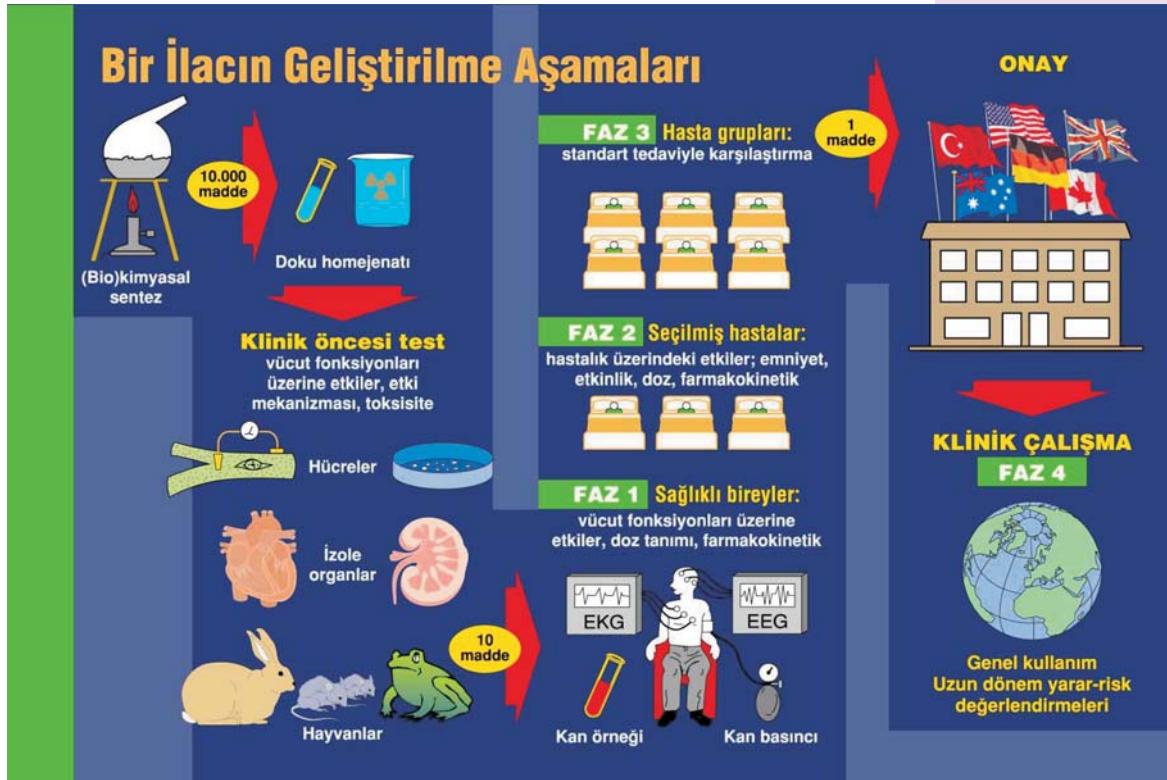


KLİNİK ARAŞTIRMALARDA UYULMASI GEREKEN KURALLAR

İyi Klinik Uygulamalar (İKU) en fazla yeni bir tedavi ya da tanı yöntemi geliştirmek amacıyla olan kurumu ya da kişileri, dolayısıyla faz I, II, III çalışmaları yürüten araştırmacıları bağlamakla birlikte, giderek diğer tıbbi uygulama alanlarında da ağırlık kazanmaktadır. İlk bakışta boşuna külfet ve masraf getiren, bilimsel yönü olmayan, akademisyenin ve klinisyenin vaktini harcamayacağı bürokratik bir uygulama olarak görünse de; öncelikle hasta haklarının korunmasını ve giderek yapılan çalışmaların kalitesini, güvenliğini ve evrenselliğini güvence altına aldığından, İKU dikkate alınması gereken bir uygulamadır.

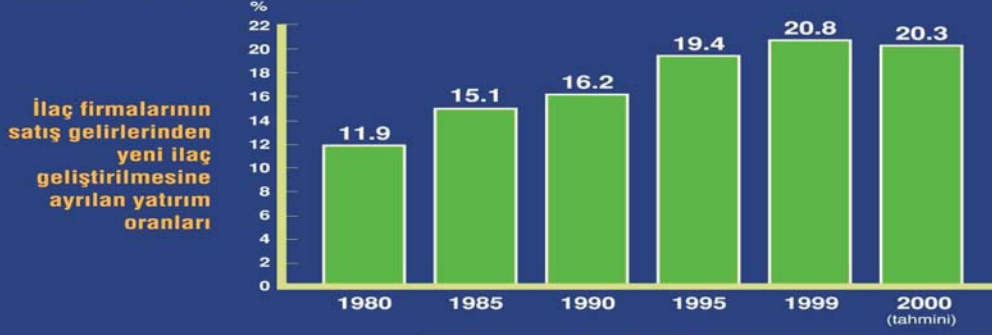
İlaç, tıpta kullanılan ve biyolojik etkinliği olan saf bir kimyasal maddedir. Ancak tıpta saf biyoaktif maddeler oldukları gibi kullanılamazlar. Biyoaktif madde, etkin olmayan belirli yardımcı maddelerle (eksipiyenlerle) karıştırılarak insana kolayca uygulanabilen formlarda sunulur. Bu formülasyonlar farmasötik şekil, farmasötik

müstahzar olarak adlandırılır. Galen'den bu yana insanlığın hastalıklara karşı bir takım bitkisel ilaçlar geliştirdiği bilinmektedir. Ancak 19. yüzyılın sonuna kadar hekimlerin elinde digitalis ve kinin gibi hastalığa spesifik birkaç ilaçtan daha fazlası yoktu. Yirminci yüzyılın ilk yarısında Almanya, İngiltere,



Yeni Bir İlaç Geliştirmek Yüksek Maliyetler Gerektirir

Sadece kardiyovasküler alanda araştırma ve geliştirme için 2000 yılında 3.5 milyar \$ harcanması beklenmektedir.



İsviçre ve Amerika'da gelişen ilaç endüstrisinin de katkısıyla araştırma ve geliştirmeye önem verilerek bugünkü anlamda terapötik bileşikler sentezlenmeye başlamıştır. Önce aspirin, sonra penisilin, ardından streptomisin, kloramfenikol, tetrasiklin ve daha birçokları, bugünkü ilaç endüstrisinin kilometre taşları olarak tıbbin hizmetine sunulmuştur.

Sentez yolu ile veya doğal kaynaklardan elde edilen yeni ilaç aday moleküller piyasaya çıkmadan önce bir çok aşamadan geçmek zorundadır. Böylece yaklaşık olarak her 10.000 molekülden ancak biri ilaç olarak piyasaya çıkabilmektedir.

Burada bu aşamalardan insan üzerinde uygulananlar, yani klinik denemeler ve bunlar sırasında uyulması gereken kurallar incelenecektir.

Klinik Deneme

Avrupa topluluğu "Good Clinical Practice" (GCP) yönergesine göre klinik deneme; hasta ya da sağlıklı gönüllü insan deneklerde yapılan, araştırılan tıbbi ürünün etkilerini keşfetmek ya da sağlamlamak ve/veya onun yol açacağı istenmeyen tepkileri tanımak ve/veya emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını anlamak amacı ile yapılan her tür sistematik çalışma olarak tanımlanır.

Klinik Deneme Fazları Nelerdir?

İlaç geliştirme süresince yapılan klinik denemeler dört faza ayrılmaktadır.

Faz I

Bu dönemde ilacın insana ilk olarak uygulanması söz konusudur. Uygulamayı yapacak hekimin elinde, deney hayvanları üzerinde in-vivo ve in-vitro yapılmış incelemelerin sonuçları bulunur. Bu dönemin amacı insanın ilaca karşı dayanıcını saptamak, üst sınırını belirlemek, ilacın farmakokinetik özelliklerini saptamak, etki süresi ve doz aralığını belirlemek, ilacın istenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmaktır. Denekler çoğunlukla sağlam gönüllülerdir. Faz I klinik deneme örnekleri şu şekilde verilebilir:

Tekil ve çoğul doz dayanırlık çalışmaları

ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion)

Doz-farmakokinetik ilişkisi

Birey içi ve bireyler arası değişkenlik

Çoğul doz farmakokinetiği

Mutlak ve görel biyoyararlanım

Drog - drog etkileşimi

Yiyecek etkileşimi

Yaşlılar

Faz II

Kısıtlı sayıdaki hastada ilacın belirli miktarlarının terapötik veya profilaktik değerinin olup olmadığı, güvenliliği, optimum dozu ve doz aralığı saptanır. Plasebo veya standart bir ilaçla karşılaştırılır. İlaç hastaya vermeden önce yoğun şekilde farmasötik incelemeler yapılması ve ilacın uygun bir dozaj şekline sokulması gerekir.

Faz III

Daha geniş hasta grubunda yapılır. İlacın terapötik etkinliğinin, yan tesirlerinin ve yarar/zarar oranının saptanmasına, bu açılardan diğer ilaçlarla kıyaslanmasına yöneliktir. Aynı protokole göre ve aynı zamanda birçok hastanede veya tıp merkezinde birden yapılır. İlacın etkinliği plasebonun veya standart bir ilacın etkinliği ile kıyaslanabilir. Gönüllülerin karşılaştırma gruplarına yerleştirilmesi rastgele (randomize) yapılır. Klinik sonuçların değerlendirilmesinde yanlılığı (bias) ortadan kaldırmak için çift kör ve diğer körleme yöntemleri kullanılır. Burada veriler hem kontrollü hem de kontrolsüz çalışmalardan gelir. Pivot çalışma denen öncül çalışma da yine kontrollü olmalıdır.

Faz IV

İlaçların yan tesirleri, özellikle seyrek görülen ve daha önce ilaç uygulanan

hastalarda ortaya çıkma olasılığı düşük olan yan tesirleri bakımından izlenmesine ve bu yan tesirler açısından risk gruplarını saptamaya yönelik çalışmalar postmarketing çalışmalarıdır. Belli bir ilaç aynı alandaki diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırılır. Bu çalışmalar, ilaç ruhsat aldıktan ve piyasaya çıktıktan sonra yapılır. Daha önceki fazlara göre denetim daha azdır. Maliyet/yarar, maliyet/etkinlik karşılaştırma verileri de edinilmelidir.

İyi Klinik Uygulamalar (İKU) (Good Clinical Practice - GCP)

İKU kısaca: “ *Klinik denemelerin yüksek bilimsel etik standartlara uymasını, izlenmesini (monitorization) ve kaydedilmesini (documentation), sağlamlanabilir olmasını (verification) belli standartlar içinde sağlamak üzere oluşturulmuş kurallar bütünü*” olarak tanımlanabilir.

İKU hangi tip çalışmaları kapsar ve hangi kurumlar ile ilişkilidir?

Avrupa Topluluğu yönergesine göre İKU birincil olarak ilaç endüstrisine yöneliktir. Ancak klinik ürünlerin ruhsat ve diğer düzenlemeler için başvurularında kullanılacak klinik verilerin üretiminde rol alan tüm kurumları hedef alır. Bu ilkeler tıbbi ürünlerle yapılan klinik araştırmaların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları da dahil olmak üzere her dört faz için de geçerlidir ve daha geniş olarak insan deneklerde deneysel araştırma üstlenen herkese uygulanabilir.

İKU'nun amacı nedir?

- ▶ İlaç araştırmalarında gönüllülerin haklarının, onurlarının ve mahremiyetlerinin korunması
- ▶ Araştırmanın verimli, güvenilir, doğru ve uluslararası standartlara uygun nitelikte olmasının sağlanması

İKU'nun tarihsel gelişim basamakları

1964	: Helsinki Deklarasyonu (Deneklerin korunması, Bilgilendirilmiş olur)
1980	: ABD'de FDA-GCP yönetmeliğinin kabulü
1986	: İngiltere'de GCP kılavuzunun oluşturulması
1986-90	: Diğer Avrupa ülkelerince GCP kılavuzlarının oluşturulması
1990	: Avrupa Topluluğu GCP kılavuzunun oluşturulması
1992	: Avrupa Topluluğu'nca GCP kılavuzunun yasallaşması
1993	: Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nca "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" in yayınlanması
1995	: Türkiye'de GCP (İKU) kılavuzunun yayınlanması
1996	: ICH: International Conference on Harmonization
1997	: ICH kararlarının Avrupa ve ABD'de yürürlüğe girmesi

Uzun, İnce Bir Yol...

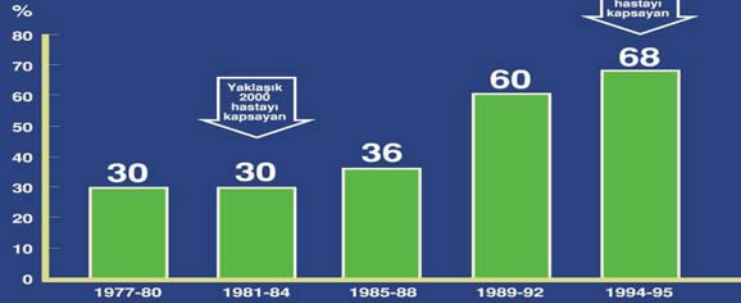
Avrupa'da ruhsat başvurusu yapılan bir ilaç için hazırlanan dosyalar; **1.850.000** sayfalık **4100** ciltten oluşuyor.

Bunlar üstüste konulunca **230 metre**, yan yana dizilince de **550 km** uzunluğa erişiyor.



Yeni Bir İlacın Geliştirilmesinde Klinik Deneyim Önemlidir

Her bir yeni ilaç için yapılan ortalama klinik çalışma sayısı



Pharmaceutical Industry Profile 2000; <http://www.phrma.org/publications>

İKU'nun temel ilkeleri nelerdir?

- ▶ İlaç araştırması Helsinki Deklarasyonu'na uygun olmalı ve adalet, insana saygı, zarar vermeme ilkelerini göz önüne almalıdır
- ▶ Araştırma ancak beklenen riskler, beklenen yararlardan az ise yapılmalıdır
- ▶ Gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliği korunmalıdır
- ▶ Araştırma bilimsel kurallara uygun olmalı ve açık bir protokolü bulunmalıdır
- ▶ Araştırma etik kurullar tarafından onaylanmalıdır
- ▶ Her gönüllüden "Bilgilendirilmiş Olur" alınmalıdır

- ▶ Araştırmaya ait bilgiler uygun şekilde işlenmeli ve saklanmalıdır
- ▶ Gönüllülerin kimliği gizli olmalıdır

İKU'nun kapsamı (İKU'yu kimler uygular?)

- Destekleyici (*Sponsor*)
- Araştırmacı (*Investigator*)
- İzleyici (*Monitor*)
- Etik Kurul (*Ethics Committee*)
- Denek (*Subject*)
- Düzenleyici Otorite (*Regulatory Authority*)

Yağz Üresin, Doç. Dr.
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji ABD

KAYNAKLAR

WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964) ve 2000 yılına kadar bu bildirdede yapılan yeni düzenlemeler (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 ve 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000).

Department of Health and Human Services Food and Drug Administration International Conference on Harmonisation; Good Clinical Practice; Consolidated Guideline May 9, 1997

Klinik Farmakolojinin Esasları, S. Oğuz Kayaalp, 1996

The World Pharmaceutical Industry, James Taggart

Sonuç

Uluslararası klinik çalışmalarda İKU uygulamasında karşılaşılan sorunlar ve olumlu yönler şunlardır:

■ Sorunlar

1. Hasta bilgilerinin gizliliği
2. Tek bir çalışmadan sorumlu belirli personelin ayrılamaması
3. Hastane personelinin sık sık değişmesi
4. Oluşan ek yük için personelin ek ücret almaması
5. Çok merkezli çalışmalarda değişik etik kurulların çelişen talepleri
6. GCP önergelerinin hâlâ yalnızca bir tavsiye olarak algılanması
7. Denemelerin denetlenmesinin istisnai bir durum olarak görülmesi
8. Hastalarla yapılan klinik çalışmaların (denemelerin) kamuoyu ve kitle iletişim araçları önündeki kötü ünü
9. Araştırmacıların denetlenmekten hoşlanmaması

■ Olumlu sonuçlar

1. SOP'ların işlemleri şeffaflaştırması
2. Yapılan toplam çalışma sayısında azalma
3. Çalışma protokolü, monitörize etme/veri verifikasyonu, istatistiksel değerlendirme, nihai doküman ve arşivlemede belirgin kalite artışı
4. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmaların tek bir uluslararası ruhsat dosyasına konabilmesi