



# İnsani Amaçlı İlacı Erken Erişim (*Compassionate Use*)

**Prof. Dr. Murat Akova,**  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

İngilizce bir terim olan “*compassionate*” ın Türkçe karşılığı “sevecen, müşfik, merhametli” tanımlarıyla sözlükte yerini almaktadır. Klinik araştırmalar açısından “*compassionate use*” tanımı, yaşamı tehdit eden veya kronik ve/veya ciddi kalıcı bir sakatlığa yol açan hastalığı olan ve bu hastalığın tedavisinin ruhsatlı ilaçlarla tedavisi olanaksızken, henüz ruhsatlanmamış yeni ilaçlarla yapılan klinik çalışmalara girmesi çeşitli nedenlerle mümkün olmayan hastaların henüz deneme aşamasındaki ruhsatsız ilaçlara erişimini sağlamak anlamında kullanılmaktadır. Bu amaçla Avrupa Birliği (AB),

Kuzey Amerika ve Avustralya’da çeşitli isimler altında uygulanan programlar mevcuttur. Ülkemizde ise benzeri bir program 2005 yılından bu yana “İnsani Amaçlı İlacı Erken Erişim Programı” adı altında uygulanmaktadır. Bu tür programlar, yukarıdaki tanımın felsefesine uygun olarak en çok kanser, HIV enfeksiyonu veya çeşitli romatolojik/kollajen doku hastalığı olan hastalara uygulanmaktadır. Bu yazıda esas olarak ülkemizdeki programın ayrıntıları irdelenecek, programın yürürlükte olduğu ABD ve AB ülkelerindeki uygulamalarından da kısaca söz edilecektir.

**Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (American Food and Drug Administration-FDA) Açısından “Compassionate Use”:** Bu terim esas olarak Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır. FDA belgelerinde yer almaz. Bunun yerine FDA “*Treatment/emergency IND-investigational new drug-*” ifadelerini kullanmaktadır. Bu ifadenin Türkçe karşılığı “ruhsatlanmamış yeni ilacın tedavi amaçlı veya acil durumlarda kullanımı” olarak çevrilebilir. “Compassionate use” terimi ABD’de daha çok ilaç firmalarının, hastaların deneysel ve henüz FDA tarafından onaylanmamış ilaçlara erişimini sağlamak için kullandıkları gönüllü programları tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. FDA bu programları 1987 yılından bu yana devam ettirmektedir. Bu konuya ilişkin yeni öneriler 2006 yılında gündeme getirilmiştir. ABD’de kullanılmakta olan belli başlı iki tür “compassionate use” programı vardır:

- 1) **Genişletilmiş erişim programı “expanded access program”:** Bu programlar, klinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiş ancak henüz FDA tarafından onaylanmamış ilaçlara erişimin sağlanmasını amaçlarlar. Bu haliyle, katılma koşulları “gevşek” klinik çalışmaları andırırlar. Dolayısıyla bu program benzer hastalığa sahip bir grup hastada uygulanabilir niteliktedir. Örnek vermek gerekirse; Gefitinib (Iressa®) isimli ilaç FDA tarafından onaylanmadan önce yaklaşık 23.000 ABD’li kanser hastasında kullanılmıştır.
- 2) **Tek hasta uygulaması:** Bu program yukarıda tanımlanan uygulamanın sadece bir hasta için geçerli olan biçimidir. Uygulanacak ilaç hasta bazında tek tek FDA tarafından değerlendirildikten sonra ilacın kullanımına izin verilmektedir. Bizim ülkemizde, FDA’nın bu uygulamasına benzerlik gösteren program aşağıda ayrıntıları verildiği şekilde geçerlidir.

Tüm genişletilmiş erişim programlarının bazı ortak özellikleri mevcuttur. Bunların başında bu programların “açık etiketli” oluşları gelir. Dolayısıyla hasta ve hekim kullanılan ilacı bilmekte ve programda bir karşılaştırma ilacı bulunmamaktadır. Çoğu durumda hastalara aynı dozajda ilaç uygulanması söz konusudur. Ancak bazı durumlarda farklı hasta gruplarında farklı dozaj uygulanabilmektedir. Programda kullanılacak ilaçların in vitro veya

klinik çalışmalarda belli ölçüde etkinlik göstermiş olmaları ön şarttır.

Yukarıda tanımlanan FDA programlarının birincil amacı başka biçimde tedavi edilemeyecek hastaların yeni geliştirilmekte olan ilaçlara erişimini sağlamak, ikincil amacı ise ilaç hakkında bilgi toplamaktır. Bu bilgi özellikle ilacın güvenliliğine ilişkin bilgileri kapsamaktadır.

Bu genel başlıklar altında FDA farklı uygulamalar yapmaktadır. Bu uygulamalardan en sık kullanılan 5 tanesi aşağıda verilmiştir:

- a) **Açık etiketli protokol “Open label protocol”:** En sık kullanılan yöntemdir. Genellikle çok sayıda hastanın kullanımına olanak sağlayacak bir protokolün üretici tarafından hazırlanması istenir. FDA bu uygulamada tek tek hasta için müracaatı tercih etmemektedir. Örneğin 3TC (lamuvidin) isimli antiretroviral ilaç, ruhsatlanma öncesi böyle bir protokol çerçevesinde 1.400 araştırmacı tarafından 32.000 HIV enfeksiyonlu hastada kullanılmıştır. Bu programın önemli sorunlarından bir tanesi sponsor üreticinin FDA’nın nihai onayı öncesi bu kadar büyük miktarlarda ilacı temin etmek istememesi olasılığıdır.
- b) **Tedavi amaçlı yeni ilaç erişimi “Treatment IND”:** Bitirilmiş veya bitmek üzere olan faz III çalışmalar sonrası hastaların ilaç ruhsat alana dek ilacın yararlı etkisinden yararlanmasını sağlayan bir programdır. Bu programın protokolünde kullanım amacı, hasta kabul kriterleri, ilacın dozaj ve verilme yolu, ilaca ait güvenlik raporları ve araştırmacı broşürünün bulunması istenir. Program için yerel etik kurul onayı ve hastalardan bilgilendirilmiş onam alınması gereklidir.
- c) **C Grubu ilaçlar:** Bu ilaçlar sadece kanser tedavisinde kullanılan ve Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute-NCI) tarafından sağlanan ilaçlardır. Lokal etik kurul onayı gerekmeyebilir. Hastalardan programa katılabilmeleri için FDA tarafından hazırlanmış bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları istenir.
- d) **Acil deneysel yeni ilaç erişimi “E-IND”:** Bu mekanizmada bir hekim doğrudan FDA ve/veya üretici firmayı arayarak bir hasta

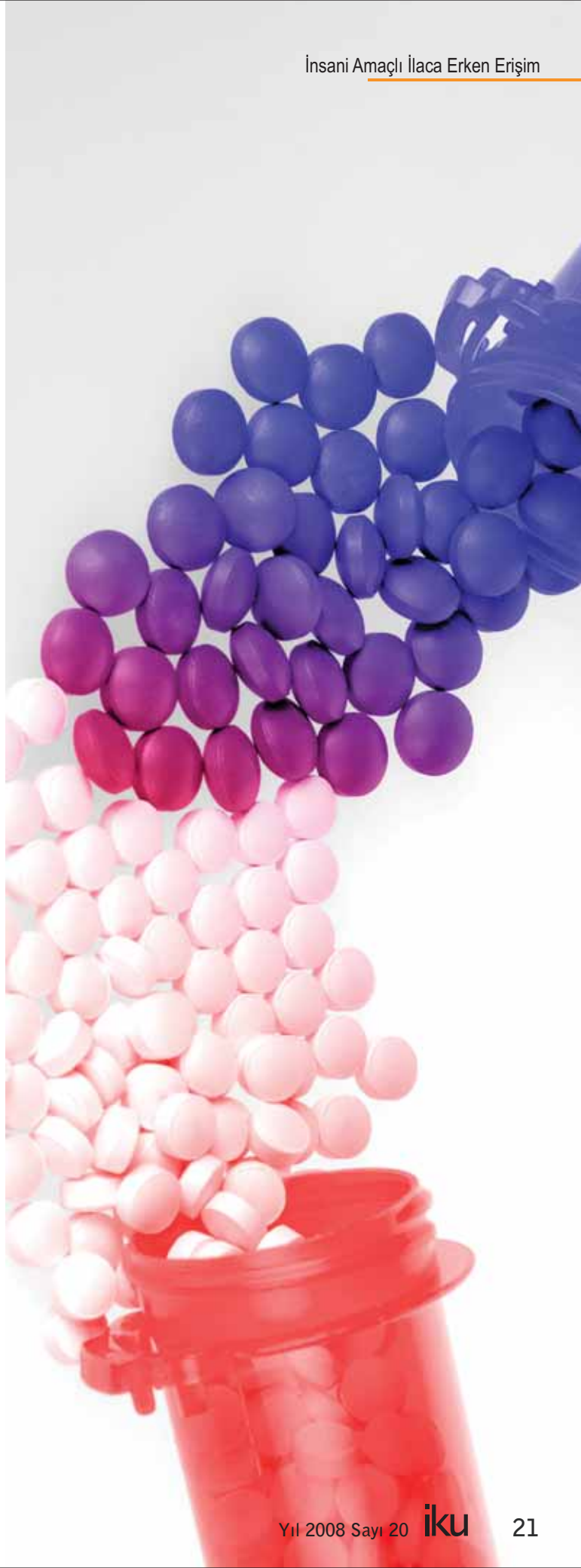
için acil ilaç isteğinde bulunur. Bu durumda yazılı bir başvuru gerekli değildir. Ancak FDA istekte bulunan hekimden en kısa sürede bir yazılı başvuruda bulunmasını bekler. Hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınması gerekir. Ayrıca kullanım sonrasında yerel etik kurul onayı da alınmalıdır. 1995 yılında FDA'ya bu şekilde toplam 624 başvuru yapılmıştır.

- e) **Paralel uygulama “Parallel tract”:** Bu uygulama 1992 yılında AIDS hastaları için geliştirilmiş ve şimdiye kadar bir kez d4T (stavudin) için kullanılmıştır. Bu ilacı Ekim 1992 ve Aralık 1995 tarihleri arasında 12.000 hasta bu protokol çerçevesinde kullanmıştır. Programın esas özelliği bir yandan kullanılan ilaçla faz çalışmaları yürürken öte yandan hastaların tedavisi için de kullanılmasıdır. Bu sayede ilacın erken geliştirme aşamalarında hastaların tedavisi amacıyla kullanılmasına olanak yaratılmaktadır.

Tablo 1'de genişletilmiş erişim programı amacıyla 2003 yılı itibariyle FDA tarafından kullanımına izin verilen ilaçlar ve kullanılan hasta sayıları gösterilmiştir. Bu tarihe kadar 80.000'in üzerinde HIV enfeksiyonu olan hasta, FDA onayı öncesi tabloda gösterilen ilaçları genişletilmiş erişim programı çerçevesinde kullanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğu beyaz ırktan erkek hastalardır. Beyaz ırktan kadınların sayısı 1986 yılından bu yana çok az miktarda artış göstermiştir. Azınlık grupların oranı ise %20 civarındadır.

**Tablo 1.** Genişletilmiş erişim programı aracılığı ile 2003 yılı itibariyle FDA tarafından kullanımına onay verilen ilaçlar ve hasta sayıları

İlaç	Kullanılan tarih aralığı	Kullanılan hasta sayısı
Azt	1986-87	4.804
Trimetrexate	1988-94	753
Pentamidine	1989	728
Dd1	1989-91	>21.000
Ddc	1990-92	6.705
Atovaquone	1991-93	1.054
Rifabutin	1992-93	2.506
D4t	1992-94	12.551
3tc	1993-95	29.430
Saquinavir	1995	2.200
İndinavir	1995	1.500



**Avrupa İlaç Ajansı (The European Medicines Agency-EMA) Dokümanları:** Avrupa Birliği için de “*compassionate use*” a ilişkin dokümanlar 2004 yılında yayınlanan 726 sayılı düzenleme (Art 83 Regulation 726/2004) ile 2007 yılında uygulamaya giren kılavuzdur. Bu kurallar, FDA'nın genişletilmiş erişim programına benzer özellikler taşımakta ve esas olarak üye ülkelerin kendi programlarını uygulayıp EMA'yı bu konuda bilgilendirmelerini içermektedir.

**Türkiye'de Durum:** Ülkemizde “*compassionate use*” programı ilk kez İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (İEGM) tarafından 2005 yılında yayınlanan bir genelge ve ekinde yayınlanan kılavuz ile yürürlüğe girmiştir. Bu genelge 20 Temmuz 2006 tarihinde yeni bir genelge ve ekindeki kılavuz aracılığıyla değiştirilerek yeniden uygulamaya sokulmuştur. Bu programa ait genelge ve kılavuz ekte sunulmaktadır. Bu dokümanlara Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü web sitesinden de erişilebilir.

(<http://www.ieg.gov.tr/Pages/anasayfa.aspx>)

2005 yılındaki genelge ile 2006 yılındaki genelge arasındaki en önemli fark, ilk genelgenin uygulamayı bir grup hasta üzerinde de yapabilmeye olanak tanınması 2006 yılında ise bu uygulamanın kaldırılmış olması ve sadece tek tek hasta bazında uygulamaya izin verilmiş olmasıdır.

“İnsani amaçlı ilaca erken erişim programı kılavuzunda” görüleceği üzere programın temel özellikleri; kullanılacak ilacın ve hastanın özelliklerinin yer aldığı bir dosyanın hekim tarafından İEGM'ye sunulması ve kullanılacak ilacın üretici firma tarafından ücretsiz sağlanmasıdır, programın ilacın etkililiğine yönelik bilgi toplamayı amaçlamaması ve bu tür bilgilerin toplanması halinde bile bu bilgilerin ruhsat başvurusunda kullanılmaması, hastaya yarar sağlaması halinde ilacın ruhsatlanıncaya kadar hastaya üretici firma tarafından ücretsiz sağlanmasını içermektedir.

Başvuru dosyaları İEGM bünyesindeki Merkezi Etik Kurul'da ilgili uzmanlar tarafından incelenmekte ve Kurul tarafından verilen onay sonrasında yürürlüğe girmektedir. Hastanın durumunun aciliyet gösterdiği hallerde bu inceleme Kurul'un rutin toplantı gündemi dışında da yapılarak karar alınabilmektedir.

## Sonuç

Ülkemizdeki “İnsani amaçlı ilaca erişim programı” ve diğer ülkelerdeki benzeri programlar, ölümcül veya sürekli sakatlığa neden olan ve halen kullanımda olan ilaçlarla tedavisi mümkün olmayan pek çok hasta için umut ışığı olan “insani” programlardır. Ulusal ilaç otoritesi, ilaç endüstrisi ve hekimler arasında ciddi bir işbirliği gerektiren bu tür programlar hasta sağlığı açısından önemli yararlar sağlamış ve bu sayede binlerce hastanın yaşamının kurtulmasına olanak verilmiştir. Bu programların uygulanması sayesinde tedavisi mümkün olmayan ölümcül ve/veya sakat bırakan hastalıklara sahip kişilerin, bilimsel dayanağı olmayan “tedavileri” uygulayan ve bu nedenle hem maddi hem de manevi açıdan hastaların istismarına neden olan kişiler tarafından kandırılmaları engellenecektir.

### Kaynaklar:

- 1) Food and Drug Administration. 21 CFR Part 312 [Docket No. 2006N0062] RIN 0910AF14. Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use. <http://www.fda.gov/cber/rules/expandind.pdf>. Son erişim tarihi: 3 Ekim 2008
- 2) Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (Ec) No 726/2004. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/2717006en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/2717006en.pdf). Son erişim tarihi: 3 Ekim 2008
- 3) İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı. <http://www.ieg.gov.tr/beseritibbiurun/klinikarastirmalari/duzenlemeler/genelgeler/Documents/İnsani%20Amaçlı%20İlaça%20Erken%20Erişim%20Programı.doc>. Son erişim tarihi: 3 Ekim 2008

**Ek doküman:** İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 20 Temmuz 2006 tarih ve 86/2006 no.lu genelgesi.

## İNSANI AMAÇLI İLACA ERKEN ERİŞİM PROGRAMI KILAVUZU "COMPASSIONATE USE"

### Amaç

Bu program, ülkemizde Bakanlıkça ruhsatlandırılmış ve ulaşılabilir mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş ciddi veya acil, hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalar kapsamına alınamayan hastalara, ülkemizde ruhsatlı olmayan, diğer ülkelerde ruhsatlı olan veya olmayan ilaç(lar)ın, ilacı geliştiren firma tarafından insani gerekçelerle ücretsiz temin edilmesini amaçlayan bir düzenlemedir.

### Programın Uygulanacağı Hastalar

"Amaç" kısmında da belirtildiği üzere, bu program ülkemizde mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş, acil olarak hayatı tehdit eden ya da sekele yol açan bir hastalığa maruz kalmış olan ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalar kapsamına alınamayan, hastalığı hekim tarafından teşhis edilerek bu program dahilinde tedaviye alınması sorumluluğu yazılı olarak üstlenilmiş ve Bakanlığa bildirilmiş olan hastalara uygulanır.

### Programın Kapsamı

Bilimsel olarak izah edilebilir, istisnai durumlar dışında, dünyada en az faz II çalışmaları tamamlanmış ve faz III çalışmaları başlamış olan ilaçlar bu programa alınmaktadır. Bir ilacın bu programa alınabilmesi için ülkemiz dahilinde faz çalışmaları yapılması şartı aranmaz.

Bu program klinik ilaç araştırması değildir.

Bu programda ilacın etkililiği ile ilgili bilgi toplanılması amaçlanmaz ve bu tür bilgiler toplansa dahi, bu bilgiler Sağlık Bakanlığı tarafından ilacın ruhsatlandırılmasıyla ilgili prosedürlerde kullanılmaz.

### İzin Alma Yöntemi

Söz konusu ilacın kullanılmasını öngören hekim ekte belirtilen dosya içeriği ile İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne başvurur.

### Programın Yürütülme Şekli

Bu program "hasta" bazında uygulanır.

Bu program eğitim hastanelerinin yanı sıra, uygulama yapılacak yerin yeterliliği onaylanmış devlet hastaneleri ile A1 sınıfı özel hastanelerde de uygulanabilir. Ancak polikliniklerde, özel muayeneler ve dispanserlerde uygulanamaz.

Tedavi sırasında ortaya çıkan advers etkiler, advers etki bildirim formu doldurularak yürürlükteki ilgili mevzuatta tanımlanan sürelerle uymak kaydı ile İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne bildirilir. Uygulama sırasında ilacın kullanıldığı hastalarda ortaya çıkan ölümler (program ilacı ile ilgili olsun veya olmasın) ve diğer ciddi advers olaylar en kısa sürede İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne bildirilir.

İlacın kullanımı sırasında yapılacak rutin tetkikler haricindeki hiçbir tetkik ücreti hastaya ya da geri ödeme kurumuna ödettilerilemez.

Her üç ayda bir, tedaviye alınan hastanın tedaviden yarar görüp görmediği, ortaya çıkan advers etkiler sıralama listesi (Ek:3) halinde İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne bildirilir.

Sponsor firma, hekime yayın yasağı koyamaz. Ancak hekim yapılacak yayından bir ay önce firmayı bilgilendirir. İlacın etkililik ve/veya güvenliliği ile ilgili olarak yapılacak yayında, verilerin erken erişim programına ait veriler olduğu ve faz çalışması verilerini yansıtmayacağı ibaresi bariz şekilde eklenmelidir.

### Programın Sonunda Sunulacak Rapor

Program sonunda İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne bir rapor sunulur. Rapor içeriğinde:

- i. Programa alınan hastanın;
  - Adı soyadı,
  - Yaşı,
  - Cinsiyeti,
  - Ağırlığı,
  - Teşhisi,
  - Evresi,
  - Daha önce kullanılmış tedavi yöntemleri,
  - Kullanılan toplam ilaç sayısı,
  - İlaça başlanma evresi,
  - İlaçtan yarar görüp görmediği [mümkün olduğunda yarar, anlaşılabilir klinik ve laboratuvar parametreler ile ifade edilmektedir (örn. patolojik laboratuvar bulgusu düzeyinde azalma, lezyonların küçülmesi, hasta yaşam kalitesinde göreceli gelişme vb)
- ii. Sıralama listesi içeriği özet cetveli
- iii. Programın yürütülmesinde fayda sağlanıp sağlanmadığı ile ilgili genel kanaat
- iv. Sonuç, gözlem, öneriler.

### Programın Sonlandırılması

Hastanın fayda gördüğü hekimi tarafından belirtilen program, firma tarafından tek taraflı olarak sonlandırılmaz. Firma, ilaç Türkiye'de ruhsat alana kadar ilacı temin etmekle yükümlüdür.

İlacın güvenliliği ile ilgili risk/yarar profili hakkında olumsuz kanaat oluşması durumunda uygulama, hekim ve/veya İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nce sonlandırılır.

Firma, Bakanlıkça bu programdan fayda gördüğü tespit edilen hastaların ilacını tedavi bitene kadar temin etmeye devam eder.

**EK: 1**

**İNSANİ AMAÇLI İLACA ERKEN ERİŞİM PROGRAMI BAŞVURUSUNDA  
BULUNMASI GEREKEN BİLGİ VE BELGELER**

1. Programın Adı
2. Hastada Söz Konusu Program Dahilinde İlacın Kullanılmasının Gerekçesi
3. Hastada Kullanılacak İlaç Miktarı
4. Hekime Ait Bilgiler (İmzalı Özgeçmiş Dahil)
5. Yurtdışında "Compassionate Use" Programında Kullanılıyorsa Buna Ait Bilgi
6. Destekleyen Kuruluş/Firma
7. Firmaya Ait Noter Tasdiklı İmza Sirküleri
8. Programla İlgili Temas Kurulacak Kişi
9. Öngörülen Program Süresi
10. Programın Yapılacağı Yer
11. Programın Yürütülme Şekli
12. Hekim Tarafından Onaylı/İmzalı Hastaya Yapılacak Rutin Tetkiklerin Listesi
13. İlacın Kullanımı Sırasında Yapılacak Rutin Tetkikler Dışındaki Hiçbir Tetkik Ücretinin Hastaya veya Geri Ödeme Kurumlarına Ödettirilmeyeceğine Dair Taahhütname
14. İlacın Formülü
15. İlacın Etki Mekanizması
16. İlacın Etiket Örneği
17. Şimdiye Kadar Yapılan Preklinik ve Klinik Çalışmalar
18. İlacın Öngörülen Dozu
19. İlacın Muhafaza Şartları
20. Diğer İlaç, Besin, Kimyasal Maddelerle ve Laboratuvar Analiz Yöntemleri ile Etkileşimi
21. İlacın Güvenliliğine Ait Bilgiler
22. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği
23. Advers Etki İzleme Form Örneği
24. Hekimin Sorumlulukları ve Uyacağı Kuralları Gösteren Belge
25. Destekleyen Kuruluş ile Hekim Arasında Sorumlulukların Paylaşılmasını Gösteren Belge

**EK:2**

**İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı ile İlgili  
Taahhütname**

.....adlı "İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı" na katılan aşağıda imzası olan hekim/hekimler Helsinki Bildirgesinin son metni, İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı ve Hasta Hakları Yönetmeliği ile programa dahil edilen hastaların kişisel bilgilerinin gizliliği esasına uyacağımı ve gereksinimi yapacağımı beyan ve taahhüt ederim.

**Hekimin Adı/Soyadı/Ünvanı:**

**Hekimin İmzası:**

**Tarih:**

**EK: 3**

**Advers Olaylar Sıralama Listesi**

1. Yaş
2. Cinsiyet
3. Ülke
4. Günlük doz (mg/gün)
5. Etkinin başlangıç tarihi veya etkinin başlamasına kadar geçen süre
6. Tedavi tarihleri veya tedavi süresi
7. Etkinin tanımı
8. Sonuç
9. Sonuçla ilgili yorum