

# ICH NEDİR VE KLİNİK ÇALIŞMALARIN ICH UYUMLU OLMASI NASIL SAĞLANIR?

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

**F**armasötiklerin insanlarda kullanım amacıyla ruhsatlandırılması için gerekliliklerle ilgili Uluslararası Harmonizasyon Konferansı (International Conference on Harmonisation: ICH), Avrupa, Japonya ve Amerika'nın idari otoritelerini ve bu 3 bölgedeki farmasötik endüstrisindeki uzmanları, bilimsel ve teknik açılardan ürün ruhsatlandırılması ile ilgili tartışma için bir araya getiren tek projedir. Amacı teknik kılavuzların yorumlanması, uygulanması ve ilaçların ruhsatlandırılması sırasında, yeni ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi aşamasındaki çifte-test yapma ihtiyacının azaltılması amacıyla daha fazla harmonizasyon sağlamak için önerilerde bulunmaktır.

Bu tip bir harmonizasyonun hedefleri şunlardır:

1. İnsan, hayvan ve madde kaynaklarının daha ekonomik kullanımı
2. Evrensel gelişmedeki gereksiz gecikmelerin önlenmesi
3. Kalite, güvenlik, etkinlik ve toplum sağlığını korumak için konulmuş idari zorunlulukların koruyuculuğunu gözardı etmeden yeni ilaçların bulunmasını sağlamak.

## Harmonizasyon gerekliliği

Tıbbi ürün ruhsatlandırma aşamaları sanayileşen dünyada benzer bir model

izlemiştir: Başlama, Hızlanma, Rasyonalizasyon ve Harmonizasyon.

Tıbbi ürünlerin pazara çıkmasından önce bağımsız bir değerlendirmeden geçmesinin önemi değişik yerlerde, değişik zamanlarda anlaşılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1930'larda bir çocuk şurubunda ortaya çıkan trajik hata *Food and Drug Administration* (FDA)'nın (ürün ruhsatlandırılması ile ilgili sistem) oluşturulması için bir başlangıç olmuştur. Japonya'da satışa sunulacak tüm tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılması gerekliliği 1950'li yıllarda ortaya çıkmıştır. Avrupa'da birçok ülkeyi bu konuda harekete geçiren talidomid trajedisi, zamanı için devrim yaratıcı gibi görünen yeni sentetik ilaçların yararı kadar zararının da gözönünde bulundurulması gerekliliğini ortaya koymuştur.

Daha önceleri ürünlerin ruhsatlandırılma kontrollerine başlayan ya da başlamayan birçok ülkede yasalar, düzenlemeler, yeni tıbbi ürünlerin güvenliliği, kalitesi ve etkinliği ile ilgili verilerin raporlanması ve değerlendirilmesi için hazırlanan kılavuzlarda 1960 ve 1970'lerde hızlı bir artış görülmüştür.

Sağlık sektöründeki artan masraflarla ilgili kaygılar, araştırma ve geliştirme için yapılan masrafların artışı ve toplumun, ihtiyacı olan hastalara güvenli ve etkili yeni tedavilere en az gecikme ile sahip olabilmesi yolundaki beklentiler, yasalarda acil rasyonalizasyon ve harmonizasyon gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

## ICH'in Başlangıcı

İdari gerekliliklerin harmonizasyonu, 1980'lerde Avrupa Topluluğu öncülüğünde farmasötikler için tek bir pazarın geliştirilmesi yolunda olmuştur. Avrupa'da elde edilen başarı, harmonizasyonun “yapılabilir” olduğunu göstermiştir.

Aynı zamanda Avrupa, Japonya ve Amerika'da harmonizasyon için ikili tartışmalar sürmekteydi. Özel planların somutlaşması ise Dünya Sağlık Örgütü'nün Paris'te 1989'da düzenlediği *WHO Conference of Drug Regulatory Authorities* (ICDRA)'da olmuştur. Daha sonra yetkililer uluslararası harmonizasyon için idari-endüstri bağlantılı ilk adımı tartışmak için *The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association* (IFPMA) 'ya konuyu getirmiş ve ICH tasarlanmıştır.

ICH'in doğumu Nisan 1990'da Brüksel'de *European Federation of Pharmaceutical Industries' Associations* (EFPIA)'nın düzenlediği bir toplantıda olmuştur. Avrupa, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nin düzenleyici acentalarının ve endüstri birliklerinin temsilcileri uluslararası bir konferans planlamak için toplanmışlardır. Bu toplantıda kurulan ICH Yönetim Kurulu o tarihten beri yılda en az iki defa üç bölgeden birinde değişimli olarak toplanmıştır.

ICH'in ilk Yönetim Kurulu toplantısında Referans Terimleri onaylanmış ve harmonizasyon için seçilen başlıkların Güvenlilik, Kalite ve Etkinlik olarak ayrılarak yeni tıbbi ürünlerin onay ve ruhsat aşamasında temel olan üç kriteri yansıtmaları kararlaştırılmıştır. Bu toplantıda aynı zamanda bilimsel ve teknik açıdan harmonizasyon başlıklarının tartışılması için altı-partili Uzman Çalışma Grupları'nın oluşturulmasına karar verilmiştir. İlk Uluslararası Harmonizasyon Konferansı için bu tip on bir adet başlık belirlenmiştir.

ICH çalışmasının modeli bu ilk Yönetim Kurulu toplantılarında belirlenmiş olup, Uzman Çalışma Grupları'nın Yönetim Kurulu ile aynı hafta içinde toplanarak gelişmeleri Kurul'a raporlaması düzeneğine dayanmaktadır.

## ICH Gereksinimlerini Yerine Getirmeyi Amaçlayan Bir Klinik Çalışmada Gereken Belgeler

### 1. Araştırmanın Klinik Dönemi Başlamadan Önce Düzenlenecek Belgeler

Araştırmanın planlanması aşamasında belgeler hazırlanacak ve araştırmanın başlamasından önce Tablo 1'de gösterilen tarafın/ tarafların dosyasında mutlaka bulunacaktır.

### 2. Araştırmanın Yürütülmesi Sırasında Düzenlenecek Belgeler

Tablo 1'deki belgelere ek olarak dosyalara Tablo 2'deki belgeler eklenecektir. Belirtilen belgelerden güncellenmiş ve/veya değiştirilmiş olanlar için ayrıca ilgili etik kurullardan alınan onay belgelerinin de -tarihli olarak- bulunması zorunludur.

### 3. Araştırmanın Tamamlanmasından veya Son Verilmesinden Sonra Düzenlenecek Belgeler

Araştırmanın tamamlanmasından sonra Tablo 1 ve 2'deki belirtilen belgelere Tablo 3'deki belgeler eklenmelidir.

Tablo 1. Araştırmanın klinik dönemi başlamadan önce düzenlenecek belgeler.

Belgenin Adı	Araştırmacı dosyası	Destekleyici dosyası
Araştırmacı Broşürü	X	X
Onaylı protokol ve varsa, değişiklikleri; Olgu Rapor Formu (ORF) örneği	X	X
Gönüllülere verilecek bilgiler:		
Gönüllülere olur için yapılan bilgilendirmenin metni	X	X
Bilgilendirilmiş olur formu örneği		
Varsa, gönüllü bulmak için yapılacak ilan metni		
Klinik araştırmanın bütçesi	X	X
Tarafların (araştırmacı/araştırma kurumu, destekleyici, varsa SAK ve diğerleri gibi) protokol ve diğer yükümlülüklerde anlaşma belgeleri	X	X
Gönüllülerin sigortalanması ile ilgili açıklamalar (gereken durumlarda)	X	X
Etik Kurul veya yerel etik kurulun onayını gösteren belge (Yerel etik kurul üyelerinin adları ve imzaları, Etik Kurul üyelerinin adları ve gerektiğinde imzaları ile birlikte)	X	X
Yerel Etik Kurul üyeleri	X	X* (gerektiğinde)
Yerel araştırma kurumunun (başhekimlik, tıp fakültelerinde dekanlık vb. gibi) ve gereken durumlarda Bakanlığın onayı	X* (gerektiğinde)	X* (gerektiğinde)
Araştırmacı ve varsa yardımcı araştırmacıların özgeçmişi	X	X
Uygulanacak tıbbi/laboratuvar/teknik yöntemlerin normal değerleri	X	X
Protokole göre uygulanacak tıbbi/laboratuvar/teknik yöntemler veya testler (sertifikasyon, akreditasyon, belirlenmiş kalite kontrol ve/veya harici kalite değerlendirmesi, diğer validasyon)	X* (gerektiğinde)	X*
Uygulanacak araştırma ürünü kaplarına konulacak etiketler ve orijinal örnek		X
Araştırma ürünlerinin ve araştırma ile ilgili diğer materyalin işlem görmesi/kullanılması hakkında talimatlar (protokolde veya araştırmacı broşüründe yer almamışsa)	X	X
Araştırma ürünlerinin ve araştırma ile ilgili diğer materyalin nakliye işlemlerine ait ayrıntılar (yükleme tarihi, seri no, nakliye şekli gibi)	X	X
Yollanan araştırma ürünlerinin analiz sertifikaları		X
Tedavi seçiminin üçüncü kişilerce yapılacağı körlenmiş ve körlenmemiş karşılaştırmalı çalışmalarda, tedavi seçimi ve kodların bozulması ile ilgili belgeler	X (veya üçüncü kişi)	X (veya üçüncü kişi)

Tablo 1'in devamı

Belgenin Adı	Araştırmacı dosyası	Destekleyici dosyası
Ana rastgeleleştirme listesi (rastgeleleştirme yöntemini belgelemek için)		X (veya üçüncü kişi)
Araştırma öncesi izleme raporu (araştırma yerinin destekleyici temsilcisince uygun bulunduğunu belgelendirmek için)		X
Araştırma başlangıç izleme raporu (araştırma yaklaşım ve yöntemlerinin destekleyici temsilcisi ile araştırmacı ve varsa araştırma ekibi tarafından gözden geçirildiğini gösteren belge)	X	X

\* Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 29 Aralık 1995 gün ve 51748 sayılı genelgesi ekinde yayınlanan İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nda olmayıp ICH Guideline for Good Clinical Practice'de bulunan ekler

Tablo 2. Araştırmanın yürütülmesi sırasında düzenlenecek belgeler

Belgenin Adı	Araştırmacı dosyası	Destekleyici dosyası
Güncelleştirilmiş ve onaylanmış araştırmacı broşürü	X	X
Protokolde yapılan değişiklikler; Olgu Rapor Formu'nda yapılan değişiklikler	X	X
Gönüllülere verilecek bilgilerde yapılan değişiklikler: Gönüllülere olur için yapılan bilgilendirmenin metnindeki değişiklikler	X	X
Bilgilendirilmiş Olur Formu örneğindeki değişiklik Varsa, gönüllü bulmak için yapılacak ilan metni için yapılan değişiklik		
Klinik araştırmanın bütçesindeki değişiklikler	X**	X**
Protokoldeki, bilgilendirilmiş olur formundaki, gönüllü bilgilendirme metnindeki ve varsa gönüllü toplama ilan metnindeki değişiklikler hakkında Etik Kurul ve/veya yerel etik kurulun tarihli onayı; gereken durumlarda araştırmanın sürekli gözden geçirilmesi ile ilgili raporlar	X	X
Protokoldeki değişiklikler ve diğer belgeler hakkında gereken durumlarda yerel araştırma kurumuna (başhekimlik, tıp fakültelerinde dekanlık vb. gibi) ve Sağlık Bakanlığı'na yapılan bildirimler ve alınan onaylar	X (gerektiğinde)	X
Yeni araştırmacı(lar) ve/veya yeni yardımcı araştırmacıların özgeçmişi	X	X
Uygulanacak tıbbi/laboratuvar/teknik yöntemlerin normal değerlerindeki değişiklikler	X	X

Tablo 2'nin devamı

Belgenin Adı	Araştırmacı dosyası	Destekleyici dosyası
Uygulanacak tıbbi/laboratuvar/teknik yöntemler veya testlerdeki değişiklikler (sertifikasyon, akreditasyon, belirlenmiş kalite kontrol ve/veya harici kalite değerlendirmesi, diğer validasyon)	X	X
Araştırma ürünlerinin ve araştırma ile ilgili diğer materyalin işlem görmesi/kullanılması hakkındaki talimatlarda yapılan değişiklikler (protokolde veya araştırmacı broşüründe yer almamışsa)	X**	X**
Araştırma ürünlerinin ve araştırma ile ilgili diğer materyalin nakliye işlemlerinin gerçekleştirilmesine ait belgeler (yükleme tarihi, seri no, nakliye şekli gibi)		X
Yollanan araştırma ürünlerinin yeni serilerine ait analiz sertifikaları		X
İzleyicinin ziyaretlerine ait izleme raporları		X
Ziyaretler dışında kalan iletişimler (mektuplar, toplantı notları, telefon konuşmalarının notları, ters olay bildirme yazıları dahil)	X	X
İmzalanmış gönüllü olur formları	X	
Araştırma veri ve bulgularına ait kaynak belgeler	X	
İmzalanmış, tarihlenmiş ve tamamlanmış ORF'ları	X (kopya)	X (orijinal)
ORF'larında sonradan yapılan ilave/ekleme veya düzeltmelere ilişkin belgeler	X (kopya)	X (orijinal)
Ciddi ters olayı bildiren araştırmacının destekleyiciye yaptığı, neden-sonuç değerlendirmesini de içeren bildirimler	X	X
Destekleyici ve/veya araştırmacının ciddi ters olaylar için yerel Etik Kurula ve Sağlık Bakanlığı'na yaptığı neden-sonuç değerlendirmesini de içeren bildirimler	X** (gerekliğinde)	X
Destekleyicinin ciddi ters olaylarla ilgili olarak, bütün araştırmacılara yaptığı, neden-sonuç değerlendirmelerini de içeren bildirimler	X	X
İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Madde 8/e'e göre yerel Etik Kurul aracılığı ile altı ayda bir Sağlık Bakanlığı'na yapılan bildirimler	X	X* (gerekliğinde)
Araştırmaya alınmadan önce taramaya alınan gönüllülerin isimlerini gösteren kütük	X	X (gerekliğinde)
Gönüllü kimlik listesi (araştırmaya alınan bütün gönüllülere, girişlerinde verilen araştırma numaralarının ve adlarının gizli tutulması gereken listesi)	X	
Araştırmaya alınan gönüllüleri, araştırma numarası ile kronolojik olarak belirleyen, araştırmaya girme kütüğü	X	

Tablo 2'nin devamı

Belgenin Adı	Araştırmacı dosyası	Destekleyici dosyası
Araştırma ürününün araştırma yerinde kullanılmasını ve kullanılan miktarını izlemeye yarayan kayıtlar	X	X
ORF'larını işlemeye ve/veya değişiklik yapmaya yetkili kılınan bütün kişilerin imza ve paraf örneklerini gösteren liste	X	X
Testlerin tekrarının gerekmesi halinde kullanılmak üzere saklanan vücut sıvılarını/ doku örneklerini ve saklama yerlerini gösteren kayıtlar	X	X

\*Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 29 Aralık 1995 gün ve 51748 sayılı genelgesi ekinde yayınlanan İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nda olmayıp ICH Guideline for Good Clinical Practice'de bulunan ekler  
 \*\*Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 29 Aralık 1995 gün ve 51748 sayılı genelgesi ekinde yayınlanan İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nda olup ICH Guideline for Good Clinical Practice'de bulunmayan ekler

Tablo 3. Araştırmanın tamamlanmasından veya araştırmaya son verilmesinden sonra düzenlenecek belgeler

Belgenin Adı	Araştırmacı dosyası	Destekleyici dosyası
Araştırma ürünlerinin, araştırma sırasında gönüllülere uygulanan veya verilen, araştırmacıya iade edilen, sonunda destekleyiciye iade edilen miktarlarını gösteren bilanço	X	X
Destekleyici tarafından veya araştırma yerinde imha edilen araştırma ürünlerine ait tutanaklar	X (araştırma yerinde imha edilmişse)	X
Araştırmadan sonra izleme gerekiyorsa, araştırmaya katılan bütün gönüllülerin kimlik ve adres listesi (liste gizli tutulmalıdır)	X	
Protokol'e, İKU'ya ve ilgili diğer mevzuata uyum derecesini belgeleyen yoklama sertifikası		X
Araştırmanın sona ermesi için gereken bütün işlemlerin tamamlandığını ve kaynak belgelerin uygun dosyalarda saklandığını belgeleyen sonuç izleme raporu		X
Karşılaştırmalı araştırmalarda, tedavi gruplarının oluşturulması ile ilgili kodun, herhangi bir nedenle bozulmuş olması halinde, bunu belgeleyen kayıt		X
Araştırmacı tarafından istendiği takdirde Etik Kurula ve gerektiğinde Sağlık Bakanlığı'na bildirilen sonuç raporu	X*	
Klinik araştırma sonuç raporu (araştırma tamamlanmış ise)	X	X

\* Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 29 Aralık 1995 gün ve 51748 sayılı genelgesi ekinde yayınlanan İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nda olmayıp ICH Guideline for Good Clinical Practice'de bulunan ekler