

Klinik İlaç Araştırmalarında Eczacının Rolü

The Role of the Pharmacist in Clinical Drug Research: Scientific Letter

Melda KEÇİK,^a
Ebru HİÇDURMAZ,^a
Hilal İLBARS^a

^aTürkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,
Klinik İlaç Araştırmaları Daire Başkanlığı,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 15.02.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 27.03.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Melda KEÇİK
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,
Klinik İlaç Araştırmaları Daire Başkanlığı,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
melda.ciba@titck.gov.tr

ÖZET Dünyada ve ülkemizde AR-GE ve innovasyona verilen önem, hastalık paternlerinin değişmesi, kişilerin yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yönelik beklentilerin artması gibi faktörlerin etkisiyle artmaktadır. Multidisipliner bir meslek olan eczacılığın önemi bu alanlarda da kendini göstermektedir. Yürürlükte olan “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” kapsamına giren araştırmaların ilgili mevzuat gereğince etik kurul onayının ardından Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına başvuruda bulunmaları ve Sağlık Bakanlığından izin alma gerekliliği vardır.

Anahtar Kelimeler: Konu olarak klinik çalışmalar; eczacılar; etik komiteleri, araştırma

ABSTRACT The importance of innovation and research is increasing our country and around the world with effect of factors such as changing patterns of disease, increased expectations for the improvement of the quality of life. The importance of a multidisciplinary profession pharmacy presents itself here as well. According to the current “Regulation on Clinical Trials” after getting approval letter from ethics committees, you need to submit Turkish Medicines and Medical Devices Agency as a competent authority permission.

Key Words: Clinical trials as topic; pharmacists; ethics committees, research

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2013;2(1):42-6

Yeni hastalıkların keşfi, kişiye özgü ilaç kavramının oluşması, yaşlanan nüfus, yaşam kalitesinin artırılması gibi faktörlerin etkisi ile dünyada AR-GE çalışmaları hızla ilerlemekte ve bu nedenle ilaç geliştirme çalışmalarında klinik ilaç araştırmalarına olan ihtiyaç artmaktadır.

Bir ilacın keşfinden itibaren ya da tasarlanmasından piyasaya verilmesine kadar geçen süreç oldukça uzun ve masraflıdır. Laboratuvarda tasarlanan, ilaç olmaya aday yaklaşık 10 000 bileşikten yalnızca beş tanesi insanlara denenebilecek aşamaya gelebilir.¹ Bu aşamalarda da eczacının rolü kaçınılmazdır.

Bir klinik araştırmanın başarılı olup olmayacağı önemli oranda araştırma yapılacak kurumda çalışmanın başlamasından önce belirlenir.² Burada da klinik araştırmanın tasarımı ve planlanması önem taşımaktadır. Klinik ilaç araştırmalarının planlanmasında da eczacı önemli bir görev almaktadır.

KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI İLE İLGİLİ ULUSAL MEVZUAT

Gönüllülerin katılımını içeren klinik ilaç araştırmalarının gerçekleştirilmesinde en önemli nokta gönüllü/hasta sağlığının ve güvenliğinin sağlanması ile verilerin doğruluğudur. Söz konusu klinik ilaç araştırmalarının tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin uluslararası etik ve bilimsel kalite standartları mevcuttur.

Ülkemizdeki klinik ilaç araştırmaları ile ilgili mevzuat uluslararası düzenlemelere paraleldir ve bunlardan en temel olanları;

- Türk Ceza Kanununun “İnsan Üzerinde Deney” başlıklı 90. maddesi,
- 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3. maddesinin k bendi,
- 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu ek madde-10,
- 19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik”tir.

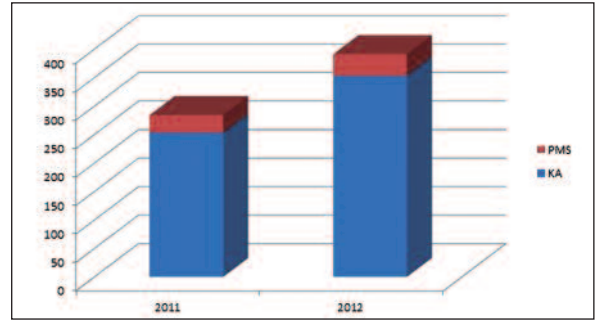
KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARINDA İLGİLİ DÜZENLEYİCİ OTORİTE

Ülkemizde klinik ilaç araştırmaları ile ilgili düzenlemeler ve başvurular Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, “İlaç, Biyolojik Ürünler ve Tıbbi Ürünler Başkan Yardımcılığı” altında faaliyet gösteren “Klinik İlaç Araştırmaları Daire Başkanlığı”na yapılmaktadır.

“Klinik İlaç Araştırmaları Daire Başkanlığı” altında “Faz Çalışmaları Değerlendirme Birimi”, “Gözlemsel Çalışmalar Değerlendirme Birimi”, “Biyoyararlanım/Biyoeş değerlilik Çalışmaları Değerlendirme Birimi” bulunmakta olup, başvurular bu birimlerde çalışan teknik elemanlar tarafından değerlendirilmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR İLE İLGİLİ SAYISAL VERİLER

2011-2012 yıllarında Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılan biyoyararlanım/biyoeşdeğerlilik çalışmaları dâhil klinik ilaç araş-



ŞEKİL 1: 01.01.2011 – 31.12.2012 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılan klinik ilaç araştırmaları ve gözlemsel ilaç araştırmaları başvuru sayıları.

PMS: Gözlemsel İlaç Araştırmaları, KA: Klinik İlaç Araştırmaları.

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/eczacilik-bilimleri-dergisi/2146-944X/>)

tırmaları ve gözlemsel ilaç araştırmaları başvuru sayıları Şekil 1’de gösterilmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR İLE İLGİLİ ETİK KURULLAR VE ECZACI

Klinik ilaç araştırmalarının değerlendirilebilmesi için ilgili mevzuat gereğince oluşturulan ve araştırmaları bilimsel ve etik açıdan değerlendiren, karar vermede bağımsız olan etik kurulların olumlu kararının olması şarttır.³

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 10. maddesi etik kurullara “*araştırmaya katılacak gönüllülerin hakları, sağlık yönünden güvenliği ve esenliğinin korunması, araştırmanın mevzuata uygun şekilde yapılmasının ve takip edilmesinin sağlanması*” ile ilgili sorumluluklar vermiştir.⁴

İlgili mevzuat gereğince, İlaç Klinik Araştırmaları Etik Kurulu, Biyoyararlanım-Biyoeş değerlilik Araştırmaları Etik Kurulu, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, İlaç dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu olmak üzere dört çeşit klinik araştırmalar etik kurulu teşekkül ettirilmiştir.⁴ “Teşekkül ettirilmiş” ifadesi ilgili yönetmelikte bu şekilde yer aldığı için değiştirilmemiştir.

İlgili etik kurullarda eczacılar görev almaktadır ve mevzuatta da; “*Farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış tıp doktoru veya eczacının olması*” ayrıca Biyoyararlanım-Biyoeş değerlilik Araştırmaları Etik Kurulu’nda “*farmasötik teknoloji alanında doktora unvanını almış eczacı, farmasötik kimya veya analitik kimya ala-*

nında doktora unvanını almış eczacı veya kimyager” olması gerekliliklerinden bahsedilmiştir.⁴

Eczacılık mesleği multidisipliner bir meslek grubu olup, ilaç geliştirme aşamalarının ayrıntılı ve bütün olarak ele alındığı bir meslektir.

Eczacılar lisans eğitimleri süresince aldıkları özellikle farmakoloji, farmasötik toksikoloji ve farmasötik teknoloji gibi meslek derslerini kapsayan eğitimleri ile klinik öncesi deney ortamlarında yapılan deneyleri değerlendirme bilgi ve becerisine sahip kişilerdir. Diğer taraftan, ülkemizde eczacılık eğitiminde gerçekleşen son gelişmeler eczacıların eczaneden daha farklı iş imkânlarına yönelmelerini sağlamıştır.

Klinik ilaç araştırmalarında araştırma fazının belirlenmesi, araştırmanın tasarımı açısından en önemli konudur. Bu noktada etik kurullarca yapılan incelemelerde eczacılara büyük görev düşmektedir. Örneğin; ülkemizde ruhsatlı olan ürünlerle yapılan çalışmalarda araştırma fazlarının belirlenmesinde ciddi sorunlar yaşanmaktadır. Mevcut uygulamada hekimin insiyatifi ile kullandığı ancak ürünün Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış endikasyonları bulunmayan tedavilerinin genellikle Faz III araştırma olarak tasarlanması gerekmektedir.

ECZACI VE ECZACILIK EĞİTİMİ

18/12/1953 tarihli ve 6197 sayılı Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanunun (Değişiklik: 31/5/2012 tarih ve 6308 sayılı kanun) 1. maddesi ile Eczacılık ‘*hastalıkların teşhis ve tedavisi ile hastalıklardan korunmada kullanılan tabii ve sentetik kaynaklı ilaç ham maddelerinden değişik farmasötik tipte ilaçların hazırlanması ve hastaya sunulması; ilacın analizlerinin yapılması, farmakolojik etkisinin devamlılığı, emniyeti, etkinliği ve maliyeti bakımından gözetimi; ilaçla ilgili standardizasyon ve kalite güvenliğinin sağlanması ve ilaç kullanımına bağlı sorunlar hakkında hastaların bilgilendirilmesi ve çıkan sorunların bildiriminin yapılmasına ilişkin faaliyetleri yürüten sağlık hizmetidir.*’ şeklinde tanımlanmıştır.⁵

Ülkemizde 2012 yılı ÖSYS Yükseköğretim Programları ve Kontenjanları Kılavuzu’nda toplam 20 eczacılık fakültesi ve 1660 fakülte kadrosunun olduğu görülmüştür.⁶

Avrupa Birliğine uyum çalışmaları kapsamında eczacılık lisans eğitimi 2005–2006 eğitim-öğretim yılından itibaren dört yıldan beş yıla çıkartılmıştır. Beş yıllık eğitim programı ile daha iyi bir eczacılık hizmeti verebilecek eczacıların yetiştirilebilmesi amacıyla ders programlarına yeni bazı zorunlu ve seçmeli dersler ilave edilmiştir. Bu program kapsamında, ilk dört yılda çekirdek bir müfredat programı uygulanmaktadır. Beşinci yılda ise öğrenciler; eczane, hastane, endüstri eczacılığı alanlarından bir tanesini tercih ederek, alanda açılan derslerden isteklerine bağlı olarak bir kısmını seçmekte ve buna ek olarak bir bitirme projesi hazırlamaktadırlar. Fakültelerde zorunlu teorik ve uygulamalı dersler, bitirme projesi ve stajlar ile öğrenciyi ilgilendigi alana yönlendirecek seçmeli dersleri kapsayacak beş yıllık bir eğitim programı uygulanmaya başlamıştır.

Oluşturulan bu yeni eğitim programında teorik bilgilere ek olarak güncel pratik bilgilerin de eklenmesi ile “Klinik Eczacılık” kavramı gittikçe yaygın hale gelmiştir. Klinik eczacılık, eczacının tüm eczacılık bilgilerini hasta yararına kullanması anlamına gelen bir halk sağlığı bilimidir. Klinik eczacılık kavramı, içerdiği klinik kelimesinden dolayı çoğu zaman hastane eczacılığı olarak algılanmaktadır. Oysa buradaki klinik kavramı hasta odaklı anlamına gelmektedir. Günümüzde klinik eczacılık hizmetleri sadece hastanelerde değil, eczanelerde ve eczacıların görev yaptıkları diğer alanlarda da verilmektedir. Klinik eczacılık klinik araştırma eczacılığı ile aynı kavram olmamakla beraber, birçok uygulamada benzerlik göstermektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMADA ECZACININ ROLÜ

19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” ile aşağıda belirtilen hükümlerle eczacının klinik araştırmalardaki görevi hakkında bilgi verilmiştir.⁴

DESTEKLEYİCİNİN VE SORUMLU ARAŞTIRMACININ ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ İLE İLGİLİ SORUMLULUĞU

MADDE 21–(1) Araştırma ürününün imalatı ya da ithalatından sonra ürünün özelliklerine uygun olarak depolanması, dağıtımı ve araştırma merkezine

teslimi ile araştırma merkezinde bu koşulların devam ettirilmesi, kullanılmamış ürünlerin araştırma merkezinden toplanarak iadesinin sağlanması veya uygun şekilde imhası ve bütün bu sürece ait kayıtların tutulması veya tutturulması destekleyicinin yükümlülüğü altındadır.

(2) Araştırma ürünlerinin teslim alınması, muhafazası, yazılı istek ve/veya araştırma protokolüne uygun dağıtımı, stok kontrolü, artan kısmına protokol gereğince yapılacak işlemler ve kayıtlarının tutulması, araştırmanın yapıldığı her bir merkezdeki sorumlu araştırmacının yükümlülüğü altındadır.

(3) Sorumlu araştırmacı, bu işlemler için araştırma ekibinden bir eczacıyı görevlendirir.

DENETİM

MADDE 29–(1) Bakanlık, yurt içinde ve/veya yurt dışında yürütülen araştırmaları, araştırmaların yapıldığı yerleri, destekleyiciyi ve sözleşmeli araştırma kuruluşunu, araştırılan ürünlerin imal edildiği yerleri, araştırma ile ilgili analizlerin yapıldığı laboratuvarları, 10. maddede belirtilen etik kurulları, bu Yönetmelik ve ilgili diğer mevzuat hükümlerine uygunluğu yönünden, önceden haber vererek veya haber vermeden denetler.

(2) İyi klinik uygulamaları denetçileri, iyi klinik uygulamaları konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip tıp doktoru, eczacı veya çalışmanın niteliğine uygun dalda lisans eğitimi almış kişiler arasından seçilir.

Eczacı ilaçla ilgili işlemlerin yapılmasında olmazsa olmaz bir parçadır. Bu doğrultuda söz konusu yönetmeliğin ilgili maddeleri ile bu görevler eczacıya verilmiştir. Uluslararası otoriteler tarafından [Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Avrupa İlaç Dairesi (EMA) vb.] yapılan klinik araştırma denetimlerinde ilk bakılan konu ilaç muhasebesi ve dokümantasyonudur. İlaç muhasebesi gönüllülerin protokole uygun olarak araştırma ürününün kullanıldığının temin edilmesi ve gönüllünün korunması açısından önem taşımaktadır. İlgili mevzuatın 29. maddesinde de belirtildiği gibi Sağlık Bakanlığı yurt içinde veya dışında yürütülen araştırmaları denetleme yetkisine sahip olup, tıp doktorlarının yanı sıra eczacılar da bu konuda yetkilendirilmiştir.⁴

Gönüllülerin ilaç kullanımlarının izlenerek doğru şekilde kullanılmasını sağlamak klinik araştırma eczacısının en önemli görevidir. Bunun yanında gelen araştırma ürünlerinin kontrolü, randomizasyon ile doğru hastaya doğru ilacın/plasebonun uygulanması, araştırma ürünlerinin sıcaklık, nem kontrolü gibi doğru saklama koşullarında saklanmasının sağlanması, kullanılan ilaçların boş kutularının gönüllülerden geri alınarak ilaç muhasebesinin yapılması da klinik araştırma eczacısının görevleri arasındadır.⁶ Tablo 1’de araştırma kapsamında ilaç muhasebesi ile ilgili olarak doldurulması gereken bir örnek verilmiştir.

Klinik ilaç araştırmalarında en önemli konulardan biri de etiketleme işlemidir. Araştırma ürünlerinin doğru şekilde uygulanması ve araştırma ekibi tarafından güvenli bir şekilde kullanılması için araştırma ürünlerinin doğru şekilde araştırma pro-

TABLO 1: Klinik ilaç araştırmaları sırasında doldurulması gereken örnek form.

Protokol no	Merkez no	Gönüllü no	1. gün
İlaç uyumu-Araştırma ürünü			
Doz	125 mg	250 mg	500 mg
Tablet sayısı dağılımı	*	*	*

Protokol no	Merkez no	Gönüllü no	4, 8, 12, 16. hafta
İlaç uyumu-Araştırma ürünü			
Doz	125 mg	250 mg	500 mg
Tablet sayısı dağılımı	*	*	*
Geride dönen tablet sayısı	*	*	*

Protokol no	Merkez no	Gönüllü no	Tedavi sonu
İlaç uyumu-Araştırma ürünü			
Doz	125 mg	250 mg	500 mg
Geride dönen tablet sayısı	*	*	*

tokolüne ve ilgili mevzuata uygun olarak etiketlenmiş olması gerekmektedir. Bu koşulların sağlanması eczacının sorumluluğudur. Araştırma ürünlerinin etiketlenmesi ile ilgili olarak “İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu” ek 11’i referans olarak kabul edilmekte olup, etiketleme ile ilgili gereklilikler burada ayrıntılı bir şekilde açıklanmaktadır.* Eğer araştırma protokolüne göre hastaların sesli yanıt sistemi ile randomize edilmesi gerekli ise, doğru hastaya doğru ilacın temin edilmesi klinik araştırmada görev alan eczacının görevidir. Bunlara ek olarak araştırma ürününe ait etiket örneğinin araştırma protokolüne bağlı olarak klinik araştırmada görev alan eczacı tarafından saklanması gerekmektedir.6**

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yürürlükte olan “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” kapsamına giren araştırmaların ilgili mevzuat gereğince etik kurul onayının ardından

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına başvuruda bulunmaları ve Sağlık Bakanlığında izin alma gerekliliği vardır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığında söz konusu çalışmalar ilgili mevzuata uygunluk açısından eczacı ve doktorlar tarafından değerlendirilmektedir.

Şekil 1’de görüleceği üzere Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılan başvuru sayılarında giderek artış söz konusudur. Ülke olarak AR-GE ve yenileşime verilen önem arttıkça klinik araştırmalarda taraf olan tüm paydaşlara görev düşmektedir. Ancak, eczacılara düşen görev ve sorumluluk gittikçe artmaktadır ve bu bilinç yerleştirilmelidir. Ayrıca, lisans ve yüksek lisans eğitiminde klinik araştırmalarda eczacıların görev ve sorumluluklarıyla ilgili bilgilendirme ve eğitim yapılmalıdır.

* Sağlık Bakanlığı İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu Ek-11.

** Sağlık Bakanlığı İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu Aralık 2011. Bölüm 5.1.24 – 5.1.31

KAYNAKLAR

- Üresin Y. [Drug development phases]. AKAN H, editör. Klinik Araştırmalar Kitabı. 2. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2010. p.37-44.
- Akan H. [Planning and design of clinical research]. Klinik Araştırmalar Kitabı. 2. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2010. p.45-53.
- Resmi Gazete (15.05.1987, Sayı: 19461), 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu ek madde-10. 1987. p.1-48.
- Resmi Gazete (19.08.2011, Sayı: 28030). Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik 2011.
- Resmi Gazete (31.05.2012, Sayı 28309). 6308 Sayılı Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun ile Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanunda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun 2012.
- Pharmacy Guidelines and Instructions for DMID Clinical Trials. Division of Microbiology and Infectious Diseases National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health. Bethesda, MD: OCRA; 2007. p.4-6.