

Türkiye’de İlaç Biyoeşdeğerlik Çalışmaları ve Etik Uygulamalar

BIOEQUIVALENCE TRIALS AND ETHICAL APPLICATIONS IN TURKEY

Selçuk MISTIK*, Mümtaz MAZICIOĞLU**, Berrin GÖĞÜSTEN***, Aydın ERENMEMİŞOĞLU****

* Öğr.Gör.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, İyi Klinik Uygulama Merkezi Kalite Güvence Yön.,

** Yrd.Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, İyi Klinik Uygulama Merkezi Yard.Araşt.,

*** Uz.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İyi Klinik Uygulama Merkezi Yerel Koordinatör,

****Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, İyi Klinik Uygulama Merkezi Baş Araşt., KAYSERİ

Özet

İlaç geliştirme ve geliştirilen ilaçların insanlarda kullanımını öncesi yapılan çalışmalar, Helsinki Deklarasyonu’nda düzenlendiği şekliyle yürütülmektedir. Bu araştırmalarda uyulması gerekli kurallar konusunda uluslararası anlayış birliği geliştirilmiştir. Ulusal sağlık kurumları ise bu düzenlemeleri daha etkin bir şekilde uygulamaya başlamıştır. Kişisel hakların korunması ve çalışmaların daha güvenilir yürütülebilmesi için yapılan düzenlemeler hem iş yükünü artırmakta hem de daha fazla zaman almaya başlamıştır. Çalışmaların etkin bir şekilde ve zamanında yürütülmesi için mevcut uygulamaların işlevliliğinin artırılması yönünde yoğun çaba harcanmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Klinik araştırmalar, Etik, Biyoeşdeğerlik

T Klin Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi 2002, 10:285-289

Summary

The development of new remedies and their first use in man is being conducted as defined by the Helsinki Declaration. An international consensus has been developed on the rules to be followed during the conduction of these trials. National health institutions have more effectively started the applications of these arrangements. These arrangements, designed for the protection of individual rights, have both increased the burden of work and the time consumption. In order to conduct these trials more effectively and on time, we think that it will be convenient to spend big efforts to increase the effectiveness of the present applications.

Key Words: Clinical trials, Ethics, Bioequivalence

T Klin J Med Ethics, Law and History 2002, 10:285-289

Yeni ve eskilerine göre daha etkili ve daha az yan etkiye sahip ilaç geliştirilmesi için ilaç çalışmaları yapılması ve bulunan ilaçların insan denekleri üzerinde denenmesi kaçınılmaz bir gerekliliktir. Tıp ve eczacılığın tarihsel gelişiminde tedaviye giren ilk ilaçlar halk ilaçlarıdır (1).

Yeni bulunan ilaçların insanlara nasıl uygulanacağı konusunda, M.Ö. 500 yılında Hipokrat tarafından hayvan denemesinden bahsedilmiş, ancak yapılan deneye rastlanmamıştır (2). M.Ö.200 yılında Galen deneysel sonuç elde etmeden cıvanın öldürücü etkisinden bahsetmiştir. M.S.865-925 yıllarında Ebubekir Razi ilk defa Galen’in cıvanın öldürücü etkisi hakkındaki düşüncelerini maymunlar üzerinde denemiştir (2). M.S.1386-1470 yıllarında yaşamış olan Şerafettin Sabuncuoğlu Türk tıbbında bilinen ilk toksikolojik çalışmayı kendi üzerinde yapmıştır (3). 1526 yılında Paracelsus,

İbni Sina’nın ‘tababet tecrübedir’ sözünü benimser ve deneysel tıbbı kurumsallaştırır. Claude Bernard (1813-1878) deneysel fizyolojinin kurucularından olup, hayvanlarda deney konusunda bazı temel prensipleri koymuştur (2).

İnsanlar üzerinde yapılan deney ve ilaç araştırmaları, İkinci Dünya Savaşı’nda Almanya’da savaş esirleri üzerinde yapılan deney ve ilaç çalışmalarının insan hayatını hiçe sayarak yapıldığının Nuremberg Mahkemeleri ile ortaya çıkarılması ile çarpıcı bir hal almış ve bu çalışmalar hakkında geniş kapsamlı düzenlemeler yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır (4).

İkinci Dünya Savaşı sonrasında da Amerika Birleşik Devletlerinde etik kurallar hiçe sayılarak birçok çalışma yapılmıştır (4).

İkinci Dünya Savaşı’ndan sonra kurulan Dünya Tıp Birliği, 1964 yılında Helsinki’de toplanıp

insanlar üzerinde yapılacak deneylerin esaslarını belirlemiş ve Helsinki Bildirgesini oluşturmuştur. Helsinki Bildirgesi en son 2000 yılında Edinburgh'da olmak üzere beş kez gözden geçirilmiştir (1). Amerika Birleşik Devletlerinde de yapılan etiğe aykırı bilimsel çalışmaları engellemek için toplanan bir kurulun uzun süreli (4 yıl) çalışmaları sonrasında da 1979'da Belmont Raporu yayınlanmıştır (5).

Bu raporlar sonrasında, dünyada insan üzerinde yapılan bütün çalışmaların standart etik prensipler doğrultusunda tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanması ile ilgili uluslar arası etik ve bilimsel kalite standardı kavramı ortaya çıkmıştır. İnsan deneklerin katılımını içeren bu düzenleme 'iyi klinik uygulamalar' adı altında anılmaktadır. Amerika, Avrupa ve Japonya'nın katılımı ile iyi klinik uygulamalar için uyumlandırma çalışmaları (ICH-GCP) yapılmış ve bu kılavuz Avrupa Birliği Ülkelerinde 1997 yılında yürürlüğe girmiştir (1).

Belirlenen bu etik prensipler yanında, özellikle Talidomid adlı ilacın kullanımından sonra fetal anomali görülmesi nedeniyle yapılacak olan çalışmaların, insanlarda ilk uygulanması ve uygulama sırasının ve şeklinin belirlenmesi gerekliliği ortaya çıkmış ve bu doğrultuda insan deneylerinin dört fazda yapılması kararı alınmıştır (6).

Türkiye'de Faz 1 İlaç Araştırmaları

Faz 1 ilaç araştırmaları, tanım olarak hem ilaçların insanda ilk olarak denenmesini, hem de bu ilaçların biyoşekerlik ve biyoyararlanım çalışmalarını kapsar. İlaç çalışmalarının nasıl yapılacağı konusunda esas olan, çalışmanın yapıldığı ülkenin yerel sağlık yetkililerince hazırlanan yönetmeliklerdir. İlaç çalışmalarının nasıl yürütüleceğine dair yönetmelik ve kanunlar yanında biyoşekerliğe özgü tüzük ve yönetmelikler de mevcuttur. A.B.D.'de FDA yönetmelikleri, Almanya'da İlaç Kanunu, Avrupa Birliği İlaç Ürünleri Değerlendirme İdaresi (EMA) Sahipli İlaç Ürünleri Kurulu'nun (İSUK/CPMP) biyoyararlanım ve biyoşekerlik araştırması kılavuzu taslağı bunlara örnektir.

Ülkemizde 1993 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından İlaç

Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (7) ve 1994 yılında Farmasötik müstahzarların biyoyararlanım ve biyoşekerliğinin değerlendirilmesi hakkında yönetmelik (8) hazırlanmış ve bunların yürürlüğe girmesiyle bu çalışmaların yapılabilmesi için yasal zemin sağlanmıştır. İlaç araştırmalarının yapılmasında ayrıca Helsinki Bildirgesine uyulması şart koşulmuştur. Yasal gereklilikler yanında bioşekerlik çalışmalarında etik kurallara daha uyumlu ve kaliteli araştırma yapılabilmesini sağlamak için 1995 yılında yine T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu hazırlanmıştır (9).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde Kasım 1999'da başlayan çalışmalarla Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama Merkezi kurulmuş ve T.C. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 12.04.2000 tarihinde vermiş olduğu izin ile Türkiye'de ilk olarak Kayseri'de Faz 1 Biyoşekerlik çalışmaları başlatılmıştır. Bu çalışmalarda araştırma kliniğinin yanında anlaşmalı araştırma kuruluşu, destekleyici firma ve etik kurulların çalışması söz konusudur.

Etik kurullar ilaç çalışmalarında çok önemli bir yere sahiptir. Çalışmaların başlamasından önce yerel ya da gereğinde merkezi etik kurulun onayının alınması gerekmektedir. Etik kurul başvurusunda çalışma ile ilgili belgelerin listesini içeren bir dilekçe sunulur.

Etik kurula sunulan belgeler şunlardır:

1. Araştırmacıların adları, ünvanları ve kısa biyografileri, adresleri ve imzaları,
2. Destekleyen kuruluşun adı, adresi ve yetkililerin imzaları,
3. Destekleyici kuruluş ile sorumlu araştırmacı arasında, sorumlulukların paylaşıldığını gösteren imzalı belge,
4. Araştırma ile ilgili detaylı bilgiler;
 - a. Kimyasal ve farmasötik bilgiler,
 - İlacın veya ihtiva ettiği diğer maddelerin isimleri
 - İlacın kimyasal ve moleküler yapısı
 - İlacın kimyasal ve fiziksel özellikleri

İlacın üretim şekli, kontrol ve analiz yöntemleri

İlacın diğer ilaç ve kimyasal maddeler ile invitro etkileşmesi

İlacın klinik araştırmada kullanılacak formülasyonu

b. Farmakolojik bilgiler,

İlacın bilinen ve muhtemel etki mekanizmaları

İlacın sistem ve organlara etkisi

İlacın metabolizma, emilim, dağılım ve atılımı gibi farmakokinetik özellikleri

c. Akut, subakut ve kronik toksisite çalışmaları,

d. Teratojenik, kanserojenik, mutajenik ve reproduktif çalışmalar,

e. Diğer klinik öncesi bilgiler,

5. Araştırma ile ilgili klinik farmakolojik ve klinik bilgiler, bilinen veya muhtemel yan etkileri ve varsa bunların önemleri,

6. Klinik araştırma protokolü,

7. Araştırma ilacı ile ilgili yayın ve diğer referansların fotokopisi veya ayrı basımlarıdır.

Ayrıca bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve gönüllü bilgilendirme formlarının örnekleri verilir. Etik kurul talep ederse ek araştırma ve bilgiler sunulur (7).

Çalışmalar için yerel ya da merkezi etik kurul onayının gerekliliği şu kurallara bağlıdır; Farmasötik müstahzar olarak henüz bakanlıkça ruhsatlandırılmamış ilaçlarla yapılan tüm klinik araştırmalar, ruhsatlandırılmış ilaçlarda da yeni endikasyon çalışmaları, daha önce çalışılmamış bir hasta grubu üzerinde yürütülecek uygulama çalışmaları ve öngörülen dozun üstündeki yüksek doz çalışmaları için merkezi etik kuruldan izin alınır. Türkiye'de ruhsatlı olmayan, ancak dış ülkelerde ruhsatlı ve ruhsat aldığı ülkede kullanılmakta olan bir ilaçla yapılacak araştırma Faz III araştırması olarak kabul edilmektedir Yerel etik kurullar faz I ve Faz II araştırmaları ile henüz ruhsat almamış ilaçlarla yapılacak faz III araştırmalar için hazırlanan protokol ve belgeleri inceler, değerlendirir ve

uygun gördüklerini bakanlığa gönderir. Bunun dışında kalan faz III. ve IV. araştırma protokollerini inceler, uygulanıp uygulanamayacağına gerekeçeli olarak karar verir ve araştırma özeti ile birlikte kararını yazılı olarak Bakanlığa bildirir. Ayrıca yukarıda belirtilen merkezi etik kurul iznine tabi olmayan ruhsatlı ilaçların biyoyararlanım araştırmaları gibi rutin testlerle ilgili projeleri değerlendirir ve karara bağlar (7).

Etik kurul onayı alındıktan sonra gönüllüler temin edilir. Gönüllü temin etmek üzere ilan yapılacak etik kuruldan onay almak gerekmektedir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarına katılan gönüllülerde aşağıdaki şartlar aranır:

1. Gönüllünün belirli yaş sınırları içerisinde olması,
2. İlaçlarla ilgili aşırı duyarlılıklarının bulunmaması,
3. Gönüllülerin sağlıklı olması; fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal testlerinde bozukluk olmaması,
4. Tetkiklerin araştırma tarihinden en fazla 14 gün içinde yapılması (protokole göre bu süre daha kısa olabilmektedir),
5. İlaçların aynı zamanda uygulanması, aç karnına verilmesi ve standart olması,
6. İlaç uygulaması sonrası sıvı alım zamanı ve miktarının standart olması, bazı içeceklerin araştırma boyunca kullanılmaması (örn: greyfurt suyu ve metilksantinler),
7. İlaç uygulamasından önce protokolde belirtilen sürede ilaç almamış olması ve çalışma sırasında başka ilaç almaması,
8. Sigara kullanmaması, kullanıyorsa belirtilmesi,
9. Bazı ilaçlar için çalışma sırasında aşırı fiziksel aktivitede bulunulmaması (8).

Gönüllülerle ilgili etik uygulamalar

Çalışmalarda kullanılan gönüllü bilgilendirme formu ve bilgilendirilmiş gönüllü olur etik kurullara uygun olarak hazırlanır. Çalışma öncesi yapılan gönüllü bilgilendirme toplantısında bu iki belge

gönüllülere verilip okumaları istenir ve birer örneği kendilerinde kalır. Ayrıca bunların içerikleri sözel olarak açıklanır. Adı geçen metinlerin kapsamında:

1. Hiçbir gönüllünün araştırmaya katılmaya mecbur olmadığı ve isterse araştırmanın herhangi bir döneminde araştırmadan ayrılabilmesi,
2. Araştırmadan ayrıldığı takdirde bunun kendisi için hiçbir maddi veya manevi kayba neden olmayacağı,
3. Çalışma hakkında araştırmacılara istediği her türlü soruyu sorabileceği ve istiyorsa bilgilendirilmiş gönüllü olmasını imzalamadan önce karar vermek için yeterli süre düşünebileceği,
4. Araştırmadan yarar beklenip beklenmediği, amacı, alınacak ilaçlar ve ne şekilde alınacakları, ilaçların uygulanma yolları ve varsa invazif yöntemler,
5. Bilgilendirilmiş gönüllü olmasına imza ve tarih attığı takdirde gönüllü kabul edilip muayene ve tetkiklerinin yapılacağı,
6. Çalışmanın araştırma olduğu, muhtemel süresi, gönüllü sayısı,
7. Araştırma sırasında uymaları gereken kurallar, araştırmadan çıkarılabileceği durumlar,
8. Araştırmaya katılan gönüllülerin sigortalanmış olduğu ve sigorta bilgileri, herhangi bir zarar görmesi halinde bunun nasıl tazmin edileceği,
9. Gönüllülere araştırmaya katılmaları nedeniyle yapılacak olan ödeme hakkında bilgi,
10. Resmi makamların kimlik bilgileri saklı tutulmak koşulu ile tıbbi bilgilere ulaşabileceği ve araştırma sonuçlarının destekleyici firma tarafından kullanılıp resmi makamlara sunulabileceği,
11. Gönüllülerin kimliğini ortaya koyacak belgelerin gizli tutulacağı,
12. Araştırma sırasında gönüllünün katılım kararını etkileyebilecek bir değişiklik olursa bunun kendisine bildirileceği yer almaktadır(8).

Etik Kurulların biyoeşdeğerlik çalışmalarında yeri çok önemlidir. Çalışmalara izin alınması ve yürütülmesindeki her dönemde etik prensiplere

uyulur. Türkiye'de yapılan 34 adet faz III ve faz IV çalışmada toplam çalışma süresi 16 hafta iken, bu süre; Almanya'da 10 hafta, Fransa'da 6 hafta, İtalya'da 6 hafta, İngiltere'de 10 haftadır (10). Etik kurul onayları paralel yürüyen ülkelerde bu sürenin ülkemize göre daha kısa olması nedeniyle çalışmalar daha çabuk sonlandırılabilir. Ortaç G. ve ark. ülkemizde etik kurullarla ilgili sorunları;

1. Bürokrasinin fazla olması nedeniyle klinik çalışmalara başlama zamanının gecikmesi,
2. Özellikle Eğitim hastanelerinde olmak üzere iç yazışmaların fazlalığı,
3. Lokal etik kurullar ile merkezi etik kurul arasındaki iletişim kanallarında yaşanan tıkanmalar,
4. Merkezi etik kurul tarafından gerçekleştirilen uygulamadaki bazı değişikliklerin etik kurul yazışmalarından sorumlu personel tarafından bilinmemesi şeklinde tanımlanmışlardır (11).

Avrupa Birliği Ülkeleri için hazırlanan Klinik Araştırmalar Talimatı'nda (Clinical Trials Directive) standart ilaç ürünleri için yapılan başvuruların en geç 60 gün içinde cevaplanması gerektiği belirtilmiş olup, üye ülkelerin yönetmeliklerini buna uygun olarak değiştirme çalışmalarının Mayıs 2004'e kadar tamamlanması hedeflenmiştir (12).

Çalışmaların kısa sürede sonlandırılabilmesinin yeri göz ardı edilemeyeceğinden, biyoeşdeğerlik çalışmaları açısından da etik kurul kararlarının hızlı bir şekilde alınması uygun olacağını düşünüyoruz.

İnsanlar üzerinde yapılan ilaç çalışmaları için yasal düzenlemeler yurtdışında Nuremberg Kodu ile başlamış ve 1964 yılında Helsinki Deklarasyonu ile evrensel boyut kazanmıştır. Ülkemizde ilaç araştırmaları ile ilgili ilk yasal düzenlemeler çok yakın tarihte yapılmış olmasına rağmen, ICH-GCP kurallarına uygun çalışmaların yürütüldüğü bilinmektedir. Tasarımı ve yürütülmesi oldukça detaylı ve zor olan bu çalışmaların planlanan sürede bitirilememesinde etik kurul kararlarındaki gecikme de önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Klinik Farmakolojinin esasları ve temel düzenlemeler. 2.Baskı Hacettepe- Taş Ltd. Şti, Ankara, 2001:1.
2. Tıpta deneysel ve klinik araştırmalar tarihi.Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Tıp Tarihi Enstitüsü Yayın No:30.
3. Uzel İ, Süveren K. Mücerrebname (İlk Türkçe Deneysel Tıp Eseri-1468) Atatürk Kültür Merkezi Yayınları, Ankara, 1999:19.
4. Hatemi H. Medikal Etik (Kuram ve uygulama sorunları), Tavashı Matbaacılık, İstanbul, 1999:4-12.
5. The Belmont Report, U.S. Government Printing Office, Washington D.C. 1979, 20402.
6. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. baskı Hacettepe- Taş Ltd. Şti., Ankara, 2000:136.
7. T.C.S.B. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü İlaç Uygulamaları Hakkında Yönetmelik.29.01.1993 gün ve 21480 sayılı Resmi Gazete.
8. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoşekerliğinin Değerlendirmesi. Hakkında Yönetmelik. 27 Mayıs 1994 gün ve 21942 sayılı Resmi Gazete.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Ankara, 1995.
10. Nayır A. Uluslararası Klinik Araştırma Organizasyonu, XVI. Ulusal Farmakoloji Kongresi bildirileri, 2001:7-8.
11. Ortaç G, Kazak E, Salcı P. Türkiye'de Klinik Çalışmaların Uygulanması Sırasında Karşılaşılan Sorunlar, XVI. Ulusal Farmakoloji Kongresi bildirileri, 2001:156-7.
12. Sam AP. Clinical Trial Applications:C.M.C. Considerations. 2. International Symposium on the Harmonisation of the Drug Registration/Licensing Procedures, İstanbul, 2001:165.

Geliş Tarihi: 25.10.2001

Yazışma Adresi: Dr.Selçuk MISTIK
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği AD
38039 KAYSERİ
smistik@erciyes.edu.tr