

Merhabalar,

Öncelikle Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu'na benimle bağlantı kurdukları ve üyeliğe kabul ettikleri için çok teşekkür ederim. Umarım grup aracılığı ile ülkemizde gelişiminden büyük mutluluk duyduğum klinik farmakoloji konusunda artan bilinç ve organizasyonlara gelecekte daha aktif katılım olabilir. Bültenimizdeki ilk yazımda Türkiye'de ilgili tartışmaları uzaktan takip ettiğim bir konu olan ve su an görev aldığım İsveç'te klinik ilaç araştırmalarının değerlendirilmesi ve onayından bahsetmek istedim.



Medical Product Agency (MPA), lokal adıyla Läkemedelsverket, İsveç'in Uppsala şehrinde yer alan, ülkede ilaçlar, tıbbi teknik ve doğal ürünlerin kontrol ve onayından sorumlu resmi kurum olup hastaların ve sağlık kuruluşlarının güvenli ve etkin ürünleri amaç ve ticari değerlerine uygun kullanımını sağlamak üzere çalışmaktadır. Kurumda çoğunluğu eczacı, doktor ve çeşitli konularda doktora yapmış

uzmanlar olmak üzere yaklaşık 600 kişi görevlidir. Benim görev aldığım birim, "Klinik Çalışmalar ve Lisanslar", klinik ilaç araştırmaları ve lisans başvurularının değerlendirildiği ve onaylandığı, klinisyenler, eczacılar, prelinik araştırmacıları ve asistanlarıyla 28 kişilik bir ekipten oluşmaktadır. Ayrıca tıbbi teknik ürünlerin denendiği çalışmalar da tıbbi teknik birimiyle ortak olarak onaylanmaktadır (1).

Klinik ilaç araştırmaları bir ilacın klinik, farmakokinetik ya da farmakodinamik etkilerinin ortaya çıkarılması veya doğrulanmasını amaçlayan sistematik incelemelerdir. Bu çalışmaların amacı ilaçların muhtemel yan etkilerini saptamak, güvenliliğini ve etkililiğini tayin edebilmek için emilim, dağılım, metabolizma veya atılımlarının incelenmesi de olabilir. İsveç'te insanlar üzerinde yapılacak, prospektif, gözlemsel çalışmalar hariç bütün ilaç çalışmaları için MPA'dan izin alınması zorunludur. Bu izni almaksızın çalışma başlatan veya yürütmekte olan araştırmacılar için kanun hükmünde yaptırımlar söz konusudur. Çalışılan ilaç ruhsatsız veya ruhsatlı olabildiği gibi ek etki ve/veya güvenlilik değerlendirimi, farklı farmasötik form veya ruhsatlı olduğundan farklı bir endikasyon için deniyor olabilir. Gözlemsel çalışmalar halen tartışılıyor ve farklı ülkelerde farklı yorumlanabiliyor olsa da ilacın ruhsatına uygun kullanımının söz konusu olduğu ve tedavi şemasına

çalışma protokolüne göre karar verilmeyen, yani tedavinin çalışmaya dahil olma kararından ayrı olarak yapılacağı, ek tanı veya denetleme gerektirmeyen ve data analizi için daha çok epidemiyolojik metodların kullanıldığı çalışmalar olarak tanımlanmaktadır. Tıbbi teknik ürünler ise bir hastalığın veya tıbbi engelin tanı, tedavi veya önlenmesinde, anatomik veya fizyolojik bir prosesin incelenmesi veya değiştirilmesinde ya da fertilizasyon için kullanılan ürünler olarak tanımlanmaktadır.

MPA'ya son 10 yıl içerisinde gelen klinik ilaç araştırma başvurularının sayısı yıllık ortalama 450 civarındayken son zamanlarda Avrupa Birliği içerisinde azalış gösteren trende paralel olarak kurumumuza 2010 yılında toplam 335 çalışma için başvuru yapılmıştır. Avrupa Birliği içerisinde klinik ilaç araştırmalarının azalmasının sebepleri arasında son yıllarda yaşanan ekonomik krizin yansımaları, klinik faz çalışmaları ve piyasada kullanıma ulaşabilen ilaç sayısındaki azalma, faz I çalışmalarının modifikasyonlar ve kombinasyonlar nedeniyle seyreltilmesi, çalışmaların masraflar, daha istekli araştırmacı ve hasta potansiyeli nedeniyle başka coğrafi alanlara kaydırılması, yeni tip ilaçların piyasaya ulaşma zamanının uzaması, faz 4 çalışmalarının gözlemsel çalışmalarla yer değiştirmesi gibi nedenlerin bulunduğu düşünülmektedir.

Kurumumuza ulaşan ve geçerli olarak kabul edilen klinik araştırma başvuruları klinik, preklinik, istatistik, kinetik ve araştırmada denenen ürüne bağlı olarak eczacı veya biyoteknoloji incelemesi için ilgili uzmanlara dağıtılır. İlk değerlendirmeler en geç 30 gün içerisinde tamamlanarak başvurunun kabul edildiği veya değiştirilmesi, tamamlanması gereken kısımlar olduğu takdirde ilgili yorumlar başvuranlara iletilir ve ilgili soruların cevaplandırıldığı ve beklenen değişikliklerin yapılmış olduğu dokümanların kurumumuza ulaştırılması rica edilir. Bu tamamlayıcı başvuru sonrasındaki değerlendirmeler de ilk başvuruyu takiben 60 gün içerisinde sonlandırılır. 2010 yılı içerisinde kurumumuza yapılan 335 başvurudan %32'si primer değerlendirmede (30. gün), %64'ü tamamlayıcı değişiklikler sonrasında kabul edilmiş (60. gün), %3'ü bilimsel nedenlerle geri çevrilmiş ve %1'i de yönetsel olarak reddedilmiştir. Tamamlayıcı bilgilerin en sık istendiği konular arasında toksikoloji, fotosensitivite, etkilendirme ve GMP lisansı (iyi imalat prosedürü), doz, çalışmaya dahil etme ve etmeme kriterleri bulunmaktadır. Başvurular için ilgili destek gerek başvurular sırasında gerekse bilimsel danışma için başvurulduğu takdirde ilacın gelişim programı ve/veya protokol düzeyinde tarafımızdan sağlanmakta olup gerekse websayfamız aracılığıyla ayrıntılı açıklamalarla sağlanmıştır. Ayrıca Avrupa İlaç Ajansı (EMA, European Medicines Agency) ve insanlar için tıbbi ürünler komitesi (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) tarafından sağlanan hastalıklar veya klinik çalışmalar ile ilgili kılavuzlar ve görüş makalelerinin de dikkate alınması tavsiye edilir (2).

Klinik çalışmaların güvenli, değerlendirilebilir ve klinik olarak anlamlı bir soruya cevap olması temel beklentilerdir. Şu anki yönetmelik Avrupa komisyonunun klinik araştırmalar direktifi 2001/20/EC (3) olup 2012 yılına kadar güncelleştirilmesinin tamamlanması öngörülmekte, ayrıca Avrupa Birliği içerisinde klinik ilaç çalışmalarını ile ilgili olarak şeffaflığın arttırılması amacıyla EUDRA-CT veritabanının kamuya açık hale getirilmesi planlanmıştır. 1 Mayıs 2004 sonrasında insanlar üzerinde yapılan klinik ilaç araştırmaları için başvuru ve değerlendirmelerde Avrupa Birliği içerisinde ortak ilkeler benimsenmiştir. Üye ölkeler arasında harmonizasyonun iyileştirilmesine ve endüstrinin isteği üzerine birlik içerisinde çok merkezli çalışmalar için ortak onay verilmesine, yıllık güvenlilik raporlarının yeni formatının (DSUR, developmental safety update report) geliştirilmesine çalışılmaktadır. Ayrıca yeni ilaç adaylarının insanlar üzerinde ilk kez denendiği çalışmalar için (FTIM, first time in man) titiz bir inceleme yapılmakta olup bu çalışmalarda güvenliğin optimizasyonu amacıyla insanlar için tıbbi ürünler komisyonu (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) tarafından temel ilkeler belirlenmiş ve ilgili bir kılavuz hazırlanmıştır (4).

Klinik çalışmalar için yapılacak başvurularda zorunlu dokümantasyon içerisinde;

*Başvuru mektubu ve formu

*ICH-GCP (International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice) ile uyumlu çalışma protokolü

*Araştırıcı broşürü (IB, investigator's brochur), araştırılan tıbbi ürün dosyası (IMPD, Investigational Medicinal Product Dossier) veya ürün karakteristik özeti (SPC, summary of product characteristics)

*İlaç etiket metni

*Etik kurul izni (15 gün içerisinde yapılmış başvuru) almakta,

*Ve eğer varsa bilimsel danışma kurulunun görüşü, pediatrik araştırma planı, aynı ilacın denendiği diğer klinik çalışmalar ve ilaç ruhsatlandırma komisyonları ile ilgili bilgi ve ilaç paketi üzerinde yer alacak metnin de eklenmesi tercihen beklenmektedir.

Tıbbi teknik çalışmalarında ise;

*Klinik araştırıcı broşürü (CIB)

*Klinik araştırma planı (CIP)

*Ana taleplere uyulduğuna dair güvence

*Etik kurul onayı veya başvurunun yapıldığını gösterir belge

*Sigorta ile ilgili doküman

*Ürünün işaretlendiği metin

*Araştırıcının özgeçmişi

*Varsa karşılaştırılan ürün ile ilgili dokümantasyon

*Birlikte kullanılan ilaç ile ilgili bilgi (örneğin SPC).

30 Mart 2010 tarihli Avrupa Komisyonunun klinik araştırmalar konusundaki ayrıntılı yönetmeliği ("detailed guidance") sonrasında ilgili resmi kurum ile etik komiteleri arasında klinik ilaç araştırmalarının değerlendirilmesi konusundaki görev ayrımı da biraz daha netleşmiştir. Bu yönetmeliğe göre ülkeye spesifik talepler mümkün olmayacak ve klinik ilaç çalışma başvuruları elektronik olarak yapılacaktır. Referans güvenilirlik bilgisinin nerede bulunacağını (araştırmacı broşürü veya ürün karakteristik özeti) bir mektupla bildirilmesi, çalışma protokolünün mutlaka bir özet içermesi, protokolün içerisinde çalışmaya ve çalışılan ilaca dair risk/yarar değerlendirmesinin yapıldığı veya hastaların çalışmaya nasıl dahil edileceği ve bilgilendirilmiş olurlarının nasıl alınacağı gibi (her ne kadar İsveç'te bilinci kapalı hastalar üzerinde çalışma yapılması mümkün olmasa da bu kısım özellikle bilgilendirilmiş olur veremeyecek durumda olan hastalar için belirlenmiştir) ek bölümler talep edilmektedir. Çalışma sponsoru çalışmanın bitimini takiben örneğin uzatılmış takip gibi önemli protokol düzeltmelerini (substantial amendment) bildirebilecektir. Söz konusu ayrıntılı yönetmelikte ayrıca çalışma protokollerinde yapılan ve bildirilmesi zorunlu düzeltmelerin (substantial amendments) tanımı, hangi kuruma bildirileceği netleştirilmiştir. Böylece etik kurullar tarafından onaylanmış olan protokol değişikliklerinin bilgilendirme amaçlı olarak kurumumuza gönderilmemesi, araştırmacıların ve araştırma merkezlerinin yeterliliği, hasta bilgilendirilmesi ve bilgilendirilmiş olur formlarının da sadece etik kurullarca değerlendirilmesi beklenmektedir (5).

Çalışma protokolünde yapılan önemli düzeltmelerin (substantial amendments) de kurumumuza bildirilmesi ve onay alınması gerekmektedir. Bu başvurular ile ilgili kararlar da başvurudan sonraki 35 gün içerisinde sponsora bildirilmektedir. İlgili düzeltmeler sadece başvurunun onaylanması halinde yürürlüğe konulabilir. Bu konuda uygulanan yönetmelik, 2001/20/EC yönetmeliğini kapsayan ve destekleyen, ayrıca tıbbi ürünlerin denendiği klinik çalışmaların, önemli düzeltmelerin ve çalışma sonlandırılmasının ilgili makamlarca onayını düzenleyen ayrıntılı yönetmeliktir. Önemli düzeltmeler çalışmaya katılanların güvenliğini, fiziksel veya zihinsel sağlığını (risk/yarar oranı) veya çalışmanın bilimsel değerini etkileyen değişiklikler olarak tanımlanır. Değişikliğin bu tanıma uyup uymadığının kararı sponsora ait olup bu konuda ilgili resmi kurum ücretsiz olarak ve gecikmeksizin görüş bildirmelidir. Buna göre örneğin araştırmacı broşürünün yıllık güncelleştirilmesi eğer risk/yarar oranını değiştirmiyorsa önemli bir düzeltme olarak sınıflandırılmamaktadır. Bunun yanında sponsor yapılan düzeltmelerin ilgili klinik çalışmanın tamamen yeni bir çalışma olarak değerlendirilip değerlendirilmeyeceğinin de bilincinde olmalıdır ki bu durumda yeni bir başvuru yapılması daha uygundur. Önemli değişikliklerle ilgili olarak sponsor protokol numarası, çalışma

başlığı ve sponsorun değişikliği identifiye eden özgün kodlamasını içeren, imzalı başvuru mektubu ile ilgili düzeltme başvuru formu düzeltmelerin listesi, sebebi, çalışmanın EudraCT numarası, ve eğer düzeltme birden çok çalışmayı etkiliyorsa EudraCT numaraları ve düzeltme kodları bildirilmelidir. Düzeltmenin tanımının protokolün önceki ve yeni versiyonunun değişikliklerin ayrıntılı olarak gösterildiği ve sadece değişikliklerin gösterildiği dokümantasyonlarla sağlanması, ayrıca protokolün yeni versiyonunun da tarih ve versiyon numarasıyla bildirilmesi gerekmektedir.

Klinik çalışmalarda gözlenen yan etkilerin bildirilmesi sponsorun sorumluluğunda olup ilgili resmi kuruma yıllık güvenlilik raporu şeklinde ve/veya şüpheli beklenmeyen ciddi reaksiyonların (SUSARs, suspected unexpected serious adverse reactions) daha acil olarak rapor edildiği şekilde uygulanabilmektedir (6). SUSAR görülen hastaların güvenliliğinin takibi ve değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır. Eğer yıllık güvenlilik raporu birden fazla çalışma protokolünü kapsıyorsa ilgili EudraCT numaralarının da başvuruda bildirilmesi zorunludur. SUSAR tipi yan etkilerin ayrıca sponsor veya temsilcisi tarafından EudraVigilance veritabanına girilmesi zorunludur. Ticari olmayan ve kısıtlı ekonomisi olan sponsorlar için SUSAR rapor edilmesinde MPA yardımcı olmaktadır. Ayrıca şimdiden kurumumuz tarafından DSUR (developmental safety update report) formatındaki yan etki raporları kabul edilmeye başlanmıştır (7).

Lisans sistemi İsveç'te piyasada olmayan veya ruhsatlandırılmamış olmasına rağmen onaylı alternatifinin yokluğu nedeniyle sağlık kurumlarında kullanımına ihtiyaç duyulan ilaçların reçete edilebilmesine olanak veren ulusal bir uygulama olup farklı Avrupa ülkelerinde farklı uygulamaları vardır. Kısaca lisans bir eczanenin ruhsatsız bir ilacı izin verilen bir hastanın reçetesi karşılığında temin etmesine izin verir. Her hasta ve her eczane için ayrıca başvurulması beklenmekte, ilgili karar da bu bazda ilgili eczaneye bildirilmektedir. MPA'nın bu uygulaması oldukça kısa bir süre içerisinde gerçekleştirilmekte olup başka ülkelerde bulunabilen "named patient basis" programının benzeridir. Veterinerlikte kullanılan ilaçlar için de herhangi bir klinikte tedavi edilen hayvanlar için bu iznin verilmesi mümkündür. Bu uygulamanın Türkiye'de olup olmadığı hakkında bir bilgiye henüz maalesef ulaşamadım.

Başvuru prosedürü sürecinde herhangi bir hekim tarafından yazılan reçeteye dayanarak ilgili eczane öncelikle ilacın teminini kontrol eder ve elektronik başvuru formunu doldurup MPA'ya başvuruda bulunur. MPA her başvuru için vakaya özel olarak hekimler veya veteriner hekimlerin görüş bildirdiği ve yürürlükteki mevzuata göre bir değerlendirmede bulunur ve eğer kabul edilebilir standartlar varsa (GMP, farmasötik kalite gibi) bu iznin verilmesi mümkün olabilir. Bu iznin geçerliliği bir yıl olup, reçete eden hekim hastayı bilgilendirmekle ve ilacın muhtemel yan etkilerini kurumuna bildirmekle sorumludur. Bu sistem ancak kısıtlanmış şartlar altında ve vaka spesifik

olan bu uygulama ancak ruhsatlı bir alternatifin bulunmadığı ve mutlaka gerekli görülen tedaviler için kullanılabilir.

İnsani amaçlı ilaca erken ulaşım programı (CUP, Compassionate Use Programme) Avrupa Birliği içerisinde henüz ruhsatlandırılmamış ancak etkililiği gösterilmiş bir ilacın başka tedavi alternatifi olmayan, yaşamı tehdit eden, kronik veya ciddi sakatlığa yol açan hastalığı olan, fakat bu ilaçla yapılan klinik çalışmalara katılması mümkün olmayan hastalara ulaştırılabilmesine olanak sağlayan bir uygulamadır. İnsani amaçlı ilaca erken ulaşım programı için başvurulabilecek ilacın güvenliliği ile ilgili bilgiler ilacın içinde bulunduğu geliştirilme aşamasına bağlı olarak sınırlı olabilir. Ancak toksisite ve farmakokinetik çalışmalarının tamamlanmış ve analiz edilmiş olması gerekir. Bununla birlikte hastalara verilecek en iyi doz aralığı ve sıklığı, ilacın güvenlik profili konusunda hala belirsizlikler söz konusu olabilir.

Program üye ülkeler tarafından koordine edilmekte ve uygulanmakta olup, böyle bir programın ne zaman ve nasıl başlatılacağı üye ülkelerin ulusal yasalarıyla bağımsız olarak düzenlenir. Avrupa İlaç Ajansı EMA'nın insanlar için ilaçlar komitesi CHMP üye ülkelere insani amaçla erken erişilebilen ilaçların nasıl kullanılacağı ve dağıtılacağı konusunda tavsiyede bulunabilir ve hangi hastaların tedaviden faydalanabileceğinin tayininde yardımcı olabilir. Komite bu tavsiyeleri üye ülkenin isteği üzerine sağlayacak olup bu tavsiyeler üye ülkenin ulusal yasalarının gerektirdiklerinin yerini alamaz. Program en az iki hasta için başlatılabilir ve bu program aracılığı ile bu durumdaki hastalarını tedavi etmek isteyen hekimler ilgili resmi kuruma başvurarak gerekli prosedürü takip etmek ve herhangi bir yan etki görüldüğünde ilgili resmi kuruma bildirmekle yükümlüdürler. Avrupa İlaç Ajansı'nın bu konudaki düzenlemeye (Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004) uygun kılavuzuna ajansın websayfasından ulaşılabilir (8). Bu program Türkiye'de de yürürlükte olup ilgili kılavuza İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün web sayfasından ulaşılabilir (9). İsveç'te bu program ile ilgili düzenleme ve kılavuz henüz yürürlüğe girmemiş olup, bu konudaki hazırlıklar devam etmektedir. Bu süre zarfında CUP ile ilgili yapılan başvurular klinik çalışmalar ve lisanslar çerçevesinde değerlendirilmektedir.

Umuyorum ki bu makaleyle Türkiye'de ve diğer Avrupa Ülkeleri'nde benzer uygulamaları olan klinik ilaç araştırmaları ve ilgili diğer uygulamaların resmi kurumlarda nasıl değerlendirildiği konusunda özet bilgi verebilmişimdir. Değerli meslektaşlarımın soruları olursa benimle bağlantı kurmalarını rica eder, iyi çalışmalar dilerim.

Selamlar,

Arzu Güneş Granberg

Referanslar:

1. <http://www.lakemedelsverket.se/english/product/Medicinal-products/Clinical-trials/>
2. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058001ff89
3. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:en:PDF>
4. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>
5. [Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial](#)
6. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/06/WC500093378.pdf
7. www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500002827
8. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058007e691
9. [http://www.ieg.gov.tr/Default.aspx?sayfa=recete_mevzuat&lang=tr-tr&thelawtype=6&thelawId=285.](http://www.ieg.gov.tr/Default.aspx?sayfa=recete_mevzuat&lang=tr-tr&thelawtype=6&thelawId=285)