

ULUSLARARASI KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMALARI VE GCP (GOOD CLINICAL PRACTICE)

Yağız ÜRESİN

International clinical pharmacology researches and GCP (good clinical practice).

İlaç (medicine, medication) geliştirilmesi sürecinde gerekli hayvan toksikolojik ve farmakokinetik deneyleri tamamlandıktan sonra sıra "İnsan Farmakolojisi", "Klinik Farmakoloji" ya da "Faz I" diye adlandırılan çalışmalara gelir. Burada amaç geliştirilen droğu (drug, etkili madde) ilk kez insanlarda denemek, istenmeyen etki ya da "olay" profilini saptamak, güvenle çıkılabilecek en yüksek dozu belirlemek ve en geniş anlamıyla farmakokinetik özelliklerini tanımlamaktır.

KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMA ÖRNEKLERİ

İnsanda ilk yapılan çalışmalar tek ve çoğul doz dayanırlılık çalışmalarıdır. Buradaki birincil amaç droğun insandaki dayanırlılığını belirlemektir. Droğun güvenilir en yüksek dozu da bu çalışmalarda saptanmalıdır. Analitik prosedürün olgunlaştırılması ve droğun farmakokinetiği hakkında fikir edinilmesi ikincil amaçlardır. Bundan sonra ileri farmakokinetik çalışmaları gündeme gelir. ADME (absorbtion, distribution, metabolism and excretion), doz-farmakokinetik ilişkisi, birey içi ve bireyler arası değişkenlik bunların başlıcalarıdır. Son aşamada özel çalışmalar bulunur. Bunlar; çoğul doz farmakokinetiği, mutlak ve görece biyoyararlanım (market formunun geliştirme formuyla karşılaştırılması), drog-drog etkileşimi, yiyecek etkileşimi ve yaşlılar, karaciğer ve böbrek yetersizliği gibi özel hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalardır. Bu çalışmaların varlığı ve sırasını drog hakkında o zamana dek edinilen bilgiler, düzenleyici otoritelerin istekleri ve firmanın stratejisi belirler.

KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMALARININ YAPISI

Klinik Farmakoloji çalışmaları aşağıda sıralanan birimlerde, bölümler arası içerik kısmen değişiklik göstererek paylaşılır.

1. İlacı geliştiren firmanın (sponsor) araştırma geliştirme bölümü içinde yer alan klinik farmakoloji ile ilgili ünite;

Burası çalışmanın beynidir, çalışmaya burada karar verilir, planlanır, gerekli bilimsel, maddi ve bürokratik altyapı sağlanır, uygun bir araştırmacı seçilir, denetlenir, yönlendirilir, çalışmanın gidişine göre çalışma hakkında karar verilir, araştırmacı tarafından kaydedilen bulgular toplanır, kan örnekleri analizciye ulaştırılır, klinik ve analiz sonuçları klinik, farmakokinetik ve istatistiksel açıdan değerlendirilir, nihai doküman oluşturulur.

2. Araştırmacı;

Bu, çeşitli ülkelerdeki özel klinik farmakoloji enstitüleri olabileceği gibi üniversitelerin ya da hastanelerin bölümleri de olabilir. Burada teklif edilen protokol değerlendirilir, uygun koşullar sağlanır, gönüllüler bulunur ve çalışma droğu gönüllülere uygulanır, gereken testler yapılır, denekler izlenir, kan örnekleri toplanır ve çalışma sorumlusuna yollanır.

3. Analizci;

Geliştirilmekte olan drog için spesifik analiz yöntemi oluşturur, bunu yeniler, uluslararası standartlara uydurur, gönderilen örneklerin analizini yapar.

Bazı yapılarda tüm bu işlevler bir araya getirilebileceği gibi bazı durumlarda farmakokinetik ve istatistik değerlendirme, örnek analizi ve hatta veri tabanı oluşturulması dış kuruluşlara yaptırılabilir.

GCP (GOOD CLINICAL PRACTICE)

Klinik Farmakoloji çalışmalarında bilimsel kaygıların yanında çeşitli denetleyici kuruluşların (ör. FDA= Food and Drug Administration) taleplerine, yönlendirmelerine ve tavsiyelerine uymak ve toplumsal denetimden geçmek (etik komiteler) ağırlık kazanmaktadır. Yönlendirmeler giderek daha belirleyici olmakta ve yaptırımları artmaktadır. A.B.D. başta olmak üzere Avrupa ülkeleri ve Japonya'da bu kurallar yönetmeliklerle düzenlenmekte GCP (Good Clinical Practice) adı altında standartlaştırılmaktadır. GCP'nin Türkçe karşılığı "İyi Klinik Uygulama" olarak alınabilmekle birlikte bu kavram başka birçok uygulamayı çağrıştırabileceğinden, anadili İngilizce olmayan diğer ülkelerde yapıldığı gibi "EKG" benzeri birtak kavramı anlatan GCP teriminin kullanılması daha doğru olsa gerektir. GCP kısaca: "**Klinik denemelerin yüksek bilimsel ve etik standartlara uymasını, iyi monitörize ve dökümante edilmesini, verifiye edilebilir olmasını belli standartlar içinde sağlamak üzere oluşturulmuş kurallar bütünü**" olarak tanımlanabilir.

GCP'yi oluşturan kurum ve etmenler şöyle özetlenebilir:

- Helsinki deklarasyonu
- Tıp kurumları
- Sağlık otoriteleri
- Tıp bilimi
- Yasalar, yönetmelikler, yönergeler
- İlaç endüstrisi
- Bilimsel ve ticari yarışma
- Ekonomik baskı
- Kalite bilinci
- Tanıtım saptırması.

GCP'nin düzenlediği başlıca konular aşağıdakilerdir:

- Araştırmacı seçimi
- Protokol içeriği

- Etik komite ve hasta bilgilendirme ve oluru
- Deney denetimi, veri geçerliliği ve kaynak geçerliliği
- İstenmeyen olay bildirimini
- Drog sayımı
- Veri işlenmesi, bilgisayar ve istatistik kullanımı
- Deney raporu içeriği
- SOP (standart işlem yöntemleri), kalite güvencesi
- CRF (olgu kayıt formu) ve diğer çalışma dökümanlarının arşivlenmesi.

SONUÇ

Uluslararası klinik çalışmalarda GCP uygulamasında karşılaşılan sorunlar ve olumlu yönler aşağıda özetlenmiştir.

Sorunlar:

- 1- Hasta bilgilerinin gizliliği
- 2- Tek bir çalışmadan sorumlu belirli personelin ayrılabilmesi
- 3- Hastane personelinin sık sık değişmesi
- 4- Oluşan ek yük için personelin ek ücret alamaması
- 5- Çok merkezli çalışmalarda değişik etik komitelerin çelişen talepleri
- 6- GCP yönergelerinin hâlâ bir tavsiye olarak algılanması
- 7- Denemelerin denetlenmesinin istisnai bir durum olarak görülmesi
- 8- Hastalarla yapılan klinik çalışmaların (denemelerin) kamuoyu ve kitle iletişim araçları önündeki kötü ünü
- 9- Araştırmacıların denetlenmekten hoşlanmaması.**

Olumlu sonuçlar:

- 1- SOP'ların işlemleri şeffaflaştırması
- 2- Yapılan toplam çalışma sayısında azalma
- 3- Çalışma protokolü, monitörize etme/veri verifikasyonu, istatistiksel değerlendirme, nihai döküman ve arşivlemede belirgin kalite artışı
- 4- Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmaların tek bir uluslararası ruhsat dosyasına konulabilmesi.

GCP en fazla yeni bir tedavi ya da tanı yöntemi geliştirmek amacıyla olan kurum ya da kişileri, dolayısıyla ilaç Firmaları ve Faz 1, 2, 3 çalışmaları yürüten araştırmacıları bağlamakla birlikte, giderek diğer tıbbi uygulama alanlarında da ağırlık kazanmaktadır. İlk başta boşuna külfet ve masraf getiren, bilimsel yönü olmayan, bir akademisyenin, bir klinisyenin vaktini harcamayacağı bürokratik bir uygulama olarak görünse de, öncelikle hasta haklarının korunmasını ve giderek yapılan çalışmaların kalitesini, güvenilirliğini ve evrenselliğini güvence altına aldığından, GCP dikkate alınması gereken bir uygulamadır.