

İYİ KLİNİK UYGULAMA/GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)

H. Erdal AKALIN

Good clinical practice (GCP).

Yeni bir kimyasal maddenin ilaç olarak geliştirilebilmesi için çeşitli araştırma dönemlerinden geçmesi gerekmektedir. Bu çalışmalar genellikle 10-12 yılda tamamlanabilmekte ve en az 200 milyon dolara mal olmaktadır.

Yeni bir kimyasal maddenin ilaç olarak geliştirilmesinde ön görülen çalışmaların başında "**klirik öncesi araştırmalar**" (**nonclinical research**) dönemi gelmektedir. Bu dönemde toksikoloji (akut ve subkronik), mutagenisite, karsinogenisite ve farmakolojik araştırmalar yapılır. Bu çalışmaların sonucunda yarar-zarar, güvenlilik-toksisite, en yüksek tolere edilebilen doz-toksik olmayan etkili doz, LD₅₀-ED₅₀ ile ilgili sorular ve sorunlar hayvan çalışmalarında araştırılır ve cevap bulunur.

Ancak hayvanlarda alınan sonuçların insanlara tam olarak uyması söz konusu olmadığı için yeni bir takım araştırmalara gerek vardır. İşte bu araştırmaların insanlarda yapıldığı döneme "**klirik araştırmalar**" (**clinical research/development**) dönemi adı verilir. İnsanlarda yapılan klinik araştırmalar "**iyi klinik uygulama/good clinical practice (GCP)**" adı verilen bir grup kurallar içinde yapılmak zorundadır.

İyi klinik uygulama/good clinical practice (GCP) tanımı şu şekilde yapılabilir: Yeni bir ilaç veya araştırma/geliştirme safhasında kabul edilen bir ilaç ile yapılan klinik çalışmalarda uyulması gereken uygulamalardır. İyi klinik uygulama ile klinik araştırmalarda erişilmesi gereken üç amaç vardır. Bunlar:

- a) İnsan haklarına uymak,
- b) Klinik araştırmalarda yüksek standarda erişmek ve
- c) Bilimsel yanılma ve sahtekarlığı önlemek şeklinde sıralanabilir.

Klinik araştırmalar dört fazda yapılmaktadır:

1. Faz 1 çalışmaları, ilacın metabolik ve farmakolojik özelliklerini, artan dozlarda ortaya çıkabilecek yan etkilerini ve olası etkinliğini araştırmak amacı ile planlanır.

2. Faz 2 çalışmaları, ilacın belirli hastalık veya klinik durumlardaki etkinliğini incelemek amacı ile yapılan kontrollü çalışmalardır. Etkinliğin yanı sıra, yan etkiler, risk faktörleri de incelenir. Ancak bu fazdaki çalışmalardaki ana amaç ilacın etkinliğinin araştırılmasıdır.

3. Faz 3 çalışmaları, daha geniş hasta gruplarında, kontrollü, karşılaştırılabilir olarak yapılan klinik etkinlik yanı sıra, güvenlilik, yan etki, yarar-risk ilişkilerinin incelendiği, yeterli, geniş ve doğru bilgi elde etmek için düzenlenen çalışmalardır. Genellikle birkaç yüz ile birkaç bin hastada yapılır.

4. Faz 4 çalışmaları (marketing veya post marketing), aynı indikasyon için kullanılan ilaçlarla yeni ilacın karşılaştırıldığı ve birbirine olan üstünlüklerinin incelendiği çalışmalardır. Ancak bir ilacın ruhsat alması için yapılması şart değildir.

Bütün bu klinik araştırmalar sırasında uyulması gereken kurallar daha önce de belirtildiği gibi **iyi klinik uygulama** kuralları başlığı altında toplanmıştır. Bu klinik araştırmaların yapılabilmesi için üç kurumun birarada olması gerekmektedir. Bu kurumlar şunlardır:

1. Araştırmacı (investigator),
2. Destekleyici (sponsor) ve
3. İzleyici (monitor).

Araştırmacı: Eğitimi ve deneyimleri ile belli bir konudaki klinik araştırmayı yürütebilecek kişi veya kişileri tanımlar. Eğer bir kişi kadın hastalıkları konusunda eğitilmiş ve bu hastalıkların tedavisinde deneyim sahibi ise, bu konuda klinik bir çalışma yapabilir, ancak örneğin çocuk hastalıkları konusunda bir araştırma yapamaz.

Araştırmacının önemli sorumlulukları vardır. Bu sorumluluklar şu şekilde sıralanabilir:

- Klinik araştırmayı GCP kurallarına uygun olarak yürütmek,
- Çalışmada tıbbi etik kurallarına uymak,
- Çalışma ile ilgili tüm verileri saklamak,
- Çalışma sırasında ve sonrasında destekleyiciye rapor vermek,
- Yan etkileri en kısa zamanda bildirmek.

Araştırmacının uyması gereken GCP kurallarının başında insan haklarına uygun (Helsinki ve Hong Kong deklarasyonları) çalışma yapmak gelmektedir. Bunun için her klinik araştırma öncesinde çalışmanın etik kurallara uygun olup olmadığı incelenmeli ve uygun bulunursa yapılmasına izin verilmelidir.

İkinci kural yüksek standartta klinik çalışma yapma kuralıdır. Bunun içinde yerine getirilmesi gereken bazı şartlar vardır. Yüksek standartta çalışmalar yapılabilmesi için gerekenler tablo 1'de sunulmuştur. Araştırmacının bu kurallar içinde kalması hem insan haklarına uygun, hem de yüksek standartta klinik çalışmalar yapılmasını sağlayacaktır.

Tablo 1. Klinik çalışmalarda yüksek standart.

-
1. Gerekli dökümanlar
 - a) Çalışma protokolü
 - b) Araştırmacı broşürü
 - c) Araştırmacının (ların) CV'si
 - d) Hasta kayıt formu
 - e) Son rapor
 2. Etik konular ile ilgili
 - a) Etik kurulun yapısı
 - b) Etik kurul onayı
 - c) Hasta izin belgesi
 3. Monitorizasyon (izleme)
 4. Belgelerin arşivlenmesi
-

Destekleyici: Destekleyici veya sponsor, klinik çalışmayı destekleyen kuruluştur. Bu kuruluş genellikle ilacı bulan ve geliştiren endüstri kurumudur. Bazı ülkelerde bu kurum klinik çalışma yapma yükümlülüğünü "Clinical Research Organization" adı verilen kuruluşlara verebilir. Ancak sonuçlardan sorumlu olan kuruluş, ilacı geliştiren kurumdur.

Destekleyicinin de önemli sorumlulukları vardır. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz:

- Araştırmacı veya araştırmacıların seçimi,
- Araştırmacının yeni ilaç hakkında bilgilendirilmesi (araştırmacı broşürünün hazırlanması ve verilmesi),
- GCP kurallarına uygun olarak çalışma protokolünün hazırlanması,
- Çalışma protokolünü yürütmek için gerekli olanakların sağlanması (ilaç, formlar, v.b.),
- Klinik çalışmaların GCP kurallarına uygun olarak yürütüldüğünün izlenmesi.

Destekleyicinin en önemli sorumluluklarından biri GCP kurallarına uygun protokol hazırlamaktır. Tablo 2'de böyle bir protokolda bulunması gereken önemli başlıklar verilmiştir.

Tablo 2. GCP kurallarına uygun bir klinik çalışma protokolünde bulunması gerekenler.

-
1. Giriş
 2. Genel bilgiler
 - a. Farmakolojik bilgiler
 - b. Klinik deneyim (varsa)
 - c. Yan etkiler
 - d. İlaç etkileşimleri
 3. Amaç
 4. Çalışmanın tanımı
 - a. Yapısı ve plan
 - b. Süresi
 - c. Hasta sayısı ve türleri
 5. Deneysel metodlar
 - a. Hasta seçimi kriterleri
 - b. Çalışma ilacı
 - c. Çalışmada kullanılacak işlem ve yöntemler
 - d. Etkinlik değerlendirme kriterleri
 - e. Güvenlilik (yan etki) değerlendirme kriterleri
 6. Yönetim ile ilgili konular
 - a. Çalışmanın monitorizasyonu
 - b. Bulguların kaydı ve saklanması
 - c. Bulguların analizi
 - d. Erken sonlandırma
 - e. Gizlilik
 - f. Yayın kuralları
 7. Sonuçlar
 8. Hasta kayıt formları
 9. Yan etki bildirim formları
-

Böyle bir protokolü yürütebilecek araştırmacıların seçimi de destekleyicinin en önemli görevlerinden biridir. Bu seçimi yaparken destekleyicinin bir araştırmacıda araması gereken özellikler şunlar olmalıdır:

- a) Planlanan çalışma ile ilgili deneyimi bulunması,
- b) Daha önce GCP kurallarına uygun klinik çalışma yürütmiş veya içinde yer almış olması,
- c) Bir klinik çalışma için bütçe hazırlayabilmesi ve kullanabilmesi,
- d) GCP kurallarına göre hazırlanmış bir klinik çalışma protokolünü yürütebilme yeteneği ve isteği bulunması.

Destekleyicinin bir araştırmacı ile klinik çalışma protokolü imzalamadan önce araştırmacının ve kendisine yardım edeceklerin CV'lerini istemesi ve bunları dikkatlice incelemesi şarttır. GCP kurallarına uygun yapılmayan çalışmaların hem bilimsel, hem de yasal olarak değerleri yoktur. Destekleyicinin bu duruma düşmemesi gerekir.

İzleyici/Monitor: GCP kurallarına uygun araştırma yapabilmek için destekleyicinin bu çalışmaları izlemesi, bir başka deyimle denetlemesi gerekir. Bunu yapacak olan da **izleyici/monitor**'dir. Genellikle çalışmayı destekleyen kuruma bağlıdır. İzleyicinin sorumlulukları şunlardır:

- Çalışma sırasında GCP kurallarına uyulup uyulmadığını izlemek,
- Araştırmanın çalışma protokolüne uygun yürütölüp yürütölmediğini izlemek,
- Çalışmanın yürütölmesi sırasında ortaya çıkan sorunları saptayıp, düzeltilmesini sağlamak,
- Çalışmanın kurallara uygun yürütölmemesi durumunda çalışmanın sonlandırılmasını önermek,
- Yan etkileri en kısa sürede bildirmek.

Görölldüğü gibi GCP kurallarına uygun bir klinik çalışma yapılmasında uyulması gereken kurallar olduğuça fazla ve detaylıdır. Bunlara hem araştırmacı, hem destekleyici ve hem de izleyicinin uymaları gerekmektedir. Bu kurallara uyulması ile daha yüksek kaliteli klinik çalışmalar elde edilmekte, klinik çalışmaların her döneminde şeffaflık sağlanmakta ve en önemlisi tıbbi etik konusunda bilgi ve deneyimimiz artmaktadır. Bu kurallar içinde kalındığı sürece amaçlara (**insan haklarına uyum, yüksek kaliteli çalışma yapma, bilimsel yanıtma ve sahte karlığın önlenmesi**) ulaşmak daha kolay olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Guarino RA: Obligations of investigator, sponsor, and monitor, "RA Guarino (ed): *New Drug Approval Process*" kitabında s.177, Marcel Dekker, New York-Basel-Hong Kong (1993).
2. Rosenfeld-Bate S, Calcamuggio M: The IND and clinical investigator's brochure, "R A Guarino (ed): *New Drug Approval Process*" kitabında s.39, Marcel Dekker, New York-Basel-Hong Kong (1993).
3. Stool E R, Calcamuggio M: Nonclinical research evaluation, "R A Guarino (ed): *New Drug Approval Process*" kitabında s.1, Marcel Dekker, New York-Basel-Hong Kong (1993).

elemanı da olabilir. CRO, klinik araştırmaı sponsor adına başlatan, takip eden ve sonlandıran kuruluşlardır. Her iki halde de monitorun gerekli kalifikasyona ve yeterli tecrübeye sahip olması gereklidir.

Monitorun başlıca sorumlulukları şu şekilde sıralanabilir:

1. Önceden belirlenmiş prosedürlere göre çalışması:

Sponsor tarafından belirlenmiş Standard Operating Procedures (SOP)'e göre çalışarak araştırmanın başlamasından önce, araştırma sırasında ve sonrasında araştırıcıya düzenli ziyaretler yapar. Bu ziyaretlerde, herhangi bir sorun olup olmadığını, protokole uyumu, araştırmanın hızını, başlangıçta ekipman, olanaklar ve yardımcı personel açasından mevcut olan koşulların devam edip etmediğini gözlemler ve sponsor adına denetler.

2. Yardımcı personelin izlenmesi:

Araştırıcıya yardım eden personelin araştırma hakkında yeterli bilgiye sahip olup olmadıklarını, protokole uyumlu çalışıp çalışmadıklarını izler.

3. Haberleşme:

Monitor, sponsor ile araştırıcı arasında sürekli haberleşmeyi sağlayan temel kişidir.

4. Kaynak belgelerin kontrol edilmesi:

Monitor, olgu rapor formlarındaki verileri kaynak dökümanlarla (laboratuvar test raporları, EKG, radyografi, antibiyogram raporları v.s) karşılaştırmalı olarak kontrol etmeli ve eğer yanlışlık veya atlama varsa araştırıcıyı haberdar etmelidir. Yanlış girilen bilgiler araştırıcı tarafından ya da onun onayı ile, eski bilgi okunacak şekilde, karalama ya da tipekseleme yapmadan düzeltilmelidir. Kaynak belgelerin kontrolü en hassas ve tartışmalı konulardan biridir ve uygulanmasında ülkeden ülkeye değişen zorluklar vardır. Ancak bu konudaki kültür farklılıkları ve önyargılar giderek yumuşamaktadır.

5. Araştırma numunelerinin denetimi:

Araştırma numunelerinin saklanması, dağıtımı, kullanılmayanların geriye gönderilmesi ve dökümantasyonunun emniyetli ve yerel yönetmeliklere uygun bir biçimde yapılıp yapılmadığının denetlenmesi monitorun sorumlulukları arasındadır.

6. Bilgilerin sponsora iletilmesi:

Araştırma ile ilgili bilgilerin ve sonuçların sponsora iletilmesinde araştırıcıya yardım etmek monitorun bir diğer sorumluluğudur.

7. Ziyaret raporlarının düzenlenmesi:

Monitor, sponsora ya da (varsa) yürütme kuruluna, araştırıcıya yaptığı her ziyaret ya da önemli telefon görüşmesi veya yazışmayı takiben yazılı bir rapor vermelidir (monitor raporu).

KAYNAKLAR

1. Commission of the European Communities: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Community*, Vol 1, Brussel-Luxembourg (1989).
2. Spriet A, Dupin-Spriet T: *Good Practice of Clinical Drug Trials*, Karger, Basel (1992).