

İlaç geliştirmek bu kadar mı zor?

Prof. Dr. Hanefi Özbek



1965'te Sivas'ta doğdu. 1991 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdi. Aynı yıl Van Kapalı Cezaevine tabip olarak atandı. 1993'te Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık-Kültür ve Spor Dairesi Başkanlığı tabip kadrosuna naklen geçti. Van Türk Musikî Derneğini kurdu. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Müzik Eğitimi Bölümünün kuruluşunda görev aldı. 1998'de farmakoloji ve toksikoloji doktorasının ardından Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde göreve başladı. 2008 yılında Sağlık Bakanlığına İlaç ve Eczacılık Genel Müdür Yardımcısı olarak geçti. 2011'de tıbbi farmakoloji alanında doçent unvanını aldı. Çalışmalarına İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO Müdürü ve Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi olarak devam etmektedir.

Herhangi bir maddenin (molekül, bitki ekstresi, GE-TAT ürünü vs.) ilaç olarak insana verilebilmesi için şartları tüm dünyada belirlenmiş ve kabul edilmiş olan bilimsel (preklinik ve klinik çalışmalar) ve etik bir süreçten geçmesi ve bu süreci başarı ile tamamlaması gerekir. Buna rağmen pazara sunulan ilacın tam olarak etkili ve her yönüyle güvenli olduğunu söylemek yine de mümkün olamamaktadır. Örneğin *ilaç-besin etkileşimleri*, *ilaç-ilaç etkileşimleri*; ayrıca *sigara, alkol ve diğer zenobiyotiklerle olan ilaç etkileşimlerini* klinik araştırmaların ilk üç fazı sırasında ortaya koymak çok büyük zaman ve para gerektireceği için mümkün değildir. İlaç pazara çıktıktan sonra kullanıcılardan ve sağlıkçılardan alınan geri dönüşler sayesinde (farmakovijilans verileri) bu bilgilere sahip olunabilmekte; bu da Faz IV klinik araştırmaları içerisinde anılmaktadır. İlaçlara ait istenmeyen etkilerin görülme sıklığı 1/10'dan 1/1.000.000'a kadar değişebildiği için bunları da klinik araştırmaların ilk üç fazında ortaya koymak pek mümkün değildir; yine bunlar da Faz IV klinik araştırmalar sırasında, farmakovijilans faaliyetleri sayesinde ortaya konulabilmektedir. Klinik araştırmaların ilk üç fazında, üzerinde deneme yapılan toplam insan (gönüllü) sayısı 5.000'i geçmemektedir. Buna rağmen preklinik ve klinik çalışmaların toplam süresinin yaklaşık 10 yılı, harcanan paranın ise 800 milyon ila 2 milyar Amerikan dolarını bulduğu bildirilmektedir. Günümüzdeki imkanlarla yapılan preklinik

ve klinik araştırmalar sayesinde her şeyi belirlenmiş, tam güvenilir ve kesin etkili bir ilaç ortaya koymak henüz mümkün değildir. Bu nedenle belirli bilimsel sınırlar içerisinde yapılan kabullere göre ilaçlar ruhsatlandırılmakta ve pazara sunulmaktadır. Dolayısı ile klinik araştırmalarla ilgili mevzuat, bilimsel çalışma yöntemleri ve etik ilkeler zaten kabul edilebilirliğin alt sınırındadırlar; bunları biraz daha gevşetmek mümkün değildir. Pazara sunulan ilaçların bir kısmının daha ilk birkaç ay içerisinde toplatılması, hatta ruhsatının iptal edilmesi gibi durumlarla bu yüzden sık karşılaşılmaktadır.

Yeni ilaç bulma ve geliştirme konusunda insanlığın önündeki engellerin başında yukarıda sayılanların geldiği söylenebilir. Ancak klinik araştırma etik kurullarının, bürokratik çarın ve bazı ülkeleri sadece pazar olarak görüp, buralarda ilaç araştırması yapılmasını istemeyen büyük ilaç şirketlerinin de bunda payı olduğu muhakkaktır. Örneğin Türkiye, neredeyse hemen her ilacı, hem de en yüksek kalitede üretecek fabrika, işgücü ve bilgi birikimine sahiptir. Avrupa'daki en kaliteli ilaçların üretildiği ülke Türkiye'dir. Ancak sıra yeni ilaç bulmaya (keşfetmeye) gelince bir anda "biz bunu yapamayız" moduna girilmektedir. Nasıl ki F-16 savaş uçaklarını montaj suretiyle hatasız üreten birkaç ülkeden biri Türkiye'dir; ancak sıra uçak yapmaya, yeni bir uçak geliştirmeye gelince "biz bunu yapamayız" modu anında devreye sokulmaktadır; aynı durum ilaç geliştirme için de geçerlidir. Özetlenecek olur-

sa; "inovasyon yasak-montaj serbest" düşüncesi hemen her alanda kendini göstermektedir. Bu anlayış bir an önce yıkılmalıdır.

Türkiye'de yeni bir ilaç keşfetmek ve ruhsatlandırmak mümkün mü?

Evet mümkündür. Ancak bunu yapabilmek için bazı hususları bilmek ve buna göre kararlı bir duruş sergilemek lazımdır:

• **Devletin ilaç keşfi ve bunun üretimi dönüştürülmesi konusunda kararlı olması ve ısrarlı bir şekilde takip etmesi:** Millî savunma sanayiinde İHA ve SİHA konusunda nasıl ısrarlı bir şekilde çalışılıyor ise ilaç konusunda da böyle çalışacak, liyakatli kişilerin işine başına getirilmesi ve yetkilendirilmesi gerek ve şarttır

• Türkiye'de preklinik ve klinik tüm çalışmaları yapabilecek bilim adamları, laboratuvarlar, ekipman ve bilgi birikimi mevcuttur. Ancak bunlar derli toplu değil, bölük pörçük ve dağınıktır. Yapılacak iş bunları derli toplu bir hale getirmek ve disiplinli bir şekilde çalışmalarını sağlamaktır. Ayrıca laboratuvarların akredite edilmesi gerekmektedir.

• Türkiye'nin çeşitli imkanları TÜBİTAK, TÜSEB, üniversitelerde BAP gibi kurum ve kuruluşlarda değerlendirilmeye çalışılmaktadır. Ancak bu imkanların neredeyse hepsinin heba olduğu; ilaç konusunda bugüne kadar dişe dokunur

bir buluş, patent olmamasından anlaşılabilir. Bu kurum ve kuruluşların ilaç keşfi için gözden geçirilmesi, varsa eksiklerin giderilmesi ve gerekliyse yeniden yapılandırılması şarttır.

• **Projeler:** Kişilerden proje istemek yerine devletin bir proje ortaya koyup bunu gerçekleştirecek elemanları biraraya toplaması gerekir (savaş uçağı geliştirmek için TÜBİTAK'ın proje açma, değerlendirme ve proje dağıtma mantığıyla gidilecek olsa idi Türkiye'nin bir savaş uçağı geliştirme ihtimali sıfır olacaktı; bu usûlde ısrar edilecek olursa zaten ilaç geliştirme ihtimali de sıfır olacaktır). Yapılan projeler, ya fakültelerin anabilim dallarına malzeme almaya ya da akademik ilerleme için gerekli puanı sağlamak amacıyla makale üretmeye yaramaktadır. Bu makalelerin sonuçlarına göre dişe dokunur bir ürün üretmek de neredeyse mümkün değildir (Makaleler genelde şu sözlerle sona ermektedir: Bu araştırmanın sonuçlarına göre ... olduğu söylenebilir. Daha fazla denekle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.)

• **Yerli ve yabancı ilaç firmaları:** Dünyada ilaç geliştirme işini büyük ilaç firmaları gerçekleştirmektedir, yani ilaç geliştirme işi aslında tekel altındadır denilebilir. Bu firmalar, Türkiye'nin ilaç geliştirmesini değil, ilaç hammaddesinden ilaç üretmesini (ilaç montajı, jenerik üretim) istemektedir; Türkiye'yi, ilaçlarını satacak bir müşteri, Avrupa'dan daha ucuza ilaç üretecek bir iş gücü ve klinik araştırmaların bazı bölümlerinin yapılacağı bir araştırma ve denek vahası olarak görmektedir. Bu nedenle Türkiye'de ilaç keşfi için ya yerli ilaç firmalarının devreye girmesi ya da devletin doğrudan bu işe müdahil olması gerekir. Ülkemizdeki yerli firmalar elbette Türkiye'de meskündürler; ancak "yerli ve millî" tanımını henüz hak edecek bir durumda olduklarını söylemek ne kadar mümkündür? Son zamanlarda bazı kıpırdanmalar başlamıştır, ancak bunun pozitif bir ivme ile sürekliliğinin sağlanması gereklidir.

• **Klinik araştırma etik kurulları:** Klinik araştırmaların hızını kesmemek için her bir araştırma fazında alınması gereken etik kurulu onaylarının, aylarca sürdürülmeden çok kısa bir sürede çıkması gerekir. Bundan sonra da Bakanlık izninin (TİTCK izni) yine aynı şekilde hızla alınması gerekir. Ancak bizdeki etik kurulları bu dosyaları aylarca sür-

ründürebilmektedir. Yine Bakanlık izinleri de önceleri oldukça geç çıkıyordu. Bakanlık izinlerinin bugün hangi hızda çıktığını bilmiyorum ancak etik kurulları konusunda sıkıntının hâlâ önemli bir seviyede yaşandığı gelen şikayetlerden anlaşılmaktadır. Etik kurullarıyla ilgili sıkıntılar ve bunların çareleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Çalışmayan, işini savaştıran etik kurullarının üyeleri değiştirilmeli ya da bu etik kurulları kapatılmalıdır. Bakanlığın bu konuda yetkisi vardır. İstanbul Medipol Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu, kendisine gelen ilaç araştırmaları dosyalarını son derecede hızlı bir şekilde (en fazla iki haftada) sonuçla bağlayabilmektedir. Benzer dosyalar başka etik kurullarında aylarca süründürülebilmektedir. Dolayısı ile etik kurullarının mı sorunları var yoksa etik kurullarının kendileri mi bir sorun hususu ortaya çıkmaktadır. (Etik kurullarının mevzuatı, çalışma şartları, eğitimi vb. gibi herhangi bir sorundan dolayı etik kurulları çalışmıyor demek, Medipol örneği dikkate alındığında pek de doğru olmayacaktır).

- Etik kurulu üyelerine huzur hakkı verilmemektedir. Bu nedenle de işi hakkıyla yapacak kişiler etik kurulu üyeliğine soyunmamaktadır (işini hakkıyla yapanları tenzih ederim). Etik kurulu üyelerinin huzur hakkı sorununun mutlaka çözülmesi gerekir. Aksi takdirde etik kurulu üyelerini toplamak bile önemli bir sorun olmaktadır.

- Etik kurulu üyelerinin tecrübe eksikliği bulunmaktadır. Bu durum etik kurulu kararlarının oluşmasında önemli gecikmelere sebep olmaktadır. Zaman zaman yapılacak eğitimlerle ve tecrübeli kişilerden görüş alınarak bu durum giderilebilir.

- Kifayetsiz kişilerin etik kurulu üyesi yapılması yine önemli bir sorundur. Bu kişiler yüzünden en basit etik konuları bile çözüme kavuşturulamamakta, etik kurulunun çalışma ortamı ve düzeni bozulmaktadır. Bu nedenle verimli işlemeyen etik kurullarının üyeleri zaman zaman gözden geçirilmelidir.

- İlaç keşfi için özel bir ortam, ekip ve kaynak oluşturulacak ise bu durumda aynı yerde etkili ve hızlı çalışan bir etik kurulu kurulabilir; böylece ilaç keşfini engelleyecek veya yavaşlata-

cak önemli bir sorun halledilmiş olur. Örneğin 2010'lu yıllarda, biyoeşdeğerlik çalışmalarında bir üniversitenin etik kurulu sorun çıkarıyor ve en az altı ay sonrasına kadar etik kurulu onayını geciktiriyordu. Bu nedenle yurt dışından gelen çok sayıda çalışma elimizden kaçıyor. Yönetmelikte Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik (BY/BE) çalışmaları için ayrı bir etik kurulu oluşturulmuş ve bu etik kurullarını da BY/BE merkezinde konumlandırdım. Dosyaların incelenme ve sonuçlandırma hızı bir haftaya düştü (dünya rekorudur).

- Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları (GETAT) konusunda etik kurullarının büyük bir çoğunluğu ellerinden gelebilecek her türlü zorluğu çıkartmaktadır. Böylece "çağdaş" bir iş yapmış olduklarını zannetmektedirler. Bunun üzerine 2019 yılında yayımlanan "GETAT Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik"i yazdım. Bu Yönetmeliğe göre GETAT klinik araştırmalarını değerlendirmek için Bakanlığa bağlı GETAT klinik araştırma etik kurulları kuruldu (biri Medipol'de olmak üzere şu an Türkiye'de dört adet etik kurulu var). Ancak diğer etik kurulları için yukarıda sayılan sorunlar bu etik kurulları için de bulunmaktadır.

Sonuç olarak; devletimiz ilaç keşfi (ilaç inovasyonu) yapılınsı istiyorsa bu işi yapacak bilim ekibini kurmalı, bu ekibi yönetecek liyakatli bürokratları işin başına getirmeli, bu işe ayrılacak parayı TÜBİTAK, TÜSEB vb. kurumlar üzerinden değil, savunma sanayii için nasıl yapılıyorsa aynı şekilde sağlamalı ve harcamalıdır. Bu amaçla çalışılacak olan merkezde gerekirse bir klinik araştırma etik kurulu kurarak veya bu konuda etkili, hızlı ve verimli çalıştığı tespit edilen Klinik Araştırma Etik Kurullarından biri veya birkaçını yetkilendirerek etik kurulu onayını hızlandırmalıdır. Bakanlık izninin aylarca sürdürülmeden çıkması için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun (TİTCK) desteği sağlanmalıdır. Bu şekilde birkaç ilacın inovasyonu sağlanıp sonuca erdirilirse, yerli ilaç firmalarının bu konudaki ürkekliği de ortadan kalkacaktır. İlaç inovasyonu için gönüllü firmalarımız hızla ortaya çıkacak ve İHA ve SİHA'larda olduğu gibi ilaç alanında da hızlı bir gelişme meydana gelecektir.

Not: Bu yazı için herhangi bir kaynaktan yararlanılmamış olup yazı tamamen yazarın görüşlerinden ibarettir.