

İlaç ve aşıda klinik araştırmalar

Prof. Dr. Hanefi Özbek



1965'te Sivas'ta doğdu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdi (1991). Van Kapalı Cezaevine tabip olarak atandı (1991). Van Türk Müziği Derneğini kurdu (1993). Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Müzik Eğitimi Bölümü'nün kuruluşunda görev aldı (1994). Farmakoloji ve Toksikoloji doktorasının ardından (1998) Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde yardımcı doçent doktor olarak göreve başladı (1998). Sağlık Bakanlığı'na İlaç ve Eczacılık Genel Müdür Yardımcısı olarak geçti (2008). Tıbbi farmakoloji alanında doçent unvanını aldı (2011). İstanbul Medipol Üniversitesinde Sağlık Hizmetleri MYO Müdürlüğü ve Tıp Fakültesi Öğretim Üyeliği yaptı. Halen İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı olarak görev yapmaktadır.

Ülkemizde ilaç, dolayısıyla aşı araştırmalarının nasıl yapılacağına dair mevzuat, AB'ye uyum süreci içerisinde kanun, yönetmelik ve kılavuzlardan oluşan bir demet halinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından, başında bulunduğum bir ekiple hazırlanmış ve 2008-2011 yılları arasında yayımlanmıştır. Mevzuat oluşturulurken yalnızca Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency-EMA) değil Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) de dikkate alınmış ve dünyanın her yerinde geçerli olacak bir klinik araştırma mevzuatı ve etik kurulu yapısı meydana getirilmiştir. Normalde bir yıl içerisinde tamamlanabilecek olan bu süreç, bazı kesimlerin engelleme girişimleri sonucu üç yıl kadar uzamış, Danıştay'ın verdiği olumlu yöndeki kararlar 2011 yılında yürürlüğe girmiştir.

Etik kurullarında görev almayı arzu edenlere ve klinik araştırma yapmak isteyenlere klinik araştırma ile ilgili gerekli eğitimler, Bakanlığın inisiyatifli altında verilmiş; bu amaçla Bakanlık, Üniversite ve İlaç Sanayii bir arada olacak şekilde bu eğitimler gerçekleştirilmiştir. Böylece ilaçla ilgili tüm taraflar bir araya getirilerek, pek çok klinik araştırmanın temelleri yerinde atılmıştır. Daha önce yapılmış eğitimlerle birlikte yaklaşık on bin kişinin bu eğitimi alması sağlanmıştır.

Bakanlık bünyesindeki Merkezi Etik Kurulu (MEK) ve yerel etik kurulları (YEK) kaldırılmış, bunların her ikisinin yerine

bağımsız klinik araştırma etik kurulları kurulmuştur. 2021 yılı itibarıyla 133 etik kurulu resmen faaliyetini yürütmektedir. Yapılan klinik araştırma eğitimleri ve kurulan çok sayıdaki etik kurullarının faaliyetleri, klinik araştırma yapan bilim insanı kitlesinin ve etik kurullarındaki üyelerin "klinik araştırma etiği" konularını daha detaylı öğrenmesini ve sindirmesini sağlamış, bu birikime yaklaşık 12 yılda ulaşılmıştır.

Klinik araştırma denilince 2010'lu yıllara kadar medyada "insanları kobay olarak kullanma" şeklinde yapılan haksız haberlere oldukça sık rastlanmaktaydı. Bugün COVID-19'la ilgili klinik araştırmalara gönüllü gerektiği söylendiğinde, artık böyle bir habere rastlanmamaktadır. Bu da konunun medya ve halk arasında yeterince öğrenildiği ve sindirildiği şeklinde yorumlanabilir. Bu sonuç, ülkemiz için çok önemli bir kazanım olup yeni ilaç geliştirme (ilaç inovasyonu) için gerekli şartlardan önemli bir kısmının daha sağlandığı anlamına gelmektedir. Nitekim COVID-19 ile ilgili aşı çalışmaları daha gündeme gelir gelmez, Türkiye'de çok kısa bir sürede klinik araştırmalara başlanabilmesi bunun açık bir göstergesidir.

COVID-19 süreci, Türkiye'de bilim insanlarının önemli bir araştırma birikimine sahip olduklarını da göstermiştir. Şu an çok sayıda yerli aşı çalışmasının faz çalışmalarının hızla yürüyor olması yine bunun açık bir göstergesidir. Olağanüstü bir durumun olmadığı hallerde, yani normal zamanlarda ilaç araştırmalarının

preklinik safhasının yaklaşık 4 yıl, klinik safhasının ise yaklaşık olarak 4-6 yıl sürdüğü bilinmektedir. COVID-19 nedeni ile yaşanan bu olağanüstü süreçte ise, aşı çalışmalarının (gerekli ekipman ve yeterli sayıda gönüllü sağlandığında) preklinik ve klinik safhalarının bir yıldan az bir sürede tamamlanabileceği anlaşılmıştır. Tüm bu söylenenler Türkiye'de ilaç ve aşı inovasyonu konusunda yeterli bir birikimin bulunduğu net bir şekilde ortaya koymaktadır. Bundan sonra yapılacak iş, tüm tarafların bir araya getirilmesi ve klinik araştırmaların bir orkestranın şaşmaz uyumuyla yönetilmesinden ibarettir.

Klinik araştırmaların (1, 2 ve 3. Faz çalışmaları) normalde toplam 4-6 yıl kadar sürmesinin başlıca nedenleri olarak etik kurulu ve Bakanlık onayı süreçlerinde çok zaman kaybedilmesi, klinik araştırma için uygun ve yeterli sayıda gönüllüye ulaşmanın zorlukları ile her bir faz çalışmasından sonra "gönüllülerin takip edilmesi gereken süre"ler gösterilebilir. COVID-19 döneminde aşı çalışmaları için Etik kurulu onayı ve Bakanlık izni, durumun önemi ve aciliyeti nedeniyle birkaç hafta içerisinde alınabildiği. Sürecin bu kadar hızlı olmasının nedeni başvuru dosyalarının inceleme amacıyla birinci sıraya çekilmesi ve ilgili etik kurullarının acilen toplantıya çağırılmasıdır.

Klinik araştırma için gönüllü temin etmek, klinik araştırmalarda hız kısıtlayıcı en önemli basamak olarak söylenebilir. Çünkü çok sayıda hasta içinden ancak birkaçı ilgili araştırma için uygun kriter-

lere sahip olmaktadır. Klinik araştırma-ya dahil edilecek gönüllülerde gereken şartlar incelenecek olursa ne denilmek istendiği daha iyi anlaşılacaktır. Buna göre gönüllülerin klinik araştırmaya dahil edilme kriterlerinden bazıları aşağıdaki gibidir:

- Yaş: Çalışmanın gerektirdiği yaş aralığında olmak (18-59 yaş arasında olmak gibi); Çocuk ve yaşlı grubu, klinik araştırmalara genellikle alınmamaktadır. Ancak klinik araştırma yapılacak ilaç yalnızca çocukları veya yaşlıları ilgilendiriyor ise yaş aralığı buna göre düzenlenmektedir.
- Vücut ağırlığı: Vücut ağırlığının belirli aralıklar arasında olması (60-70 kg gibi) doz ayarlamasında ve gönüllülerin bu özellik için homojenliğinin sağlanması da önemlidir.
- Cinsiyet: Kadınların menstrüel siklus sonucu hormonal değişiklikler göstermesi nedeniyle genellikle erkek gönüllüler tercih edilmektedir.
- Yalnızca ilacın deneneceği hastalığa sahip olmak, başkaca bir hastalığı bulunmamak.
- Organ fonksiyonları (karaciğer, böbrek gibi) normal olmak,
- Başka bir ilaç, gıda takviyesi, fitoterapi ürünü vs. kullanmamak veya en son alınan dozdan itibaren belirli bir süre boyunca bunları kullanmamış olmak.
- Sigara, alkol ve uyuşturucu kullanmamak.
- Klinik araştırma yapılacak ilaca alerjisi olmamak.
- (Kadın gönüllüler için) hamile veya emziriyor olmamak.
- Yakın bir zamanda başka bir klinik araştırmaya katılmamış olmak (iki araştırma arasında en az 30 gün olmalıdır).
- Etkilenebilir özne olmamak (klinik araştırma yapılacak ilacın firmasında çalışanlar, klinik araştırma ekibinin içerisinde veya yetkisi altında olanlar çalışmaya katılamazlar). Bu nedenle Dr. Uğur şahin, geliştirdiği aşının klinik araştırmalarına gönüllü olarak alınmamıştır.
- ELISA ve PPD gibi testlerin negatif olması: AIDS, tüberküloz, hepatit gibi hastalıklar için ilaç geliştirme çalışmaları dışındaki diğer tüm çalışmalarda gönüllü adayları testlere tabi tutulur ve ELISA, PPD gibi testleri negatif olan kişiler gönüllü olarak çalışmaya alınır.

Yukarıdaki kriterlerden de anlaşılacağı gibi bir çalışmaya uygun gönüllü bulmak çok da kolay değildir. Ayrıca, faz çalışmaları için yukarıda sayılan şartları sağlayabilen gönüllü adaylarının bulunması

yeterli olmamakta, bu kişilerin gönüllü olmaya ikna edilmesi gerekmektedir.

Klinik araştırmalarda her bir faz için gerekli gönüllü sayılarının da bilinmesi önemlidir. Çünkü faz çalışması için gereken gönüllü sayısı ne kadar az ise bu fazı tamamlamak o kadar kolay ve hızlı olacaktır. Her bir faz için gerekli gönüllü sayıları şöyledir: Faz 1 alışmaları için 20-80 kişi, Faz 2 alışmaları için 100-300 kişi ve Faz 3 alışmaları için 1.000-5.000 kişi. Özellikle Faz 3 çalışmalarında yukarıda sayılan kriterlere uygun sayıda gönüllü bulmak zor olduğu için çalışmalar tek bir ölkede değil çok sayıda ölkede yapılmak zorundadır. Çalışmaya dahil edilen diğer ölkelerin bu çalışmaları yapabilecek seviyede bir ekipman, araştırmacı ve birikime sahip olması şarttır. Dolayısı ile bir ölkede 1., 2. ve 3. Faz alışması yapılabiliyor olması, o öлке için aynı zamanda önemli bir prestijdir. COVID-19 döneminde ise pandemiden dolayı, aşı klinik araştırmalarının Faz 1 ve Faz 2 alışmaları için yeterli gönüllü sayısına ulaşmak ve bu fazları kısa bir sürede sonuçlandırmak mümkün olmuştur.

Faz 3 klinik araştırmalarında hem aşı uygulanan grubu hem de plasebo verilen grubu ayrı ayrı oluşturmak gerekmektedir. Böylece gönüllülerde ortaya çıkan etkinin plasebo etkisi mi yoksa aşıya ait bir etki mi olduğu bu şekilde anlaşılacaktır. Faz 3 için gerekli olan binlerce gönüllü de hesaba katılınca klinik araştırmaların en zorlu sürecinin aslında Faz 3 alışmaları olduğu anlaşılacaktır. Ancak COVID-19 pandemisinden dolayı dünyada ve ölkemizde çok sayıda COVID'li kişi bulunmasından dolayı, kriterlere uygun yeterli sayıda gönüllüyü bulmak normal zamanlara göre daha kolay olmuştur. Bu nedenle aşıların Faz 1, Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarında normale göre çok daha hızlı ilerleyen bir süreç yaşandığını söylemek mümkündür. (Kriterlere uygun gönüllü potansiyelinin (gönüllü havuzunun) önceden tespit edilmesi durumunda klinik araştırmaların ne kadar hızlanacağı ve araştırma giderlerinin ne kadar azalacağı bir kenara not edilmelidir.)

Klinik araştırma basamakları oldukça detaylıdır. Bu nedenle ilaç firmalarının deneyimli elemanlardan oluşturulmuş bir klinik araştırma departmanı bulunmaktadır. Ölkemizde yerli ilaç sanayinin klinik araştırmalara yaklaşımı, gerek

sermayelerinin bu çalışmaları yapacak seviyede olmamasından gerekse bu konuda yeterli tecrübeye ve önllerinde takip edebilecekleri yerli bir örneğin bulunmamasından dolayı son zamanlara kadar istenen düzeyde olmamıştır. Ancak son zamanlarda bu konuda da kıpırdanmaların başladığı söylenebilir. Nitekim Bakanlık 04.09.2020'de web sayfasından "COVID-19 Aşısında Klinik Araştırmalara Başlamak İçin Gereklikler" başlıklı bir sayfa yayımlayarak firmaların ve diğer araştırmacıların klinik araştırmaya başlama sürecindeki kafa karışıklığını gidermiştir. Bu sayfada ayrıca "Preklinik ve klinik araştırmalar için DSÖ ve ICH'in (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) aşağıdaki temel kılavuzları referans alınmalıdır." denilmiş ve bu referansların başlıkları verilmiştir. Böylece ölkemizde yapılacak aşı çalışmalarının dünyada kabul edilmiş standartları ne ise bu standartlarda yapılması hususu yine Bakanlıkça vurgulanmıştır. Ayrıca DSÖ'nün web sayfalarında Ebola virüsü için aşı geliştirilmesi ile ilgili bilgiler ve buna benzer dosyalar sunulmuş, böylece aşı klinik araştırmaları ile ilgili pek çok soru, daha sorulmadan cevaplanmıştır. Preklinik araştırma döneminde Bakanlık, yayımlamış olduğu "Viral Aşı Adaylarının Klinik Araştırmalara Geçişi İçin Gereklikler Tablosu" ve "Beşeri Aşıların Klinik Dışı Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz" ile preklinik araştırmalarla ilgili soruları da daha sorulmadan cevaplamış ve araştırma ekiplerine önemli bir ivme kazandırmıştır.

Klinik araştırmalarla ilgili olarak bugönlere kafalarda dolaşan birçok sorunun cevaplanması önem arz etmektedir. Bu sorular ve cevapları aşağıda verilmeye çalışılmıştır.

Soru: Faz çalışmalarından elde edilen bilgiler ruhsat, ruhsat dışı kullanım ve acil kullanım iznini nasıl etkiler?

Bu sorunun cevapları aşağıda verilen cevaplara bakılarak anlaşılabilir.

Soru: Faz alışması olmayan grupta yaş açısından (çocuk, yaşlı), risk açısından (sigara, alkol kullanımı vb.) mevcut genel Faz 3 (18-59 yaş) verileri ilaç ve aşılarda nasıl kullanılır (ekstrapole edilir)?

Faz 1 çalışmalarında (kanseri ilaçları hariç) yalnızca sağlıklı gönüllüler alış-

maya dahil edilmektedir. Mevcut ilaçların çok büyük bir kısmında "çocuklarda kullanım, yaşlılarda kullanım, organ yetmezliği olanlarda kullanım, alkol/sigara/uyuşturucu kullananlarda kullanım, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-besin etkileşimleri" gibi hususlarda zaten herhangi bir Faz 2 veya Faz 3 çalışması yapılmamaktadır. Faz 3 çalışmalarında bu çeşitlenmeyi de yapmak için gerekli kriterlere uygun, yeterli sayıda gönüllüyü bulmak ve Faz 3 çalışmayı zamanında bitirmek neredeyse imkansız olup ortaya çıkacak mali yükü kaldırabilecek güçte bir ilaç firması da yoktur. Bir ilacın prelinik ve klinik çalışmaları, normalde yaklaşık 1.5-2 milyar dolara mal olmaktadır. Klinik araştırmanın Faz 3'ü yukarıda belirtilen şekilde çeşitlendirildiğinde, ortaya çıkacak mali yükü kaldırabilmek neredeyse mümkün değildir. Ayrıca yıllarca sürecektir böyle bir çalışma, ilacın pazara yıllar sonra sunulabilmesine ve hastaların ilaca geç ulaşmasına sebep olacak, bu ilacın araştırmacı ilaç firmasına getireceği hiçbir katkı da bulunmayacaktır. Çünkü ilaç için alınan patent ve diğer ek koruma süreleri ilaç daha pazara çıkmadan dolacağı için diğer firmalar, ilaç pazara çıkar çıkmaz ilacı kopyalayıp anında satışa sunabilecektir. İlacı araştıran ve bulan firma ise harcadığı parayı bile geriye döndüremeyecektir. Bu durumda ilaç araştırması yapacak bir ilaç sanayii de kalmayacaktır. (Ancak bir ilaç yalnızca veya büyük oranda çocuk, yaşlı, hamile gibi gruplarda kullanılacak ise, Faz 3 çalışmalarındaki gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri de bu yönde belirlenerek sorun çözülebilmektedir.)

Aşıların içerikleri, kullanılacağı hastalığa ait antijen haricinde genelde birbirinin aynıdır. "Aşılar, bağışıklık gelişmesini sağlayan ve antijen olarak isimlendirilen maddeleri, çok az miktarlarda da aşının yapımında, güvenli ve etkili olmasında rol alan maddeleri içerirler. Aşılar, antijen yanında adjuvan, stabilizatör ve koruyucu maddeleri de ihtiva etmektedir. Adjuvan diye adlandırılan ek maddeler aşının etkinliğini artırmak üzere bakteriyel ve virüs bileşenleri yanında kullanılan maddelerdir. Stabilizatörler ise, aşılardan uygulanıncaya kadar stabilitesini korumak üzere aşı flakonlarına ilave edilen maddelerdir. Ayrıca, mikrobiyolojik bulaşmayı engellemek üzere koruyucu olarak adlandırılan ilave maddeler aşı flakonlarına eklenmektedir. Görüldüğü gibi aşılardan yalnızca antijen kısmı birbirinden farklı iken diğer bileşenleri bir-

birinin aynıdır denilebilir; yani ilaçlarda olduğu gibi karşımızda her şeyiyle yepyeni bir molekül yoktur. Aşıda bulunan antijen ise ya ölü ya da etkinliği azaltılmış bir mikroorganizma veya virüsün bir parçasından ibarettir. Dolayısı ile aşıların (yeni bir aşı olsa dahi) gönüllülerde yapacağı olumlu/olumsuz etkilerin büyük bir kısmı zaten bilinmekte veya tahmin edilebilmektedir. Özellikle pandemi gibi durumlarda, konunun aciliyetinden dolayı, yarar/zarar dengesi de dikkate alınarak çocuk ve yaşlılar için ayrı bir Faz 3 çalışması yapmaya gerek yoktur.

Soru: Faz 3 çalışmalarında yer verilemeyen bu çocuk/yaşlı gibi popülasyonlar için ne yapılmaktadır?

Faz 3 çalışmaları olumlu sonuçlanan ilaçlar, dünyanın her yerinde kendi Sağlık Bakanlıklarından ruhsat alarak pazara arz edilir. İlaç pazara arz edildikten (eczanelere sunulduktan) sonra Faz 4 çalışmaları başlar ve ilaç, ömrünü tamamlayana kadar (Aspirin 100 yıldan fazladır Faz 4'tedir ve henüz pazardan çekilmemiştir, yani ömrünü tamamlamamıştır) Faz 4 çalışmaları sürer. İşte bu Faz 4 çalışmaları sırasında elde edilen verilerle çocuk, yaşlı, hamile, vs. gibi popülasyonlarda ilaç kullanımı, elde edilen verilerle zaman içerisinde belirlemeye başlar. Hatta ilacın yeni endikasyonları, başka ilaçlarla kombine edilmesi, farmakoeconomik durumu, Faz 3'te bile yakalanamayan yeni yan etkiler, ilaç-besin ve ilaç-ilaç etkileşimleri, organ yetmezliği durumlarında ilacın kullanımı gibi hususlar bu fazda gündeme gelmekte, cevaplar bu fazda alınabilmekte; örneğin yeni bir endikasyon belirmiş ise gerektiğinde "ek Faz 2" ve "ek Faz 3" çalışmaları bilahare yapılmaktadır. Dolayısı ile çocuk ve yaşlılar için Faz 4 çalışma sonuçlarını beklemek daha uygun bir yol olacaktır.

Soru: Faz 3 çalışması olmayan ilaç/aşılardan gebelerde kullanım izni hangi şartlarda verilir?

Hamilelerde aşı veya ilaç için Faz 3 çalışması yapmak yerine, hastalığın hamileye bulaşmasının önlenmesine yönelik tedbirler alınması daha doğru bir yol olacaktır. Zaten pandemi haricinde, yani normal zamanlarda da hamileler, gerek etik ilkeleri gerekse mevzuat gereğince "Araştırma konusunun doğrudan gebe, lohusa veya emziren kadınları ilgilendirmesi ya da sadece gebe, lohusa veya emziren kadınlar-

da incelenebilir klinik bir durum olması hâlinde, araştırma, gönüllü ile fetüs veya bebek sağlığı açısından öngörülebilir bir risk taşıyor ve araştırmanın gönüllülere doğrudan bir fayda sağlayacağı hususunda genel tıbbi bir kanaat bulunuyorsa" faz çalışmalarına dahil edilebilir. Ancak elde ilaç veya aşı var ise ve hamilelerin de korunması gerekiyorsa DSÖ, FDA, EMA, TITCK gibi sağlık otoritelerinin sağlık bilim komisyonlarının vereceği görüş doğrultusunda, her ülkenin sağlık idarecileri bir karar vermek durumundadır. Yani gebeler için ilaç veya aşı uygulamasına, sağlık bilim komisyonlarının gebelerdeki yarar/risk dengesini gözeterek şekilde aşı veya ilaç verme hususunda vardıkları görüşe bakılarak karar verilmektedir.

Soru: Faz 2'de 14 ve 28 günlük immünojenitesi araştırılan ve 28 günde daha yüksek antikor titresi saptanan bir aşının Faz 3'ü (çok hasta görülen ortam dikkate alınarak) 14 gün arayla yapılırsa, azalan hasta ortamında temel immünolojik bilgi ve Faz 2 verisine dayanarak dozlar 28 gün arayla uygulanamaz mı?

"Faz 3 çalışma sonuçları dışına katıyen çıkılmaz" şeklindeki yargı cümlesi, bilime de terstir. Elbette elde edilen verilere göre davranmak akılcı bir yol olacaktır. Ancak her türlü ihtimali Faz 3 çalışmalarda değerlendirmek imkansızdır; çünkü buna ne zaman ne de bu iş için ayrılacak maddi kaynak yeter. Faz 3 çalışmaları için rutinin dışına çıkılıp farklı ihtimaller de değerlendirilmek istendiğinde, belirlenmiş kriterlere uygun ve yeterli sayıda gönüllü bulmak da neredeyse imkansızdır. Dolayısı ile burada harcanacak zaman, emek ve ekonomik gücün elde edilecek veriye ve faydaya değip değmeyeceğine iyi karar vermek gerekir. Hele ki pandemi gibi süreçlerde, olaylara pragmatik olarak yaklaşmak en rasyonel yaklaşım olacaktır. Bu tür soruların cevaplarının Faz 3 değil, Faz 4 çalışmaları ile verilmesi en uygun ve kestirme yoldur.

Soru: Pandemi varlığı, ilaç ve aşı kullanım iznini nasıl etkiler?

Tüm klinik araştırmalarda etik kurulundan onay alabilmek için gereken, olmazsa olmaz şartlardan biri de Helsinki Bildirgesi'nin tüm araştırmacılar tarafından okunması ve bunu teyid etmek maksadıyla her bir sayfasının araştırmacılar tarafından paraflanmasıdır. Helsinki Bildirgesinin maddelerinden biri şöyledir:

37. Madde - Klinik Uygulamada Kanıtlanmamış Müdahalelerin Kullanımı: Bir hastalığın tedavisinde kanıtlanmış müdahaleler mevcut değilse ya da bilinen diğer müdahaleler etkili olamıyorsa hekim; hayat kurtarma, sağlığı düzeltme ya da acıyı hafifletme konusunda işe yarayacağı kanaatinde olursa uzman görüşüne başvurmak ve hastanın veya yasal temsilcisinin bilgilendirilmiş oluru almak kaydıyla, kanıtlanmamış bir müdahaleyi gönüllüye uygulayabilir. Güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmeye üzere bu yöntem bir araştırma konusu yapılmalıdır. Bütün vakalarda, yeni bilgiler kayıt edilmeli ve uygun olduğunda yayımlanmalıdır.

Klinik araştırmalar, aynı zamanda bilinmeyenlerin cevaplanmasıdır; yani ilk defa denenecek olan ve fayda/zararı değerlendirilecek bir şey klinik araştırmaların konusudur. Normal zamanlarda, bilim insanları bu konudaki her türlü soruları zamana yayarak rahatça çalışabilirler. Bu çalışmalar sırasında hasta veya gönüllü sağlığını korumak ise en başta gelen ve dikkat edilmesi zorunlu olan bir husustur. Ancak pandemi gibi çok ciddi durumlarda, kurtarılabilecek her bir fert mutlaka kurtarılmalıdır. Çünkü artık normal bir zaman değil olağanüstü bir zaman yaşanmaktadır. Konu savaş ve barış ortamı şeklinde de teşbih edilebilir. Barış zamanlarında hiçbir kimsenin kılına zarar gelmemesi esastır, yani sivil bir hayatın kuralları geçerlidir. Ancak savaş zamanlarında sivil hayatın kuralları ile hayatta kalmak neredeyse imkansızdır. Bunun yerine savaş kuralları devreye sokulur ve her türlü tedbir alınıp her türlü çaba sarf edilerek kurtarılabilecek her bir fert kurtarılmaya çalışılır. Pandemi varlığında da ilaç ve aşı kullanım izni bu meyanda düşünülmeli ve sağlık otoriteleri sağlık bilim komisyonlarının görüşlerini de dikkate alarak en akılcı kararları vermelidir. Sağlık otoritesinin kararlarını, sanki normal zamanlardaymış gibi eleştirmek ise savaşın kaybedilmesine bile sebep olabilecek sonuçlar üretebilir. Bu nedenle bu tür eleştirilerin, gerekliyse ve yerindeyse esasına göre yapılması şarttır. Aksi takdirde akıllarda oluşturulacak gereksiz şüpheler, pandemi gibi dönemlerde, “zamanla yapılan yarış” sekteye uğratabilecek ağır sonuçlar üretebilir. Nitekim yukarıda verilen Helsinki Bildirgesi maddesi de bu konuda sergilenecek yaklaşımı gayet güzel ifade etmektedir.

Soru: Helsinki ilkelerini imzalamış ülkelerde artık COVID-19 aşısı Faz 3 çalışması yapılamaz. Bu durumda yeni aşılar nasıl ruhsat alacak? Non inferiority çalışmaları yeterli olacak mı?

Helsinki Bildirgesi'nden kasıt, Faz 3 çalışmalarının ara sonuçlarının açıklanmasından dolayı artık plasebo grubunun kullanılmasının etik olmayacağı, bu nedenle Faz 3 çalışmalarının durdurulması gerektiği ise, bu görüş kısmen yanlıştır. Faz 3 çalışmalarında plasebo etkisinin asıl ilaç etkisinden ayrıştırılması hususu elbette önemlidir ve imkan var ise mutlaka yapılmalıdır. Zira bazı durumlarda plasebo etkisi neredeyse ilaç etkisine yaklaşılabilecek kadar olumlu sonuçlar verebilmektedir. Ancak plasebo grubu oluşturmak her ilaç çalışmasında mümkün değildir. Örneğin kanser gibi ağır hastalıklarda, majör depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanılacak ilaçların Faz 3 çalışmaları için ayrıca plasebo grubu oluşturmak etik değildir ve daha etik kurulu aşamasında çalışma protokolü reddedilir. Çünkü bu tür hastalığı olan kişilerin tedavisini kesip bu kişilere sadece plasebo vermek, adeta ölüme davetiye çıkarmaktır. Çözüm ise şöyledir: Plasebo grubunun oluşturulmadığı durumlarda, araştırma ilaçlarının Faz 3 çalışmalarında kontrol grubundaki hastaların (gönüllülerin) klasik ilaçlarla tedavisi yapılırken bu tedaviye ek olarak plasebo verilir. Böylece hastalar hem tedavilerini almış hem de bu kişilere plasebo verilmiş olur. Aşı çalışmalarında da benzer bir yol izlenerek Faz 3 çalışmalarına devam edilmesi yani non inferiority çalışması düşünülebilir.

Not: Non inferiority çalışması “bir tedavinin diğerinden daha düşük etkili olması” şeklinde tanımlanabilir.

Sonuç

Klinik araştırmalar; yani insanlar üzerinde ilaç, tıbbi cihaz ya da cerrahi bir yöntem denenmesi son derece özellikli ve hassas bir konudur. Yapılacak işlemlerin bilimsel yeterlilik, sağlık, hukuk ve etik gibi pek çok yönü bulunmakta; bu noktaların her birini bir kuyumcu hassasiyeti ile tartmak gerekmektedir. Bu nedenle klinik araştırma fazları, etik kuralları, toplumun ve medyanın klinik araştırma birikimi ve bugüne kadar elde edilmiş tecrübeler bilinmeden, yani yeterli bir birikime sahip olmadan bu alanda söz söylemek önemli yanlışlara sebep olabi-

li. Tıbbın yalnızca bir alanını iyi bilmek, klinik araştırmalar hakkında konuşma hakkını maalesef kazandırmamaktadır. Bu yazıda klinik araştırmalar ile ilgili bazı detaylar ve sosyal medyada gündeme gelen ve bazen de neredeyse tüm çevrelerde kafa karışıklığına neden olan sorulara cevap verilmeye çalışılmıştır. Unutulmamalıdır ki ilaç temini bir ülke için en az petrol kadar, silah kadar önemlidir. Yeni ilaç geliştiremeyen veya en azından ilacını üretemeyen bir ülkenin ordusunu bazen tek bir mermi atmadan bile yenmek mümkündür. Bu nedenle ülkemizde uzay, havacılık, inşaat, silah geliştirme ve üretme gibi birçok alanda elde edilen gelişmelerin yeni ilaç geliştirme ve ilaç üretimini de içine alacak şekilde paralel gitmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

Belgin Akın, Deniz Koçoğlu, Randomize Kontrollü Deneyler, Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2017, 4(1), 73-92.

<https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/36-asi-icerikleri.html> (Erişim Tarihi: 15.02.2021)

https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/announcement/BeerAlamKlinikDDerlendirilmesinelikinKlavuz_8b89348c-f0f0-45d4-b4d3-ab98b40fde0a.pdf (Erişim Tarihi: 15.02.2021)

https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/announcement/ViralAGelirtmeTablosuKalitevePreKlinik_73040aef-f7e6-4157-967a-e418ac480553.pdf (Erişim Tarihi: 15.02.2021)

<https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-organisations-initiatives/international-council-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use> (Erişim Tarihi: 15.02.2021)

<https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=17285&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> (Erişim Tarihi: 15.02.2021)

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/3892> (Erişim Tarihi: 15.02.2021)

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/dunya-tip-birligi-helsinki-bildirgesi-27122018172654> (Erişim Tarihi: 15.02.2021)

https://www.who.int/biologicals/BS2287_Clinical_guidelines_final_LINE_NOs_20_July_2016.pdf?ua=1 (Erişim Tarihi: 15.02.2021)

https://www.who.int/biologicals/Ebola_Guidelines_BS.2016_2279_TZ_5_July_2016.pdf (Erişim Tarihi: 15.02.2021)

Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, 5. Baskı, Editör: S. Oğuz Kayaalp. Etik Kurullar ve Çalışmaları ile İlgili Yönetmelik Hükümleri ve Ön Bilgi. S. Oğuz Kayaalp, Mehmet Mellî, Hanefî Özbek. Pelikan Yayıncılık, Ocak 2013, ISBN: 605527036-6