

DOSYA/DERLEME**ON SORUDA
KLİNİKTE İLAÇ ARAŞTIRMALARI***B. Faruk ERDEN* , Hafize ERDEN***

İstanbul Menkul Kıymetler Borsası'nda yer alan 283 şirketin, piyasa değeri 2004 itibarıyla, 90 milyar dolar civarında olmasına karşın, ABD'de bulunan bir ilaç şirketi olan Pfizer'in, piyasa değerinin 269.6 milyar dolar olması; yine Türkiye'nin 2003 yılında Gayri Safi Milli Hasılası'nın (GSMH) 240 milyar dolar olduğu göz önünde bulundurulduğunda, Pfizer'in sadece kasasındaki nakit gücünün 14 milyar dolar olması, bize ilaç sektörünün ekonomik gücünü, dolayısı ile siyasi gücünü de, gösteren önemli bir kıyaslamadır (**Sabah, 2004**). İlaç sanayi çok ulusluluğun en yoğun olduğu ve kar marjı en yüksek sektörlerden birisidir. Fakat diğer kar marjı yüksek olan sektörler gibi, riskli bir sektördür. Genellikle serbest piyasa ekonomisinin kuralları gereği, "büyük balık küçük balığı yener".

Ülkemizde yapılan lisans-patent anlaşmalarıyla, yabancı sermaye ile ortaklık kuran yerli sermaye, bu entegrasyonu ile piyasanın %90'ını kontrol altında tutmaktadır. Bu durum halkımızın sağlığını ve ülkemizin geleceğini yakından ilgilendiren bir konudur. Genellikle yeni ilaçları geliştiren dünya ilaç endüstrisinin üyeleri, ABD başta olmak üzere Japonya, Almanya, Fransa, İngiltere ve İsviçre gibi gelişmiş batılı ülkelerin şirketleridir. Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde, yerli ilaç şirketleri temel araştırma faaliyetlerine soyunacak ekonomik birikime halen sahip gözükmemektedir. Mali açıdan yoğun yatırım gerekmesi nedeniyle, bir ilacın üretilmesi uzun ince bir

yoldur (Şekil 1). Tesbit edilen 7-8 bin ilaç adayından, sadece 5-6 madde insanda deney aşamasına ulaşabilmektedir. Bunlardan sadece bir tanesi piyasaya ilaç olarak sunulabilmektedir. Son yıllarda, bir ilacın piyasaya sürülmesine dek maliyetinin, 500 milyon dolar civarında olduğu bildirilmektedir. Bu yeni ilacın piyasaya sürülmesi için geçen ortalama süre ise 10-15 yıl gözükmektedir.

Avrupa Birliği (AB) ile "kademeli bütünleşme sürecine giren ülkemiz" (?), yakın bir dönemde yeni bir ilacın patentini alamayacağı kesin olduğu halde, son on yıldır insanlar üzerinde ilaç araştırmalarına başlamıştır. Bu tip yeni uygulamaya başlanan alanlarda, deneyim kazandıkça gerçek sorunların farkına varılmaktadır. Kanımızca duygusallıktan uzak ve titiz bir şekilde bu araştırmaları denetlemek ve deneyim kazanmış uzmanlara sahip olmak şarttır. Bu derleme ile ülkemizde, klinikte ilaç araştırmalarına ilgi duyanlara, 'karınca kararınca' temel soru ve sorunları gözden geçirmeyi amaçlamaktayız.

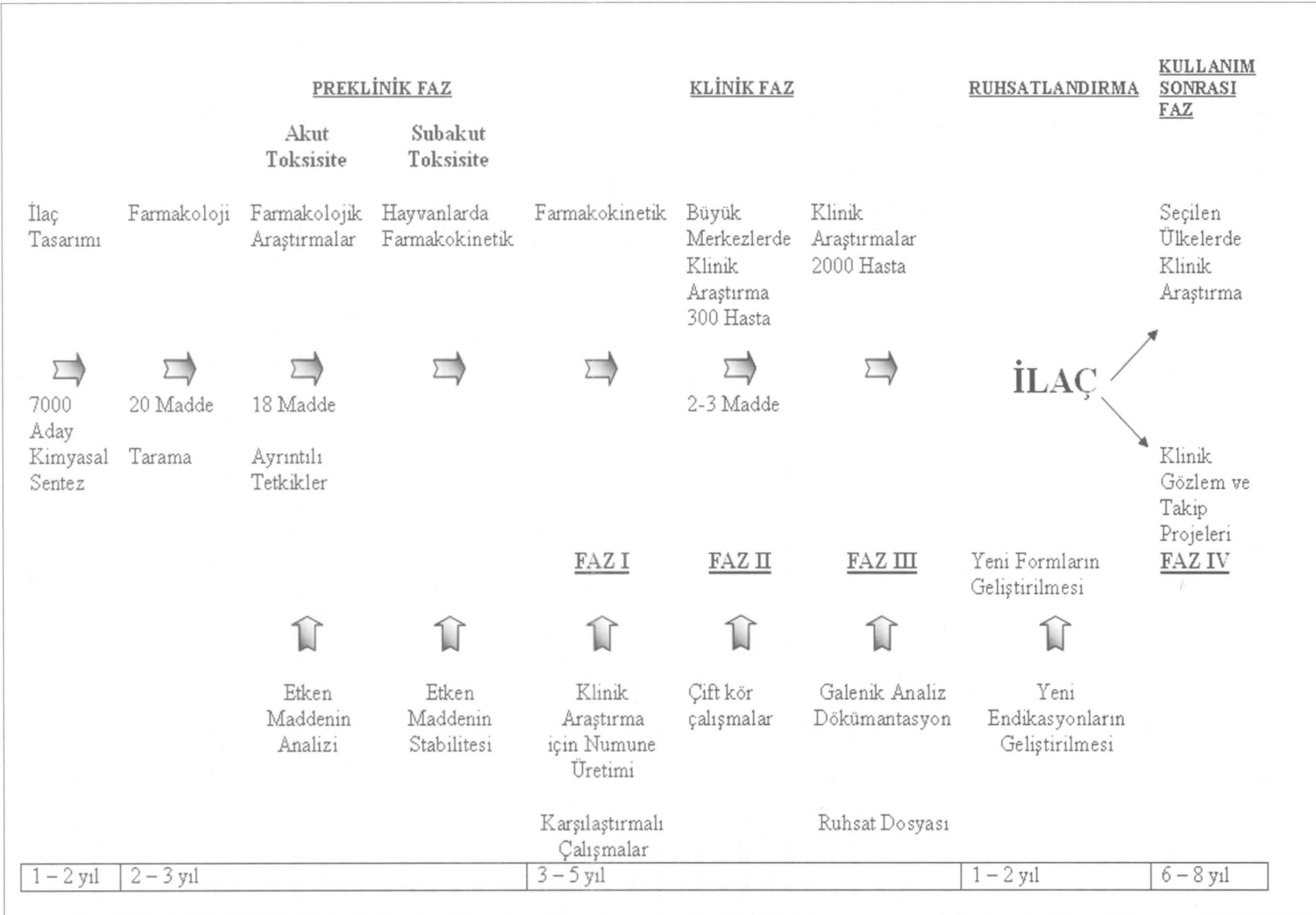
1- Mevzuat Açısından Neredeyiz?

Ülkemizde klinikte insan deneklerde çalışma yapanların uyması gereken başlıca kurallar iki yönetmelik ve bir genelgeyle Sağlık Bakanlığı tarafından tarif edilmeye çalışılmıştır. Resmi Gazetede 29 Ocak 1993 tarihinde yayımlanan (Resmi Gazete 1993) İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve 27 Mayıs 1994 tarihinde yayımlanan (Resmi Gazete 1994) Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik klinik araştırmaları düzenleyen esasları belirlemiştir. Daha sonra Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından, 29 Aralık 1995 gün ve 51748 sayılı Genelge ile (T.C.S.B.

*Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD

**Öğr. Gör., Kocaeli Üniversitesi Hukuk Fakültesi, Medeni Hukuk AD

Şekil 1. Sentezden kullanıma uzun ince bir yol



Genelgesi; 1995), söz konusu yönetmeliklerle belirlenen esasların ayrıntılarını açıklayan İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (GCP, Good Clinical Practice) ve İyi Laboratuvar Uygulama Kılavuzu (GLP, Good Laboratory Practice) adları altında düzenlemeler yayımlanmıştır. Böylece ülkemizde insanda yapılan tıbbi araştırmalarda, bazı kurallara uyulması zorunlu hale getirilmiştir. Araştırmaların, uluslararası bilimsel ve etik standartlara uygunluğunu sağlamak için yapılan bu düzenlemeler, bürokratik birçok uygulama zorunluluğu getirmiş olmasına rağmen, bilimsel ve etik açıdan araştırmaların güvenilirliğini garanti edemez.

Türkiye Cumhuriyeti Anayasasının 17. maddesi, "Herkes, yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir. Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz." hükmünü getirmiştir. 1987 yılında yürürlüğe giren, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun 3/k maddesi ise, özel mevzuatına göre Sağlık Bakanlığından izin veya ruhsat alınmamış ilaç ve terkiplerin üretimi, ithali, satışı ile, ruhsat veya izin alınmış dahi olsa, ilaç ve terkiplerin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımını yasaklamıştır. Ayrıca düzenlemelerde belirtildiği gibi, Türkiye'de tüm klinik araştırma projelerinin yerel etik kurullara bildirilmesi ve onay alınması şartı getirilmiştir (Erden BF., 1996; Kayaalp SO., 2001). Bu nedenle, klinikte bir ilaç araştırmasının başlatılması, yürütülmesi ve sonlandırılması aşamalarının en önemli denetim sorumlusu, kanımızca yerel etik kurullardır.

2004 Sonu itibarıyla tam üyelik için gün almayı hedeflediğimiz, Avrupa Birliği'nde 1 Mayıs 2004 'ten itibaren geçerli olan 'Üye Devletlerin İnsanda Kullanılan İlaç Ürünlerinin Klinik Denemelerinin Yürütülüşüne İlişkin İyi Klinik Uygulamaların Gerçekleştirilmesi ile İlgili Yasa, düzenleme ve Yönetmelik Hükümlerinin Benzeştirilmesi Hakkında 2001/20/EC Sayı ve 4.04.2001 günlü AB Direktifi'nde, Etik Kurul tanımı; 'üye devletteki, sağlık bakım mesleği mensuplarından ve tıp dışı üyelerden oluşan, çeşitli işlemleri yapma yanında, deneme protokolü, araştırmacıların uygunluğu ve deneme yerlerinin yeterliliği hakkında ve deneme öznelerini bilgilendirmek ve onların bilgilendirilmiş olurlarını almak için kullanılan yöntemler ve belgeler hakkında görüş bildirmek suretiyle, denemeye katılan insan öznelerinin haklarını, güvenliğini ve esenliğini korumakla ve bu korumanın kamuya garanti edilmesini sağlamakla sorumlu olan bağımsız bir organ'dır şeklindedir (Kayaalp SO., 2001). Yani, klinikte yapılan ilaç araştırmalarında en kritik denetim organı, yerel etik kurulda, gönderilen dosyaları okumaya ilgi duyan, birkaç sorumluluk duygusu yüksek öğretim üyesidir. Onlarca detay konu içeren, bin sayfa civarındaki dosyaların, Tıbbi Etik Anabilim dalı öğretim üyeleri hariç tutulursa, genellikle bu iş için herhangi bir özel eğitim almamış, bu işe fazla vakit harcamaktan herhangi bir çıkarı olmayan, fakat bu kurula seçildiğine göre, etik hassasiyetinin yüksek olduğuna inanılan bireylerden oluşması yeterli midir?

Son olarak yeni Türk Ceza Kanunu Tasarısı'nda, Madde 93'te, insan üzerinde deney başlığı adı altında, kurallara uygun olmayan 'deney'lere kalkışanların bir yıldan üç yıla kadar hapsi istenmektedir (Farmamedya, 2004). Ayrıca tasarı bu hali ile çocuk yaş grubunda yapılacak ilaç araştırmalarını, tamamen yasaklamaktadır. Tasarı bu hali ile yasalarsa, savcılara da ciddi görevler düşecektir! Muhtemelen bu konuda tasarı yasalasmadan, gerekli girişimlerde bulunmak, özellikle Ankara'da bulunan konu ile ilgili tüm tarafların ödevidir.

Bu düzenlemelerin amacı, sıkı bir denetimi vurgulamakta ve bu denetimi yapacak kurul ve kurumlarda çalışanların, bu konularda yeterli deneyime sahip ve uyanık olmalarını zorunlu kılmaktadır. Kanımızca, etik kurul üyelerinin kesinlikle bazı hizmetçi kurslardan geçirilip, bu dosyaları inceleyebileceklerine dair, yeterli olduklarını ispatlayan sertifikalar alması gerekmektedir. Ayrıca, etik kurulların insanlar üzerinde ilaç araştırmaları ile ilgili, yıllık başvuru sayısı ve reddettikleri ve/veya düzeltme istedikleri dosya sayısını bağlı buldukları kurumlarda, yetkili kurullara sunmaları, kurullara ve araştırmaların yapıldığı kamu kurumlarına olan güveni artırır kanatindeyiz. Hatta ülkemizde bu tip araştırmaların başladığı günden, günümüze dek olan detaylı bir envanterin, Sağlık Bakanlığınca yetkili kurumlara açıklanması büyük yarar sağlayabilir. Ülkemizde hangi bir merkezdeki etik kurul, özellikle uluslararası şirketlerin çalışma dosyalarında, bugüne dek, ne gibi eksikler bulmuştur? Çok uluslu klinik çalışmalarda, diğer ülkelerin etik kurullarından gelen dosyalarda saptanmış bazı düzeltme taleplerinin, ülkemizdeki etik kurullarda saptanmış olup olmadığı, etik kurullarımızın bu konudaki yeterliliğinin kıyaslanmasında önemli bir kriter olabilir.

2- Klinik Deneme Dönemleri Nasıl Tanımlanır?

İnsanda klinik denemelerin amacı, ilaç adayının öngörülen tıbbi kullanım yerinde etkinliğini kanıtlamak, istenmeyen etkilerini belirlemek ve piyasada satılan standart bir ilaca (pozitif kontrol) göre yarar/zarar oranını kıyaslamaktır. Klinik ilaç denemeleri 4 dönemde yapılır. Tüm araştırmaların gönüllülerin güvenliğini sağlamaya ve araştırmacının sağlıklı şekilde takibine elverişli donanım, personel ve laboratuvar olanaklarına sahip, tam teşekküllü kurumlarda yürütülmesi beklenir.

I. Dönem (Faz I) Denemeleri: İlaç adayı maddenin insana ilk kez uygulanması söz konusudur. Genellikle hastalık belirtisi olmayan, sağlıklı az sayıdaki (10-15) gönüllü üzerinde gerçekleştirilir. Amaç; insanda güvenli kullanılabilecek en yüksek dozu saptamak, farmakokinetik özelliklerini tanımlamak ve istenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmaktır. Denemeler genellikle özel araştırma merkezlerinde ve klinik farmakologların denetiminde yapılır. Nadirde olsa ölüm gözlenebilir. Gönüllüler çoğu zaman şirketlerin kendi personeli, tıp öğrencileri veya hastane personeli arasından seçilir. Bu dönem denemelerinde, çeşitli organların fonksiyonlarıyla ilgili klinik biyokimyasal analizlerin detaylı olarak yapılması uygun görülmektedir.

II. Dönem (Faz II) Denemeleri: Kısıtlı sayıda gönüllü hastada (10-150) ilacın terapötik veya profilaktik etkinliğini incelemek amacıyla yapılır. İlacın optimum dozu ve doz intervalı saptanır. Dozun etkinliğini değerlendirmek için plasebo ve/veya piyasada satılan standart bir ilaçla karşılaştırma yapılır. Genellikle tek-kör metodu uygulanır. Özel klinik merkezlerde yapılır.

III. Dönem (Faz III) Denemeleri: Çok sayıda gönüllü hasta üzerinde (binlerce) yapılır. Aday ilacın, diğer piyasadaki standart ilaçlara nazaran etkinliğinin ve yarar/zarar oranının ispatlanmasına yönelik çalışmalardır. Genellikle aynı protokole göre ve aynı zaman diliminde birçok farklı merkezde birden yapılarak (mültisentrik) zamandan kazanmaya çalışılır. Genellikle çift kör (double-blind) ve çapraz (cross-over) teknik uygulanır. Bu dönem, planlanması güç ve fazla sayıda veri ve analizler sebebiyle en pahalıya malolan dönemdir. Dolayısıyla büyük ilaç şirketleri tarafından, üçüncü dünya ülkelerinde yapılması, maliyet açısından yararlı gözükmemektedir. Genellikle klinikteki uzmanlar tarafından yürütülür. Bu dönem sonunda değerlendirmeler uygunsa ilaç adayı madde için ilgili makamlara ruhsat başvurusu yapılır. İlaçla ilgili yeni indikasyon çalışmaları, özellikle yeni hasta popülasyonu çalışmaları, pediatrik ve geriatrik indikasyonlarda ilacın kullanımı, gebe ve emziren kadınlarda denemeler ve yüksek doz denemeleri de faz III kapsamında tutulmaktadır (Kayaalp SO., 2001).

IV. Dönem (Faz IV) Denemeleri: İlacın pazarlanma anından itibaren faz IV çalışmalar başlar. İlaç farmasötik müstahzar olarak ruhsat aldıktan sonra piyasada satılmaya başlar. Çalışmalar, yeni ilacın kabul edilen indikasyonlar üzerinde emniyet ve yan tesirler açısından izlenmesidir. Amaç yararlılık ve güvenilirliği daha da yerleştirmektir. Bu dönemde pazarlama sonrası denetim (post-marketing surveillance) çalışmaları yapılır. Faz IV çalışmalarında diğer ilaçlarla kombinasyon çalışmaları da yapılabilir. Böylece çeşitli ilaç etkileşimleri ile ilgili deneyimler birikir. Faz IV çalışmaları, faz III denemelerinde seçilmiş gönüllü gruplarına göre daha gerçek, yaşama dair sonuçlara gebe dir. Çünkü ilaç daha fazla sayıda ve farklılıklara sahip insanlarda izlenmeye başlanmaktadır. Ülkemizde en sık yapılan çalışmalar, faz IV ve faz III denemeleridir.

Yukarda tanımlanan klinik çalışmalar dışında, sadece ticari kaygılar ve piyasa kazanma amaçlı planlanan, bilimsel beklentisi olmayan klinik çalışmalar da mevcuttur (tohumlama çalışmaları, seeding). Bu çalışmalarda, amaç hekimlerin 'elini alıştırma' dır. Bu tip çalışmalara etik kurullar tarafından dikkat edilmelidir. Bu çalışmalar bilimsel olmadığı gerekçesiyle reddedilebilmelidir. Çünkü bilimsel olmayan çalışma protokolleri, etik olarak kabul görememelidir.

3- BİYOYARARLANIM VE BİYOŞEĞERLİK ÇALIŞMALARI NEDİR?

İlaç vazgeçilemez bir tüketim maddesidir. Ancak diğer tüketim maddelerinden farklı olarak, seçme hakkı tüketicie değil hekime verilmiştir. Hekim ilaç seçiminde

hastasının durumuna göre birçok faktörü gözönünde bulundurarak en uygun ilacı seçer. Hekim jenerik adına karar verdiği ilacın, piyasadaki bazen sayısı onlarla ölçülen ticari isimleri arasından bir seçim yapmak zorundadır. Yapılan incelemeler hekimin ticari bir isme karar verirken etkilendiği en önemli unsurun, şirketlerin tıbbi temsilcileri ve/veya tanıtımları olduğunu göstermektedir (Şemin S, Güldal D, 1993-a; Şemin S, Güldal, D, 1993-b). Bu seçim bir geri ödeme kurumu adına (genellikle ülkemizde devlet) yapılıyorsa, diğer seçimlerde olduğu gibi bir ihale açılması ve teklif verilmesi sözkonusu olmayan belkide tek alımdır. İlaç seçimi esnasında hekimi düşündüren önemli bir konu, farklı şirketlerin eşdeğer olduğu iddia edilen ilaçları arasındaki büyük fiyat farklarıdır. Birbirinin eşdeğeri (muadili) olduğu iddia edilen müstahzarlar arasındaki fiyat farklarına, şirketlerin tıbbi temsilcileri tarafından veya tanıtıcı bröşürlerinde, ilacın biyoyararlanımıyla ilgili farklar olabileceği ileri sürülmektedir. Ülkemizde hekimlerimizi düşündüren diğer bir soru, orijinal ilacın biyoyararlanımı, muadiline göre daha iyi midir?

Biyoyararlanım, belirli bir dozaj şeklinde verilen ilacın sistemik kan dolaşımına, böylece etki edeceği yere ulaşma hızı ve derecesidir. Bu kavram, ilacın tedavi etme gücünün bir göstergesi olarak da kabul edilmektedir. Biyoyararlanım çalışmaları aynı etken maddeyi aynı miktarlarda içeren, fakat değişik şirketler tarafından farklı yardımcı madde ve farklı teknolojilerle hazırlanmış "farmasötik bakımdan eşdeğer" olmalarına rağmen "biyoşekerliğin" farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Hatta farmasötik bakımdan eşdeğer olan aynı müstahzarın bir farmasötik şekline ait, farklı zamanlarda üretilen örneklerinin biyoyararlanımları da farklı olabilmektedir. İşte bunun dikkate alınabilmesi için ilaç fabrikalarında bir müstahzarın bir seferde yapılan farmasötik şekillerinin tümü şarj "lot" olarak isimlendirilir. Bu yüzden çeşitli zamanlarda üretilen şarjlardan bahsedilebilir (Erden BF, 1996; Kayaalp SO, 2001).

Çalışmaya başlamadan önce gönüllüler sıkı bir sağlık muayenesinden geçirilmelidirler. Rutin kan kimyası testleri, hematolojik testler, idrar analizleri, EKG ve kadınlarda gebelik testi yapılmalıdır. Tamamen sağlıklı olanlar çalışmaya alınmalıdır. Gönüllüler karşılaştırılacak ilaçlardan birini alır, belli süre aralıklarla kan örnekleri alınır ve çeşitli metodlarla ölçümler yapılır. Sonuçta elde edilen çeşitli parametreler karşılaştırılır. Sonuçlar arasında istatistiki anlamlı bir farklılık olup olmadığı belirtilir. Bu konuya ilişkin çıkarılan yönetmelikte gönüllü seçimi, örnek alımı, validasyon, istatistiksel yaklaşımlar ve örnek rapor formatı oldukça ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır (Resmi Gazete 1994). Denemeler esnasında gönüllülerin diyetleri, sıvı alımları, yaptıkları ekzersizin ve hatta postürlerinin standardize edilmesi gerekir (Kayaalp SO, 2001).

Ülkemizde jenerik ilaç ürünlerinin ruhsatlandırılması için yapılan başvurular da, orijinal ilaçla karşılaştırılmalı biyoşekerlik belgesi istenmektedir. Bu tip çalışmalar, teknik donanımı uygun bazı merkezlerde kolaylıkla

yapılabilmektedir. Fakat, T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde çalışan "Biyoyararlanım ve Biyoşdeğerlik Çalışmaları Tespit ve Değerlendirme Komisyonu"nda görevli 8 profesörden oluşan komisyonun, 23 Haziran 2003 tarihinde, ortaya çıkardıkları "İlaç Ruhsatlandırılmasında Sahte Biyoşdeğerlik Raporları" nedeniyle, yetkililerce gerekli işlemlerin eksik yapıldığı iddiasıyla istifa etmeleri ve halen bu komisyonun yeniden belirlenmemesi, bu konuların ne kadar önemli tarafları olduğunu gösteren bir kanıttır.

4- DENEMELERİN AHLAKİ VE HUKUKİ YÖNLERİ NASIL DEĞERLENDİRİLİR?

İnsanlarda yeni bir kimyasal maddeyi denemenin, az ya da çok mutlaka kaçınılmaz riskleri olacaktır. Genellikle birçok ülkede, insanlar üzerinde yeni ilaçların denemesi, sıkı etik kurallara ve yasal hükümlere bağlanmıştır. Bu tip denemelere başlayabilmek için, ilgili makamlardan resmi izinler alınması zorunludur. İlaç adayı madde ile ilgili ayrıntılı projenin incelenip onaylanması şarttır. Denemelerin yapılacağı kurumda olayı baştan sona izleyecek özel etik kurullardır. II. Dünya savaşından sonra Nuremberg Mahkemesi tarafından 1947'de yayınlanan belgede önerilen hususlar şunlardı (Di Palma, 1990):

- 1- Gönüllünün istemli olarak yazılı rızasının alınması şarttır.
- 2- Deney toplum yararı için iyi sonuçlar verecek, diğer yöntemlerle ya da araştırma araçlarıyla sağlanamayacak özellikte olmalıdır.
- 3- Kullanılan gönüllü sayısı en azda tutulmalıdır.
- 4- Her türlü gereksiz fiziksel ve zihinsel yaralanmadan kaçınılacak şekilde yürütülmelidir.
- 5- Deney önceki bilgi ve belgelere göre tasarlanmalıdır.
- 6- Ölüm ya da sakatlık meydana geleceğine inanılan bir neden gözlemlenirken deneme durdurulmalıdır.

Bu belgeden sonra, Dünya Tıp Derneği (World Medical Association) tarafından 1964'teki Helsinki Bildirgesi (Helsinki Deklarasyonu) kabul edilmiştir. Deklarasyon, araştırma ile hekimlik mesleğinin gereklerinin nerede birleştiğini somut olarak belirtmektedir. Türkiye'de insanlar üzerinde yapılacak denemelerde İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe, Helsinki Deklarasyonu'nun son şekline ve Tıbbi Deontoloji Nizamnamesine tamamen uyulması şarttır. Gönüllülere, çalışmanın amacı, yöntemi, denemeye konu olan ilaçlar ve olası yan tesirleri ayrıntılı olarak sunulup "Bilgilendirilmiş Olur Belgesi" (Informed Consent) alınmalıdır. Fakat gönüllülerin bilgilendirilmiş olur belgesini imzalamış olması, konuyu anlamış olduğunu göstermez. Çünkü, teknik detayların uzmanlar tarafından dahi anlaşılması zor gözükmektedir. Kanımızca, yine en önemli görev Etik Kurul üyelerine düşmektedir. Etik Kurul, Gönüllünün imzaladığı dökümanın, orta dereceli eğitim

almış bir Türk tarafından anlaşılabilir olduğuna karar vermelidir. Dosyayı hazırlayanlardan, gerekli düzeltmeleri talep etmelidir. Etik kurul ve kurulların onayı alınmadan bu tür çalışmaların başlatılması beklenemez.

Türk Ceza Kanununun 44. maddesine göre kanunu bilmemek mazeret değildir. Bu nedenle, yapılan bu düzenlemelere uymak herkesin görevidir. Gelişmiş ülkelerde, tüm bu düzenlemelerin amacı, ekonomik kazanç yanında, gönüllü haklarını korumak, zaten yetersiz olan kaynakları mükerrer çalışmalar yaparak harcamamak ve araştırmalarda daha iyi disiplinize olmaktan ibarettir. Şirket, araştırmaya soyunmuş bilim adamları ve gönüllü arasında bilimsel açıdan bir denge söz konusudur. Gönüllülere ödenen hatırı sayılır ek para nedeniyle, herkes ne yaptığının bilincindedir. Bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde ise, konunun tarafları arasında büyük bilgi dengesizliği nedeniyle, güç koşullar altında bilimle uğraşmaya çalışan bilim adamı hekimlerin ve yöreklendirdiği gönüllülerin, donanımlı ilaç şirketleri karşısında, bürokratik işlemlerle boğulmasını engellemek için, yine Etik Kurulun aktif olarak devrede olması gerekmektedir.

5- İYİ KLİNİK UYGULAMA, İKU (GOOD CLINICAL PRACTICE, GCP) NEDİR?

İnsanlarda yapılması planlanan klinik araştırmalar İKU adı verilen, standartlaşmış kurallara uygun yapılmak zorundadır. İKU kuralları özellikle gönüllülerin haklarına saygı, işlemlerde kalite, güvenilirlik ve bilimsel yanılmaları önleyici bir dizi önerilerden oluşur. İlk İKU uygulaması ABD'de FDA (Food and Drug Administration) tarafından 1977-78'de düzenlenmiştir (Kayaalp SO, 2001). Amaç, bu kuruma denetim için gönderilen klinik ilaç denemeleri belgelerinde bilimsel sahtecilik yapılmamasını, yani güveni sağlamaktır. Avrupa Birliğinde ve Japonya'da da İKU kılavuzu kapsamında belgeler mevcuttu. 1996'da Dünyadaki ilaç üretimi ile ilgili üç büyük kesim olan ABD, Avrupa Birliği ve Japonya, ilaç geliştirmeyle ilgili rehberlerini biraraya gelerek harmonize etme kararı almışlardır. Bu konularda geri kalmışlığımızı gören, az sayıda bilim insanlarımızdan biri olan Sayın Prof. Dr. S. Oğuz KAYAALP, birçok önemli uluslararası belge gibi, bu üç-taraflı (tripartit) İyi Klinik Uygulamaları (İKU) Kılavuzunu da dilimize çevirmiştir.

Bir klinik farmakolojik çalışmada rol alan üç farklı kurum olan; genellikle şirket (sponsor), araştırmacı (investigator) ve izleyici (monitor) İKU kurallarına uymakla yükümlüdür. Günümüzde İKU kurallarına uygun olmayan çalışmalar bilim dünyasında herhangi bir değer ifade etmemektedir. Fakat, ABD, AB ve Japonya'nın ortak İKU kuralları standartları ilaç üretim masraflarını çok artırmaktadır. Bu masrafların fiyatlara yansımaları, Türkiye gibi ilaçlarını genelde jenerik ilaç endüstrisinden sağlayan, gelişmekte olan ülkelerde, ilaç üretimini gittikçe daha da imkansız hale getirmektedir. Artan bürokrasi ve formaliteler, ilacı gittikçe daha pahalı ve stratejik bir ürün haline getirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 191 üye ülkeyi temsil eden bir kuruluş olarak, bu üç-taraflı

(tripartit) İKU kadar detaylı olmayan kılavuz hazırlamıştır (Kayaalp SO, 2001). Perde arkasındaki amaç, şirketlerin milyonlarca insanın ihtiyacı olan ürünleri, aşırı ticari hale getirmesine engel olmaktır. Büyük şirketler farmasötik ürünlerin üretiminin çok riskli bir iş alanı olduğunu vurgularken, rakamlar 2000 yılında en karlı teknoloji sektörünün ilaç sektörü olduğunu işaret etmektedir (İlaçta Geri Ödeme Sistemleri ve Fiyatlandırma, 2003). Fortuna 500'e göre, ABD'de en büyük 7 ilaç şirketinin ortalama karı (20 milyar dolar), en büyük 7 otomobil, 7 havayolu veya 7 eğlence şirketinin karının üzerindedir. Konu, karlarını maksimize etmek isteyen şirketlerle, halkının alım gücünü gözönüne alan kamu kuruluşları arasındaki bir satranç oyununa benziyor. İKU ise "oyunun kuralları" kabul edilebilir kanaatindeyiz.

6- KLİNİK ÇALIŞMA PROTOKOLÜ NASIL HAZIRLANIR?

Bir klinik çalışmada en önemli belge protokoldür. İyi düzenlenmiş, bir klinik farmakolojik çalışma protokolü öncelikle İKU kurallarına uygun olmalıdır. Genellikle protokol hazırlanmadan önce, araştırmanın yapılacağı yer ziyaret edilerek, personelin, donanımın ve koşulların uygun olup olmayacağı incelenmelidir. Denetlemelerde protokola uyumsuzluk, tüm eğitime rağmen en önemli sorunlardan birisidir. İKU kurallarına uygun hazırlanmış bir klinik çalışma protokolü, genel olarak, sonuçta şu sorulara açık yanıtlar verebilmelidir (Riegelman RK, 1981):

- Etik açıdan kurallara uyulmuş mu? Bilgilendirilmiş olur alma işlemi kurallara uygun mu?
- Çalışmanın amacı net olarak belirlenmiş mi?
- Bu amaca, kullanılan metod uygun mu? Duyarlılık ve güvenilirlik yeterli mi?
- Gönüllüler nasıl seçilmiş, sayı yeterli mi? Örnek toplumu yansıtır mı? Çalışmayı tamamlamadan ayrılan gönüllülerle ilgili açıklamalar doyurucu mu?
- Plasebo ve/veya pozitif kontrollü çalışılmış mı? Gruplar nasıl ayrılmış?
- Deneme sırasında gönüllüler başka ilaç alıyor mu? Bu nasıl tesbit edilmiş?
- Veriler ve sonuçlar birbiriyle uyumlu mu? İstatistik testler uygun kullanılmış mı?
- İlaç anlamlı maliyet, etkinlik ve güvenlik farkına sahip mi?

Bu sorulara açıkça yanıt bulunamayan klinik çalışma raporuna, dolayısı ile protokole şüpheli bakılabilir. Etik kurul incelemelerinde, binli sayfayı bulan dosyaların incelenmesi esnasında, yukardaki soruların yanıtı öncelikle aranmalıdır. Bu soruların yanıtını aramak için, öncelikle bu konulara tanidik olmak gerekir. Bunu sağlamak için kurumların, Etik Kurul üyelerine eğitim verilmesini ve yeterlilik sertifikaları sağlanmasını uygun görmekteyiz. Bir

Etik Kurul üyesinin hizmetiçi eğitim sonunda, İKU kurallarına uygun bir klinik çalışma protokolü hazırlayabilmesi gerekir.

7- BU ÇALIŞMALARA İZİN VEREN KAMU KURUMLARININ, DİKKAT ETMESİ GEREKEN HUSUSLAR NELERDİR?

Yerel etik kurula yapılan, özellikle şirket destekli klinik çalışmaların, izlenmesi sırasında, bazı özel konuların dikkate alınması gerekmektedir (Biyomedikal Araştırmaları Değerlendiren Etik Komiteler için Uygulama Kuralları, 2000). Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunda, 1996-2004 tarihleri arasındaki klinik çalışmalardan da saptayabildiğimiz kadarıyla bunlar:

- Bu tip çalışmalarda yer alan gönüllülerin, ilaçlarının ve yapılan tetkiklerinin maliyeti için, kesinlikle sağlık sigorta kurumlarından ödeme yapılmamasını izlemek (bu tip masrafların destekleyici tarafından ödendiğinin, net olarak belgelenmesi),
- Sorumlu ve yardımcı araştırmacıların isimlerinin dosyalarda net olarak belirlenmesi,
- Kurum adına bu tip çalışmalara yardım edecek, yardımcı personel ve araştırma görevlilerinin, gönüllülük esasının sağlanması, çalışmalara katkıda bulunmak istemeyenlerin zorlanmaması, katkısı olanların, kurum gözetiminde ödüllendirilmesi (elden para verilmesinin engellenmesi),
- Bu tip çalışmalarda yer alacak öğretim üyelerinin, Anabilim Dalı Kurulunu veya bağlı olduğu klinik çalışanlarını, yapacağı çalışma hakkında bilgilendirdiğinin belgelenmesi,
- Çalışma dosyasında yer alan bütçe belgesinde, kurumun döner sermayesine, hasta başına tetkik için ve öğretim üyesine özel katkı payı ya da mesai dışı katkı payı şeklinde yatırılan paraların, net olarak belirtilmiş olduğunun tesbiti,
- Bir öğretim üyesinin bu tip çalışmaların birden fazlasını aynı anda yürütüp, yürütemeyeceğinin kararlaştırılması, bu tip çalışmaların kamu kurumlarında normal mesai görevlerini aksatıp aksatmayacağını belirlenmesi,
- Araştırma kurumunda tam gün statüde çalışan öğretim üyelerinin, sorumlu araştırmacı olması ve bu kişinin resmi makamlar karşısında en kritik kişi olduğunun bilinmesi,
- Eğer gönüllülere bir ödeme yapılacaksa (!), bunun uygulama şeklinin Etik Kurulda nasıl olacağını saptanması (doğrudan bir ödeme ya da masraflarının geri ödemesi şeklinde),
- Kurumda bu tip çalışmaların kolayca yapılabilmesi ve denetlenebilmesi için, standart prosedürlerin hazırlanması ile ilgili önlemler alınması,

10. Bu tip çalışmaların çeşitli yönlerini ilgilendiren konularda, kurum çalışanlarına bu işi bilen profesyoneller tarafından, hizmet içi kurslar düzenlenmesi, gibi hususlardır.

8- FİRMA DESTEKLİ KLİNİK ÇALIŞMALARDA, ETİK KURULA BAŞVURU DOSYALARI NİÇİN BU KADAR KAPSAMLIDIR?

Etik kurula başvuru dosyalarının hazırlanmasında ve incelenmesinde, bir standardizasyon mevcuttur. Bu dosyalarda klinik öncesi ve klinik çalışma dönemlerindeki sonuçlar, yapılmış bazı yayınların özetleri, ilacın yapılış ve dozaj şekli ile ilgili teknik bilgiler ve araştırmacıların yapması gereken işlemlerle ilgili tüm detaylar dosyaların gittikçe kalınlaşmasına sebep olmaktadır. Çalışmalardan elde edilecek sonuçların, dünyanın her yerinde geçerli olması için detaylar şarttır. Bu kapsamlılık, dosyaları incelemekle görevli Etik Kurul üyelerinin, yığınlığına yol açan en önemli neden gözükmektedir. Halbuki yukarıda vurgulanan önemli noktaların saptanması başlangıçta yeterlidir. Gerektiğinde, Etik Kurul üyelerinin bir klinik çalışma dosyasının çeşitli kısımlarının incelenmesini paylaşması en pratik çözüm gibi gözükmektedir. Kesinlikle bir tek üyenin incelemesine dayanarak, Etik Kurul kararı verilmemelidir. Bu hem inceleyen üyeyi, hem de Kurulu bazı sıkıntılara sokabilir.

9- TÜM BU KAPSAMLI DOKÜMANTASYONLARA GÜVENEBİLİRMİYİZ?

Hayır. Kuşkucu bakış açımızı asla terketmemeliyiz. Güvenli izlem mekanizmaları kurmalıyız. Klinikte ilaç araştırmalarında, konunun başlıca taraflarını gözden geçirmek sorunu daha iyi anlamak açısından uygun gözükmektedir.

a-Destekleyici: Özellikle klinik denemenin finansmanını sağlayan, hissedarlarına kazanç payı dağıtmakla görevli endüstriyel kuruluşlar. Daha iyi ilacı bulmak için sıkı bir yarış içindedirler. Serbest piyasa ekonomisinin acımasız kurallarına tabiidirler.

b-Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK, Contact-Research Organization CRO): Destekleyicinin, denemeye ilişkin yükümlülüklerinden ve işlevlerinden birini veya daha fazlasını yapmak için, sözleşme yaptığı kişi veya kuruluş. Genellikle kazanç amaçlı ticari bir şirkettir. Çok uluslu şirketlerin, ülkelere özgü detaylarla uğraşmaması için akılcı bir çözüm.

c-İzleme: Klinik denemenin gelişmesini gözaltında tutma ve bu denemenin protokola, standart çalışma yöntemlerine, İKU Kılavuzuna ve uygulanabilecek düzenleme gerektirilerine uygun olarak yapıldığını, kaydedildiğini ve raporlandığını garantileme eylemidir. Bu görevi yapmak üzere destekleyici veya SAK tarafından izleyici atanabilir?

d-Yoklama: Deneme ile ilgili etkinliklerin protokola, destekleyicinin standart çalışma yöntemlerine, İKU

Kılavuzuna ve uygulanabilecek düzenleme gerektirilerine göre yürütülmüş ve verilerin bunlara göre kaydedilmiş, analiz edilmiş ve doğru olarak raporlanmış olup olmadığını saptamak için deneme ile ilgili etkinliklerin ve belgelerin sistematik ve bağımsız biçimde incelenmesidir. Yoklama destekleyici kuruluşa çalışan ya da kuruluş dışından bir kişi tarafından yapılır. Destekleyici SAK düzeyinde de yoklama yaptırabilir.

e- Denetleme: Düzenleme makamları tarafından, belgelerin, çalışma yerlerinin, kayıtların, deneme ile ilişkili kabul edilen ve deneme yerinde, destekleyicinin ve/veya SAK'ın iş yerlerinde veya bu makamlarca uygun görülen diğer yerlerde bulunabilen diğer her türlü kaynakların resmi olarak gözden geçirilmesi işlemidir. Ülkemizde deneme yapılan kuruluşun yetkilisi (dekan, başhekim), kendi kurumu içinde denetleme veya yoklama yaptırabilir. ABD'de bu denetlemeler FDA tarafından yapılır.

f- Araştırmacı: Deneme yerinde klinik denemelerin yürütülmesinden sorumlu olan kişi. Araştırmacı sıfatı ile bir klinik uygulamada bulunurken özgür değil, protokol ve İKU kuralları ile bağımlıdır. Hastalarının yaşam süresi ve kalitesini artırmak için bilimsel faaliyette bulunmakla, yayın yapmak, hatta para kazanmak amacıyla (!) bu işe kalkışmış olabilirler.

g- Etik Kurul: Denemeye katılan insan öznelere haklarını, güvenliğini ve esenliğini korumakla ve bu korumanın kamuya garanti edilmesini sağlamakla sorumlu olan bağımsız organdır. Etik Kurul olumlu karar vermeden deneme başlatılamaz. Etik Kurul tarafından yukarıda bahsedilen yoklama faaliyeti de yapılabilir.

ABD gibi gelişmiş zengin ülkelerde, bu tarz araştırmalar daha sıkı kontrollere tabi tutulmaya başlanmıştır. Desteklemelerde verilen emeğin ve harcanan paranın bilime ne gibi bir katkı sağladığının incelenmesi ve etik açıdan kurallara uyulup uyulmadığının tesbiti en önemli unsur olmuştur. Dolayısıyla önceki çalışmalardan elde edilen verilerin tekrarına dayanan, bilimsel olarak yeni bir sonuç vermeyecek araştırmalar planlamak, etik kuralları gözardı ederek bilimsel çalışma yapmak imkansız bir hal almıştır. Özellikle araştırmacıların en önemli gelir kaynağı, bu tip çalışmalardan gelmektedir. Gönüllülere para ödenmesi ayrı bir sorun yaratmaktadır. Gelişmiş ülkelerin şirketleri, bu gibi sorunlardan dolayı, bu tip çalışmalarının hiç değilse bir kısmını, geliştirmekte olan ülkelere kaydırmaktadırlar.

10- DÜNYADA KLİNİKTE İLAÇ ARAŞTIRMALARI İLE İLGİLİ ORTAYA ÇIKAN, BAZI YANILTMA ÖRNEKLERİ VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ NELERDİR?

Tüm dünyada insanlar üzerinde ilaç araştırmalarının, etik ve yasal zeminini oluşturan düzenlemelerin detayları, formlar doldurulurken kullanılacak tükenmez kalemin siyah olmasına dek tanımlanmasına rağmen, pratikte birçok sorun yaşanmaktadır. Bu sorunlardan saptayabildiğimiz bazıları şunlardır:

- Özellikle çok-merkezli çalışmaların sonuçları, çok sayıda araştırmacı tarafından yazılmayacağı ve ayrıca çalışma başlamadan sonuçların her bir merkez tarafından yayımlanmayacağı konusunda uzlaşma sağlandığı için, araştırmacıların akademik terfilerinde pek yarar sağlamazlar. Genel tutum çalışmaya katılan araştırmacıların hepsi ya da bazılarını yazılan rapor sonunda listelemektir (Omega CRO, 2001). Son dönemlerde şirketler tarafından, çalışmanın tasarımı, araştırma kurum ve sorumlu araştırmacıların belirlenmesi, verilerin analizi ve rapor edilip yayınlanma işi Contact-Research Organizations (CRO) denen profesyonel ticari şirketlere devredilmiştir. Genellikle araştırmacılarla, içinde "şirket izni olmadan hiçbir bulgunun yayınlanamayacağı" maddesi bulunan anlaşma imzalanmaktadır (Çekin MD, Yazıcı S, 2004). Bunun sonucunda "hayalet yazarlar, ghostwriters" olarak adlandırılan sahtekarlıklar ortaya çıkmaktadır (Barnett A, 2003). "The Observer'de" 07 Aralık 2003' te Antony BARNETT'in yazısında dev ilaç şirketlerinin, kendi yazdıkları bilimsel makalelere, olaydan habersiz ya da çıkar karşılığı makale yayınlanmasına rıza gösteren, araştırmacıların isimlerini koyarak, ciddi bilimsel dergilerde (New England Journal Of Medicine, British Medical Journal, Lancet, JAMA gibi) ilaçlarının lehinde yayınlatıldığı ileri sürülmektedir.

Hayalet yazarların en fazla faaliyet gösterdiği alanların, özellikle "ilaç olmayan ilaçlar", santral sinir sistemi ilaçları ve antiromatizmal ilaçlar olduğunu ileri sürülmektedir (Tolunay C, 2004).

Yine ABD'de Pfizer şirketinin iç yazışmaları mahkeme tarafından incelendiğinde, Zolof (Lustral) ile ilgili dökümanlar analiz edilirken, yayına hazır bazı makalelerin yazarları bulunmadığı ve yazar adları yerinde TBD (to be determined, daha sonra belirtilecek) ibaresi bulunmuştur (Tolunay C, 2004).

- Üniversiteler ve devlete bağlı kamu kuruluşları, toplum tarafından, Latince "bona fide" hilesiz kurumlar olarak değerlendirilir. Bu tip kurumların üye ve yöneticilerinin kamu çıkarını gözeticeklerine, halk peşinen inanmak ister. Fakat son yıllarda çok sık gündeme gelen, kamu kurumu-sanayi işbirliği ve bu işbirliği sonucu kamu kurumu çalışanlarının maddi çıkarlar sağlaması sürecini yaşamaktayız. Günlük konuşmalarda bu süreci sorgulayanlara 'dinazorlar' denmesi yaygınlaşmaktadır. Bu süreç sonucu, halk gözünde kamu kurumları ile şirketler arasındaki güvenilirlik farkı kalkmaya başlamıştır. Örnek aldığımız gelişmiş batı ülkelerinde, kamu kurumlarının çalışmalarının ticari bir karşılığının olması, parasal konuların üniversitelerle beraber sık anılması, bu kurumların objektifliğini ve özerkliğini zedelemektedir. Fakat bu ülkelerde, gelişmiş denetleme kurumları da mevcuttur. Halbuki bizim gibi ülkelerde, kamu kurum çalışanlarının ticarileşmesi sürecine karşılık, denetleme kurumları gelişimi çok zayıftır. Ülkemizde son dönemde her ortaya çıkan skandalda 'yeterince denetim görevi yapılmadığı sebebiyle' mazeretini görmekteyiz. En son

örneklerden biri, Sosyal Sigortalar Kurumu'na (SSK) Roche şirketinden fahiş fiyatla ilaç alınması ile ilgili, hem şirket yetkililerinin hem kamu yetkililerinin yaptığı açıklamalarda 'herşeyin kanunlara uygun' demecidir (Birgün 2004). Halbuki bir sürecin kanunlara uygun olması, sonucun olması gerekene ve kanun koyucunun amacına uygun olmasına yol açmayabilir. Önümüzdeki dönemde, ülkemiz 'kanuna uygun ama hukuka uygun olmayan' açıklamalarını daha sık duyacak gibi gözüküyor.

- Şirketlerin yeni ilaç çalışmalarını planlarken, piyasadaki benzerlerinden daha pahalı olacağı kesin olan, ilaç adaylarının sonuçta, daha etkili, güvenli ve uygun bir ilaç olarak değerlendirilebilmesi için, çalışma protokolünde bazı oyunlara başvurduğu gözlenmiştir. Karşılaştırılacak benzer ilacı tanımlandığından düşük dozda kullanmak, deneme süresini o hastalık için uygun olmayan sürede kesmek, hatta oral emilmediği bilinen ilaçla karşılaştırmalar yapmak gibi... (Çekin MD, Yazıcı S, 2004). Tüm önlemlere rağmen, sonuçlar olumsuz çıktığında, sonuçların geç yayınlanmasına veya hiç yayınlanmaması da başvurulan yollardan birisidir. Olumlu sonuçların tekrar tekrar yayınlanması da bu tip çalışmalarda sık kullanılan bir yöntemdir. Bu tip ilginç örnekler, Toplum ve Hekim Dergisi'nin Mart-Nisan 2004 sayısında Sayın Murat D. ÇEKİN ve Sabriye YAZICI'nın derlemesinde ve www.farmamedya.net web sitesinde yer almaktadır. Bu gibi sorunların en fazla izlenmesi gereken nokta, kanımızca etik kurul incelemeleri safhasıdır. Sonraki aşamalar, bürokratik imzalama süreci olan, bir öncekinin onaylanması şeklindedir.

Sonuç olarak, klinikte ilaç araştırmaları konusunda peşin hükümlü hareket etmemeliyiz. Konu ile ilgili aksaklıkları gidermek ya da başımıza skandallar gelmeden önlemek için, başlıca çözüm önerileri:

1- Sorunlar toplumun en eğitimli kesimlerinin rol aldığı bir alanda üretildiğinden, bir "eğitim sorunu" olarak değiştirilmemelidir. Bir devlet büyüğünün söylediği gibi, "bir insanı ahlaken eğitmeden sadece zihnen eğitmek, topluma bir bela daha kazandırmaktır". Özellikle bu tip konularla ilgili çalışmaları, konuyu bilen, daha profesyonel bağımsız kişiler tarafından denetime tabi tutmak gerekir.

2- İlaç ihtiyacımız ve ilaç harcamalarımız, her yıl daha fazla olacak gözüküyor. Bu konuda gelişmiş ülkelerdeki sorunları izleyen bilim insanlarının sayısını artırmalıyız. Hekimlerimizi yeni ilaçlar ve akılcı ilaç kullanımı konusunda, sadece şirket temsilcilerinin insiyatifine terketmemeli, kamu kurumları ve tıp örgütleri tarafından uyarıcı kurslar düzenlemeliyiz.

3- Hekimlerimizin kullandıkları ilaçların sonuçlarını, yan tesirlerini, hatta ilginç gördükleri sonuçları (hastanın idrar rengini değiştirmek gibi) yetkili mercilere iletebilmesi için pratik çözümler üretmeliyiz. İnternette doldurulabilen formlar gibi...

4- Ülkemizde hastanelerimizde pek rastlamadığımız, ilaç ve Eczane komiteleri ve Hastane Formülleri Komitelerini kurmalıyız. Bu komitelerin amacı hastanede kullanılacak ilaçların seçimine, tedarikine; dağıtımına ve kullanımına ilişkin politikaların tespit edilmesi; hekim; hemşire ve eczacı personelin ilaçlar konusundaki eğitim programlarının geliştirilmesi ve bu hususta ilgili birimlere yardım edilmesi olmalıdır (**Seçim H, 2004**).

5- Hekimlerimiz ve yetkililer; bir tarafta alacağı ruhsatın bir günlük gecikmesinin binlerce dolar zarar olduğunu bilen şirket ve CRO yetkililerinin, diğer yanda güvenilirliği toplum açısından korunması gereken araştırmacıların ve kamu kuruluşlarının olduğunu unutmadan, konuya yaklaşmalıdırlar. ABD gibi denetimin çok fazla olduğu ülkelerde dahi, FDA ve NIH (National Institutes of Health) gibi denetim kurumları çalışanlarına, ilaç şirketleri tarafından çeşitli bahanelerle danışmanlık ücretleri ödenmesi, kanıta dayalı tıp uygulamaları sonuçlarına dahi, şüpheli gözlükle bakmamız gereğini unutturmamalıdır.

6- Yeni ilaçların ruhsatlandırma süreçlerinin ve ilaç fiyatlarının tesbitinin standart bir sisteme bağlanması gerekmektedir.

7- Özellikle ülkemiz için, jenerik ürünlerin reçeteye yazılmasına aktif destek sağlanmalıdır. Ayrıca, jenerik ürünlerin kalitesinin iyi denetlenmesi gerekmektedir.

8- Muadil ilaçlar arasında, kalite farkı olmadığının yetkili kurumlarca vurgulanması şarttır.

9- Doğal ürünlerden elde edilen ilaçların geliştirilmesinin teşvik edilmesi, yakın gelecekte, ilaç harcamaları nedeniyle iflas etmek zorunda gözüken, devletimizin sosyal sigorta kurumlarına en önemli destek olacaktır.

10- Özellikle bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde yaygın bir sorun olan "kifayetsiz muhterisler", yani çapsız, sığ olup kendini önemli sanan hırslı insan tiplerini, yeni kurulan kurul ve komitelerde yönetici yapıp, genç kuşakların umudunu kırmamak, belki de en önemli çözüm önerimizdir.

KAYNAKLAR

Barnett, A (2003) "Revealed: How Drug Firms "Hoodwink" Medical Journals" The Observer, Dec 7.

Birgün (2004). Roche'a polis baskını. Birgün Gazetesi - 14 Ağustos, s. 5.

Biyomedikal Araştırmaları Değerlendiren Etik Komiteler için Uygulama Kuralları (2000). Çeviren: Görkey Ş. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji Anabilim Dalı .

Çekin MD, Yazıcı S (2004). Bir sözde-bilim olarak ilaç araştırmaları. Toplum ve Hekim 19(2): 110-116.

Di Palma JR, Di Gregorio (1990) DiPalma JR Clinical Pharmacology. Basic Pharmacology in Medicine. 3rd edition. Mc Graw - Hill International Edition.

Erden BF (1996) Gönüllüler Üzerinde İlaç Araştırmaları "Klinik Farmakoloji" Kocaeli Üniversitesi Yayınları, Kocaeli - Yayın No-3.

Farmamedya (2004) İşte sağlık sektörünü ilgilendiren Türk Ceza Kanunu Tasarısı'nın ilgili maddesi <http://www.farmamedya.net/index.php?module=haberler&num=434>.

İlaçta Geri Ödeme Sistemleri ve Fiyatlandırma (2003) Derleme: Domaç M, Özkan Ö, Eryol C. Türk Eczacılar Birliği - Ankara s. 7-21.

Kayaalp SO (2001) Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, Genişletilmiş 2. baskı, Hacettepe-TAŞ Kitapçılık - Ankara.

Omega CRO (2001) Çok merkezli çalışma yönetimi., İy Klinik Uygulamalar Dergisi, Sayı 1:18-24.

Resmi Gazete (1993). İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. 29 Ocak : 21480.

Resmi Gazete (1994) Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. 27 Mayıs : 21942.

Riegelman RK (1981) Studying a study and testing a test: How to Read the Medical Literature. Little, Brown.

Sabah (2004). ABD'li 500 şirketin kasasında milli gelirimizin 2 katı nakit var. Sabah Gazetesi - 14 Temmuz, s. 12.

Seçim H (2004). Türkiye hastaneleri için bir yönetim ve organizasyon modeli önerisi. <http://www.merih.net/m1/hastmod3.htm>

Şemin S, Güldal D (1993 a) Hekimlerin ilaçla ilgili tercihlerinde ilaç şirketlerinin tanıtım çalışmalarının rolü ve diğer etkenler. Toplum ve Hekim 57: 73.

Şemin S, Güldal D (1993 b) Tıbbi temsilcilerin meslekleri ve hekimlerle ilişkileri konusunda görüşleri. Toplum ve Hekim 56: 78.

T. C. Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü Genelgesi (1995) 29 Aralık :51748.

Tulunay C (2004) 21.yüzyılın en büyük sahtekarlıkları:hayalet yazarlar (ghostwriters), <http://www.farmamedya.net/index.php?module=yazilar&num=67>.