



Arşiv Kaynak Tarama Dergisi

Archives Medical Review Journal

Klinik Araştırmalar: Türkiye'deki Mevzuatın Kronolojisi

Clinical Trials: A Chronology of the Regulations in Turkey

Yusuf Ergün

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Turkey

ABSTRACT

First document regarding clinical trials was "By-law on Drug Investigations", which was published by Ministry of Health in 1993. Because the by-law had become insufficient to confront the needs occurred upon new developments in the world, several updates were required until today. In addition to the by-law being in force today, many laws, by-laws and guidelines have been published as well. In the review, all the regulations concerning clinical trials have been summarized chronologically and essential regulations that should be taken into account by the investigators have been emphasized.

Key words: Clinical trials; regulation; law, by-law, guideline.

ÖZ

Klinik araştırmalarla ilgili ilk doküman 1993 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" olmuştur. Dünyadaki yeni gelişmelerle birlikte bu yönetmelik ihtiyaçları karşılayamaz hale geldiğinden günümüze kadar birçok yenileme gerekmiştir. Bugün yürürlükte olan son yönetmeliğe ek olarak birçok kanun, yönetmelik ve kılavuz da yayımlanmıştır. Bu derlemede klinik araştırmalar ile ilgili olan mevzuattaki tüm gelişmeler kronolojik olarak özetlenmiş ve günümüzde araştırmacıların dikkate alması gereken temel belgeler vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Klinik araştırmalar; mevzuat; kanun; yönetmelik; kılavuz,

Giriş

Yirminci yüzyıl ile ivme kazanan ilaç araştırma-geliştirme faaliyetleri sırasında yürütülen ve nihayetinde yeni bir ilacın bulunmasının hedeflendiği tüm etkinlikleri tanımlamak amacıyla yaygın olarak kullanılan bir terim *ilaç keşfi* olmuştur¹. Başlangıçta faydalanılan ilaç bulma



yöntemlerine bakıldığında çoğunlukla doğada zaten var olan bir takım moleküllerin keşfedildiği görülmektedir¹. Ancak son yıllarda ilaç araştırma-geliştirmede sentetik olarak adeta yoktan yaratılan ilaçların ortaya çıkması ile birlikte bu terimin yerini *ilaç icadı* almaya başlamıştır¹. Nasıl tanımlanırsa tanımlansın ilaç araştırma-geliştirmede temel araştırmalar, deney hayvanlarında yapılan klinik öncesi araştırmalar ve gönüllü insanlarda yürütülen klinik araştırmalar yeni bir ilacın ortaya çıkması için vazgeçilmez süreçlerdir². Klinik araştırmaların dünya çapında belirli standartlarda yapılabilmesi için yıllar içerisinde elde edilen tecrübelerin de yardımıyla birçok düzenleyici doküman yazılmıştır. Türkiye’de de dünyadaki bu gelişmelere, biraz gecikmeli de olsa, adapte olabilmek adına çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. Bu derlemede başta klinik araştırmalar ile ilgili yönetmelikler olmak üzere konuyla ilgili diğer kanunlar ve dokümanlar kronolojik bir bakış açısıyla özetlenmeye çalışılmıştır.

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (1993-Y1)

Türkiye’de klinik araştırmalar ile alakalı olarak yürürlüğe giren ilk yönetmelik 29.01.1993 tarihinde 21480 sayılı resmi gazetede yayımlanan “İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” (Y1) olmuştur³.

Bölüm I (Genel Hükümler)

Bu bölüm amaç, kapsam, tanımlar, izin mecburiyeti, izne tabi araştırmalar, araştırmaların temel esasları ve klinik araştırmalar alt başlıklarından oluşmaktadır. Y1’in 1’inci maddesinde amaç “hastalıklardan korunma, teşhis, tedavi veya vücudun herhangi bir fonksiyonunu değiştirmek amacı ile kullanılmak üzere yeni geliştirilen sentetik, bitkisel ve biyolojik kaynaklı maddeler ve bu maddeler kullanılarak hazırlanacak terkipler ile gönüllü insanlar üzerinde yapılacak klinik araştırmaların safhalarını, niteliğini, bunların tabi olduğu esas ve usuller ile bunlardan doğacak sorumluluğun esaslarını belirlemek” olarak tanımlanmıştır. Benzer olarak madde 2’de de kapsam “ilaç kullanılmak suretiyle insanlar üzerinde yapılacak tıbbi araştırmaların şeklini ve kontrolünü, bu araştırmaları yapacak kişi, kurum ve kuruluşları” kapsayacak şekilde tarif edilmiştir. Bu bağlamda 4’üncü maddede ilaç “Yönetmeliğe göre yapılacak klinik araştırmalarda kullanılacak sentetik, bitkisel veya biyolojik kaynaklı etken madde, terkip ve/veya farmasötik müstahzarlar” şeklinde tanımlanmıştır. Klinik araştırma ise “ilaçların etkilerini ve/veya yan etkilerini, emilim, dağılım, metabolizma ve atılımlarını araştırmak ve değerlendirmek amacıyla insanlar üzerinde yürütülen tüm çalışmalar” olarak ifade edilerek kapsamının sınırları çizilmeye çalışılmıştır. Bu maddelerden açıkça

anlaşılabileceği üzere ilaç, gönüllü insanlar ve klinik araştırma kavramları yan yana gelmekte ve yönetmeliğin temelini oluşturmaktadır.

Y1'in dayanağını oluşturan kanunlardan biri olan "3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun" 3'üncü maddesinin "k" fıkrasına göre ruhsat veya izin alınmış dahi olsa ilaç ve terkiplerin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımı yasaktır⁴. Bu bağlamda klinik araştırmaların yapılabilmesi için Y1'in 5'inci maddesine göre herhangi bir ilaç konusunda bilimsel amaçla klinik araştırma yapmak isteyen kişi, kurum veya kuruluşlar, bu Yönetmelik hükümlerine uygun olarak yerel etik kurul aracılığıyla Bakanlığa başvuruda bulunmak ve izin almak zorundadırlar. Y1'in tanımlar kısmında yerel etik kurul için verilen tanımlama şu şekildedir: "Araştırmayı yapacak kurum ve kuruluşlarda oluşturulan ve bu Yönetmelikte tespit edilen görevleri yürüten kurullar". Buna göre yerel etik kurullar, tam olarak da olması gerektiği gibi, Sağlık Bakanlığından bağımsız, üyeleri kendi kurumlarında seçilen özerk kuruluşlardır. Yerel etik kurullardan onay alan klinik araştırmalar Bakanlık merkezinde Bakanlıkça teşkil edilen ve ilaa yapılacak klinik araştırma isteğinin incelenebilmesi, klinik araştırma ve çalışmaların etik açıdan değerlendirilmesi ve kontrolü amacıyla kurulan etik kurullara gönderilirler. Aslında gerek yerel gerekse merkezi etik kurullar klinik araştırma protokollerini dönemin İyi Klinik Uygulama (İKU) kılavuzunda da işaret edildiği üzere hem etik hem de bilimsel verimlilik açılarından incelemekle yükümlüdürler⁵. Nitekim etik incelemeye ek olarak bilimsel olarak da incelenmesi gereği Y1'deki ifadelerden de, dolaylı da olsa, anlaşılmaktadır. Zaten bilimsel olmayan bir çalışma etik olamayacağından yapılacak herhangi bir inceleme her iki perspektifi de kapsamak zorundadır.

Y1'in 6'ıncı maddesine göre araştırma tipleri ve Bakanlık iznine tabi tüm araştırmalar Tablo 1'de özetlenmiştir. Burada "Bakanlıkça ruhsatlandırılmamış ilaçlarla yapılan tüm klinik araştırmalar" ve "Bakanlıkça ruhsatlandırılmış bulunan ilaçlarla yapılacak bazı klinik araştırmalar" olmak üzere temelde iki araştırma sınıfı tanımlanmaktadır.

Y1'in 8'inci maddesinin a bendinde insanlar üzerinde yapılacak ilaç araştırmalarında Helsinki Deklarasyonu ve ekleri kararlar ile "Tıbbi Deontoloji Tüzüğüne" tam olarak uyulacağından bahsedilmektedir. Helsinki Deklarasyonu gönüllü insanlarda yapılan tıbbi araştırmalarında uyulması gereken etik kuralları içeren çok önemli bir belge olup ilk defa Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından Finlandiya'nın Helsinki şehirindeki 1964'teki bir toplantıda deklere edilmiřtir⁶.

Orijinal Helsinki Deklarasyonu Y1'in yayımlandığı 1993 tarihine kadar 1975, 1983 ve 1989 olmak üzere sırasıyla Tokyo, Venedik ve Hong Kong'da üç kere revizyondan geçmiştir⁷⁻⁹. 1960 yılında resmi gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren "Tıbbi Deontoloji Tüzüğü"nin klinik araştırmalarla ilgisi olan en önemli kısmı ise 11'inci maddesidir¹⁰. Bu maddede "tecrübe maksadı ile insanlar üzerinde hiçbir cerrahi müdahale yapılamayacağı gibi aynı maksatla kimyevi, fiziki ve biyolojik şekilde bir tedavi tatbik edilemez" denildikten sonra "klasik metotların bir hastaya fayda vermeyeceği klinik veya laboratuvar muayeneleri neticesinde sabit olduğu takdirde, daha önce, mutata tecrübe hayvanları üzerinde kâfi derecede denenmek suretiyle faydalı tesirleri anlaşılmış olan bir tedavi usulünün tatbiki caizdir" ifadesine ek olarak "şu kadar ki, bu tedavinin tatbik edilebilmesi için, hastaya faydalı olacağı ve muvaffakiyet elde edilmemesi halinde ise, mutata tedavi usullerinden daha elverişsiz bir netice alınmayacağı muhtemel bulunması şarttır" yazılarak klinik araştırmalarının yapılabilmesi için öncelikle klinik öncesi araştırmaların deney hayvanlarında yapılması ve tedavi yönteminin etkililik ve güvenlilik açısından olumlu olması gerektiği noktasına işaret edilmeye, farkında olarak ya da olmayarak, çalışılmıştır¹⁰.

Sekizinci maddedeki b bendinde belirtilen önemli diğer bir nokta gönüllülerde ve kişinin yazılı rızası ile yapılacak araştırmaların faz I, II ve III olarak sınırlandırılmış olması ve faz IV çalışmaların kapsam dışı bırakılmış olmasıdır. Hâlbuki müdahaleli çalışma tasarımı şeklinde olabilen bazı faz IV çalışmalarda da kişinin yazılı rızasının alınması, o dönemlerde bile, uygun olurdu. Nitekim bu hata Bakanlığın sonradan çıkardığı Merkez Etik Kurul Standart İşleyiş Yöntemi Esasları dokümanının eki olan faz IV çalışmalar için başvuru formu vasıtasıyla düzeltilmiştir (Aşağıya bakınız). T.C. Anayasası'nın 17'inci maddesinde "Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz" denmektedir¹¹. Ancak tek başına kişinin rızasının alınması bilimsel ve tıbbi deney yapılması için yeterli değildir. Nitekim, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu ile Anayasa'daki kişinin rızasına ek olarak Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı rızası hükmü de eklenmiştir¹².

Sekizinci maddedeki b bendinde ayrıca 18 yaşından küçük olanlar, gebeler ve mümeyyiz olmayanlar üzerinde, kesin bir zorunluluk olmadıkça (sınırları tanımlanmamıştır ve yoruma açıktır), faz I ve II araştırmaların yapılamayacağı vurgulanırken faz III araştırmaların ise velayet veya vesayet altında bulunanlar için, ancak veli ve vasilerinin yazılı muvafakati ile yapılabileceği belirtilmiştir.

Bölüm II (Klinik Araştırma Dönemleri, Etik Kurullar ve Klinik Araştırma Protokolü)

Bu bölümde 9'uncu maddeyle ilk olarak klinik araştırmaları yürütecek *sorumlu araştırmacı* aranacak özellikler tanımlanarak tıp doktoru olmak ve uzmanlık dalında en az 5 yıl tecrübesi bulunmak şartı getirilmiştir. Ardından 10'uncu maddede sadece tam teşekküllü eğitim hastanelerinde yapılabilecek olan klinik araştırma dönemleri tanımlanmıştır (Bakınız Tablo 2). Bunlardan faz I çalışmalarını yürütecek olan ekipte uzman tıp doktorları ile birlikte klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakoloğun da bulunması klinik farmakoloji disiplininin Türkiye'de gelişmesi açısından kayda değer bir noktadır. Benzer şekilde uzman tıp doktorlarının sorumluluğunda yürütülecek olan faz II çalışmalarda da klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakoloğun da bulunması bir zorunluluktur. Batıda klinik farmakolog olabilmek için tıp fakültesi mezunu yani hekim olmak ön şarttır ve bu disiplin birçok yerde uzmanlık eğitimi olarak verilmektedir. Türkiye'de klinik farmakoloji uzmanlığı henüz bulunmamakla birlikte sadece hekimlerin alabileceği tıbbi farmakoloji uzmanlık eğitimi onun öncülü ve muadili olarak kabul edilmelidir. Y1'in yukarıdaki maddelerinde klinik farmakoloji uzmanına alternatif olarak sunulan tıp doktoru farmakolog aslında tıbbi farmakoloji uzmanı olarak algılanmalıdır. Farmakolojinin birçok alt dalı olmakla birlikte kabaca *ilaçların insanlarda çalışılması* anlamına gelen klinik farmakolojinin iki temel uğraşı alanı bulunur: i) Deney hayvanlarında etraflıca incelenmiş kimyasal maddelerin, sağlıklı ve hasta gönüllülerde belli kurallara göre denenmesi, değerlendirilmesi, uygun bulunanların ilaç olarak ruhsatlandırılması ve pazarlandıktan sonra takip edilmesi, ii) ilaçların tedavi prensiplerinin incelenmesi¹³. Dolayısıyla merceğinde insan-ilaç ilişkisi olan klinik farmakoloji uzmanlığının merkezinde de hekimlerin olması bir zorunluluktur. Bu nedenle klinik farmakolojinin uğraşı alanına giren ve merkezinde klinik farmakoloji uzmanlarının olduğu klinik araştırmalarda Türkiye koşullarında farmakolog olarak hekim olan tıbbi farmakoloji uzmanları öncelikli olarak müdahil olmalı ve sorumluluk almalıdır.

Y1'in etik kurulların teşkili ile ilgili 12'inci maddesinde belirtilen üyeler içerisinde tıp fakültesi kökenli üç farmakolog öğretim üyesi bulunması klinik farmakoloji disiplini ile uyumlu bir yaklaşımdır. Etik kurulun 13'üncü maddesindeki görevlerine bakıldığında bu kurulun bakanlığın izin sürecinde belirleyici rol aldığı görülecektir. Benzer bir şekilde 14'üncü maddede düzenlenen yerel etik kuruldaki farmakolog üye de klinik farmakolog veya tıp doktoru farmakologdur (Bakınız Tablo 3). Neticede ister sorumlu araştırmacı olsun ister

merkezi ya da yerel etik kurul üyesi olsun klinik ilaç araştırmalarındaki farmakolog tıp doktoru olmak zorundadır ve bunun Türkiye'deki karşılığı tıbbi farmakoloji uzmanlığıdır.

Tablo 2. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğe (2008-Y2) göre klinik araştırma dönemleri.

I. Dönem
İlacın farmakokinetik özellikleri (emilim, dağılım, metabolizma, atılım), toksisitesi, biyoyararlanımı, vücut fonksiyonlarına etkisi ve biyolojik aktivitesi, az sayıda sağlıklı gönüllüler üzerinde denir. Bu araştırmaların yapılacağı yerde, her türlü acil tıbbi desteği sağlayacak imkânların ve araştırmaların mahiyetine uygun laboratuvarların bulunması gereklidir. Bu dönem çalışmalar, klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakologlar ile uzman tıp doktorları tarafından birlikte yürütülür.
II. Dönem
Az sayıda seçilmiş hasta üzerinde, ilacın etkili doz sınırları, klinik etkinliği, biyolojik aktivitesi, yararı, güvenilirliği, hastalık halinde farmakokinetik özellikleri ve toksisitesi araştırılır. Bu dönem çalışmaların deneklerle yürütülecek bölümü, uzman tıp doktorlarının sorumluluğu altında, ilgili deneyleri yapabilecek ve bir klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakoloğu bulunduğu bir ekip tarafından yürütülür.
III. Dönem
I. ve II. Dönemlerde olumlu bulunan ilaç, daha geniş sayıda hasta üzerinde etkinliği, emniyeti ve değişik dozları yönünden denir. Bu araştırmalar, uzman tıp doktorları tarafından yürütülür.
IV. Dönem
İlaçların, farmasötik müstahzar olarak ruhsatlandırılmasından sonra, kabul edilen endikasyonları üzerinde emniyeti, doz farklılıkları ve yan etkileri gibi konular araştırılır. Bu araştırmalar, uzman tıp doktorları tarafından yürütülür.

Tablo 3. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelikteki (1993-Y1) yerel etik kurulun yapısı

3 klinisyen doktor
1 klinik farmakolog veya tıp doktoru farmakolog
1 eczacı
1 biyokimya uzmanı
1 patolog
Mümkünse 1 tıbbi deontoloji uzmanı
Yapılacak çalışmanın özelliğine uygun bir uzman

Yerel etik kurulların görevleri 15'inci maddede şu şekilde düzenlenmiştir: i) I. ve II. dönem araştırmaları ile henüz ruhsat almamış ilaçlarla yapılacak III. dönem (yani faz IIIa) araştırmalar için hazırlanan protokol ve belgeleri incelemek, değerlendirmek ve uygun gördüklerini en geç bir ay içinde Bakanlığa göndermek, ii) a bendi dışında kalan III. dönem ve IV. dönem araştırma protokollerini incelemek, uygulanıp uygulanamayacağına gerekçeli olarak karar vermek ve

araştırma özeti ile birlikte kararını yazılı olarak Bakanlığa bildirmek, iii) lüzum gördüğü durumlarda, gerekçesini belirterek araştırmaları durdurmak, iv) Tıbbi Deontoloji Tüzüğünün 11 inci maddesine göre yapılan ve mükerrer nitelik gösteren uygulamaları, yeni ve yerleşmemiş tıbbi teknolojilerin uygulamalarını değerlendirmek ve denetlemek (yukarıya bakınız), v) 6'ncı maddede belirtilen izne tabi araştırmalar dışında kalan, ruhsatlı ilaçların biyoyararlanım araştırmaları gibi rutin testlerle ilgili projeleri değerlendirmek ve karara bağlamak (Bakınız Tablo 1). Bu düzenlemeden de açıkça anlaşılabilieceği gibi faz I, II ve III araştırmaları yerel etik onayı ve Bakanlık iznine tabi iken faz IV araştırmaları sadece yerel etik kurulun onayına bağlıdır. Ancak "3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu"na göre ruhsat veya izin alınmış dahi olsa ilaç ve terkiplerin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımı yasaklanmış olduğundan müdahaleli tasarımla yapılan faz IV araştırmaları da Bakanlık iznine tabi olmalıdır. Y1'in aksine, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (İEGM) tarafından yayımlanan "Merkezi Etik Kurul Standart İşleyiş Yöntemi Esasları" belgesinin "Başvuru ve İzleme Yöntemi" başlıklı kısmının ilk maddesinde merkez etik kurula başvurulması gereken klinik araştırma dosyaları içerisine faz IV çalışmalar da alınmıştır¹⁴. Bu dokümanlardan çıkarılacak sonuç başta faz IV olmak üzere tüm çalışmalar için yerel etik kurul onayından sonra merkezi etik kurul aracılığıyla Bakanlıktan izin alınmasının gereğidir ki bu 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununa da uygundur. Y1'de yapılan bu yanlışlık bu son dokümanla düzeltilmiş olmakla birlikte faz IV kapsamında olan ve ilaçların bilimsel amaçla değil rutin tedavi amacıyla verildiği gözlemsel ilaç çalışmalarının Bakanlık iznine gerektirdiğine dair ne o gün ne de bugün kanuni bir hüküm yoktur.

Bölüm III (Değişik ve Son Hükümler)

Yirmi ikinci maddede "ruhsatlı ilaçlarla yapılan çalışmalar" başlığı altında "Türkiye'de ruhsatlı olmayan, ancak diş ülkelerde ruhsatlı ve ruhsat aldığı ülkede kullanılmakta olan bir ilaçla yapılacak araştırma III. dönem içinde kabul edilir" denilerek bu tip çalışmaların çerçevesi ile birlikte onay ve izin süreçleri aydınlatılmıştır (Bakınız Tablo 1). Ayrıca madde 24'te radyoaktif ilaçlar (Radyofarmasötikler) ile yapılacak araştırmaların Türkiye Atom Enerjisi Kurumundan bir yetkilinin ve bir nükleer tıp uzmanının katılımı ile ve bitkisel kökenli ilaçlar ile yapılacak araştırmaların ise eczacılık fakültesi farmakognozi ana bilim dalından bir öğretim üyesinin katılımı ile özel gündemli bir toplantıda görüşüleceği belirtilmiştir. Ancak burada kast edilen kurulun etik kurul mu yoksa yerel etik kurul mu olduğu açıklanmamıştır.

Tablo 1. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe (1993-Y1) göre klinik araştırma tipleri.

Farmasötik müstahzar olarak henüz Bakanlıkça ruhsatlandırılmamış ilaçlarla yapılan tüm klinik araştırmalar
Faz I
Faz II
Faz III (Türkiye'de ruhsatlı olmayan, ancak dış ülkelerde ruhsatlı ve ruhsat aldığı ülkede kullanılmakta olan bir ilaçla yapılacak araştırma III. dönem içinde kabul edilir)
Farmasötik müstahzar olarak Bakanlıkça ruhsatlandırılmış bulunan ilaçlarla yapılacak aşağıdaki klinik araştırmalar
Yeni endikasyon çalışmaları
Daha önce çalışılmamış bir hasta grubu üzerinde yürütülecek uygulama çalışmaları
Öngörülen dozun üstünde, yüksek doz çalışmaları
Faz IV
Biyoyarlanım araştırmaları gibi rutin testler
Tıbbi Deontoloji Tüzüğü'nün 11. maddesine göre yapılan ve mükerrer nitelik gösteren uygulamalar, yeni ve yerleşmemiş tıbbi teknolojilerin uygulamaları
Diğer araştırmalar
Radyoaktif ilaçlar (Radyofarmasötikler) ile yapılacak araştırmalar
Bitkisel kökenli ilaçlar ile yapılacak araştırmalar
MEK-SOP'ta tanımlanan klinik araştırmalar*
Diğer tür farmakokinetik araştırmalar
Farmakogenetik çalışmaları
Tanı testi geliştirmeye yönelik çalışmaları
Profilaksiye yönelik çalışmaları
Diğer tür çalışmaları

* MEK-SOP: Merkezi Etik Kurul Standart İşleyiş Yöntemi Esasları.

T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 29/12/1995 Gün ve 51748 Sayılı Genelgesi

Y1'den iki yıl sonra bakanlık konuyla ilgili bir genelge yayımlamıştır¹⁵. Bu genelgede Anayasanın 17'inci maddesine ve 3359 sayılı kanunun yukarıda bahsi geçen maddesine işaret edildikten sonra Y1'e ek olarak "Farmasötik Müstahzarların Biyoyarlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmeliğe"¹⁶ gönderme yapılarak bu yönetmelik ve Y1 ile klinik araştırmaların esaslarının düzenlendiği beyan edilmiştir. Bu esasları detaylandırmak amacıyla "İKU kılavuzunun"⁵ ve "İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) kılavuzunun"¹⁷ çıkarıldığı da deklere edilmiştir.

Bu genelgede ayrıca Bakanlıktan izin alınmadan ve/veya ilgili mevzuat gerekleri yerine getirilmeden başlanan ve yürütölen araştırmalardan destekleyici, araştırıcı, araştırma kurumu ve/veya araştırma birimi yönetimi ve yerel etik kurulun doğrudan sorumlu olacağı belirtilmiştir. Mevzuata aykırı davrananlar için yasal işlem yapılacağı da eklenmiş fakat bunun ne olduğu tanımlanmamıştır. O dönemde yürürlükte olan 675 sayılı Türk Ceza Kanunu (TCK) incelendiğinde spesifik olarak insan üzerinde deney ve/ya da klinik araştırma ile ilgili bir düzenleme olmadığı görölmektedir¹⁸. 2004 yılında yenilenen TCK'de ise konu "İnsan Üzerinde Deney" başlığı altında düzenlenmiştir¹⁹. Doksanıncı maddenin ilk fıkrasında *insan üzerinde bilimsel bir deney yapan kişinin bir yıldan üç yıla kadar hapis cezası* ile cezalandırılacağı belirtilmiştir¹⁹. Aynı maddenin 2'inci fıkrasında *insan üzerinde yapılan bilimsel deneyin ceza sorumluluğu gerektirmemesi için gereken şartlar* özetle şu şekilde ortaya konmuştur: i) Deneyle ilgili olarak yetkili kurul veya makamlardan gerekli iznin alınmış olması, ii) deneyin öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması, iii) yapılan bu deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılmaması, iv) deneyin, insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması, v) deneyin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak açıklanan rızanın yazılı olması ve herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması¹⁹. Üçüncü fıkrada çocuklar üzerinde yapılan bilimsel deneyin ceza sorumluluğu gerektirmemesinin şartları şöyle tanımlanmıştır: i) Yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların çocuklar üzerinde de yapılmasını gerekli kılmaması, ii) rıza açıklama yeteneğine sahip çocuğun kendi rızasının yanı sıra ana ve babasının veya vasisinin yazılı muvafakatinin de alınması, iii) deneyle ilgili izin verecek yetkili kurullarda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının bulunması¹⁹.

Dördüncü maddede ise "hasta olan insan üzerinde rıza olmaksızın tedavi amaçlı denemede bulunan kişi, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır" denilmiştir¹⁹. Devamında ise "bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılması üzerine, kişi üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı deneme, ceza sorumluluğunu gerektirmez" ibaresi eklenmiştir¹⁹. Açıklanan rızanın, denemenin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı olması ve tedavinin uzman hekim tarafından bir hastane ortamında yapılması diğer bir gereklilik olmuştur¹⁹. Tedavi amaçlı deneme ise 2008 yılında çıkarılan bir sonraki yönetmelikte "26/09/2004 tarihli ve 5237

sayılı TCK'nin 90'inci maddesinin dördüncü fıkrası kapsamında tanımlanmış "bilinen tıbbi müdahale yöntemleri ile tedavisi mümkün olmayan hastalarda veya bu tedavi yöntemlerinin yüksek riskli olduğu durumlarda; bilimsel araştırma sonuçlarının henüz kesin bir nitelik taşımadığı durumlarda dahi hastalığın tedavisi konusunda elde edilmiş somut bazı faydalarından yola çıkılarak, hastanın veya yasal temsilcisinin rızası alınmak suretiyle, uzman hekim tarafından, hastanede yapılan ve bilimsel kurallara uygun olan tedavi" şeklinde tanımlanmıştır. TCK 90'inci maddenin 5'inci fıkrasında ise 1'inci fıkrada tanımlanan suçun işlenmesi sonucunda mağdurun yaralanması veya ölmesi halinde, kasten yaralama veya kasten öldürme suçuna ilişkin hükümler uygulanacağı ifade edilmiştir¹⁹. TCK'de geçen "bilimsel bir deney" kavramına klinik araştırmalardan hangilerinin dâhil edileceği, cezanın ağırlığı dikkate alındığında, önem arz etmektedir. Yeni araştırma ilaçlarının insanlarda ilk kez denendiği ve müdahaleli (girişimsel, deneysel) tasarımla yapılan faz I, II ve III çalışmaların bilimsel deney kapsamına gireceği çok aşikârdır. Aynı şekilde bakanlıkça ruhsatlandırılmış ve rutin tedavi hizmetlerinde kullanılmaya başlanan ilaçlarla yapılacak yeni endikasyon çalışmaları, daha önce çalışılmamış bir hasta grubu üzerinde yürütülecek uygulama çalışmaları ve öngörülen dozun üstünde, yüksek doz çalışmaları gibi tekrar faz III kapsamına alınarak müdahaleli tasarımla yapılacak çalışmalarda gönüllülere yapılan işlemin deney kapsamında düşünülmesi gerekir. Faz IV çalışmalara gelince, müdahaleli çalışma tasarımı da olsa gözlemsel olarak da yapılırsa gönüllüye ruhsatlı bir ilaç ruhsatlı endikasyonunda verildiğinden yapılan işlemi deney olarak kabul etmek doğru olmaz.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (2008-Y2)

Birinci Bölüm (Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar)

Y1'den çok sonra çıkarılan ikinci yönetmelik 2008 yılında yayımlanan "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik"tir (Y2)²⁰. Y2'nin 1'inci maddesindeki amaç kısmı incelendiğinde Y1'den farklı olarak ilk defa *Avrupa birliği ve İKU standartlarına uyulacağı* ve her türlü klinik araştırmanın yürütülmesinde *bilimsel ve etik kurallara riayet edileceğinin* vurgulandığı görülecektir. Y1'e kıyasla kapsamı genişletilen klinik araştırmaların neler olduğu 2'inci maddede özetlenmiştir (Tablo 4). Aynı maddede *gözlemsel çalışmalar, insani amaçlı ilaca erken erişim programları ve ilaç dışı standart tedavi uygulamaları* yönetmelik kapsamı dışında bırakılmıştır (Tablo 4).

Üçüncü maddedeki dayanak kısmında Y1'de olduğu gibi 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel

Kanunu ve 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Gevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 40'inci maddesine atıf yapılmıştır. Son kararnamenin 40'inci maddesine göre Bakanlık kanunla yerine getirmekle yükümlü olduğu hizmetleri tüzük, yönetmelik, tebliğ, genelge ve diğer idari metinlerle düzenlemekle görevli ve yetkilidir. Ancak bu ve diğer ilgili kanunlarda Bakanlığın yükümlü olduğu hizmetler arasında klinik araştırmalar spesifik olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenle Bakanlığın bu ve benzeri yönetmelikleri hazırlama yetkisi hukuki aaçıdan tartışmalı bir durumdur. Nitekim Danıştay İdari Dava Daireler Kurulu bu yönetmeliği bu nedenle iptal etmiştir (aşağıya bakınız). Üucuncu maddenin ikinci fıkrasında ilk defa ilaç klinik araştırmalarının yurutulmesinde Avrupa Birliği'nin ilaçlar ile ilgili mevzuatına uyum sağlanması amacıyla İyi Klinik Uygulamaları hakkındaki 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı direktiflere paralel olarak davranılacağına işaret edilmiştir.

Y1'den farklı olarak madde 4'teki tanımlar kısmında klinik araştırmalarla ilgili kavramlar ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır. Bu kısımdaki "g" bendine göre klinik araştırmaya dâhil edilecek gonullulerden alınması gereken bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) gönüllü veya gerekli durumlarda yasal temsilcisine imzalatılır; eğer gönüllü okur-yazar değilse araştırmadan bağımsız en az bir tanığın imzası ile birlikte gönüllünün sözlü oluru alınır.

Bilindiği gibi araştırmaların önemli bir kısmı ilaç firmaları tarafından yurutulmekte olan ticari klinik ilaç araştırmalarıdır; bu nedenle bir klinik araştırmanın başlatılmasından, yurutulmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu olan destekleyici de klasik olarak ilgili ilaç firması olmaktadır. Öte yandan ticari olmayan klinik ilaç araştırmaları (hastalıkların tanısı, önlenmesi ve/veya tedavisinde, hasta rehabilitasyonu ve uzun dönemli bakımında kullanılan ilaçlarla yapılan müdahalelerin değerlendirilmesinde, ilaç endüstrisinin katılımı olmadan yapılan ve ticari kaygı gudulmeyen araştırmalar) da yapılabildiğinden tanımlar kısmının "ı" fıkrasında destekleyici olarak araştırma koordinatoru (araştırmanın destekleyicisinin olmadığı, yani ticari olmayan, çok merkezli klinik araştırmalarda) ve sorumlu araştırmacı (münferit araştırmalarda) tanımlanmıştır.

Y1'de Bakanlıkta konumlandırılan etik kurul ile üniversite ya da devlet hastanelerinde faaliyet gösteren yerel etik kurullar bulunmaktaydı ve sonucusu tamamen Bakanlıktan bağımsızdı. Y2'de tanımlanan ve eski yönetmelikteki yerel etik kurula tekabül eden etik kurul ise Bakanlık onayı ile oluşturulan ve dolayısıyla Bakanlığa bağımlı hale getirilen bir yapıdır. Bu etik kurulların bağımsızlığı ilkesine ters çok sakıncalı bir durumdur. Diğer taraftan etik kurul

değerlendirmesinin bilimsel ve etik yönden yapılacağı belirtilmesi olumlu bir gelişmedir. Y1'deki Bakanlık nezdinde kurulan etik kurulun yerini Y2'de Bakanlık onayı ile İEGM nezdinde oluşturulan Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu, klinik araştırmalarla ilgili konularda Bakanlığa bilimsel ve etik yönden görüş bildirmek üzere, kurulmuştur.

Yönetmelik kapsamında olan klinik araştırmalarda görev alacak sorumlu araştırmacı "araştırma konusu ile ilgili uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış ve araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimi" olarak tanımlanırken Y1'deki 5 yıllık uzman olma şartı ortadan kaldırıldığı gibi insanlar üzerinde yapılan her türlü klinik araştırmaların sorumluluğu hekimlere verilmiştir.

İkinci Bölüm (Araştırmaya İştirak Edecek Gönüllülerin Korunması, Araştırma İçin Olur Alınması ve Sorumluluk)

Bu bölümün 5'inci maddesinde gönüllüler üzerinde araştırma yapılabilmesi için gereken hususların esasları belirtilmiştir. Bu maddenin "a" bendine göre araştırmadan beklenen bilimsel faydalar ve kamu menfaati, araştırmaya iştirak edecek gönüllü sağlığından veya sağlığı bakımından ortaya çıkabilecek muhtemel risklerden ve diğer kişilik haklarından daha üstün tutulamaz. Ayrıca elde edilecek faydaların araştırmadan doğması muhtemel risklerden daha fazla olduğuna etik kurulca kanaat getirilmesi halinde, kişilik hakları gözetilerek gönüllü olur alınması kaydıyla etik kurulun onayı ve Bakanlığın izni alındıktan sonra araştırma başlatılabilir. Aynı maddenin "b" bendinde çocuklar, gebeler, loğusa ve emziren kadınlar ile kısıtlılar üzerinde klinik araştırma yapılamayacağı belirtildikten sonra gönüllüler yönünden araştırmadan doğrudan fayda sağlanacağı umuluyor ve araştırma gönüllü sağlığı açısından öngörülebilir ciddi bir risk taşıyor ise araştırmaya izin verilebileceği ifade edilmiştir.

"Ğ" fıkrasına göre sigorta teminatı dışında, gönüllülerin araştırmaya iştiraki veya devamının sağlanması için destekleyici tarafından herhangi bir ikna edici teşvik veya mali teklifte bulunulamaz. Ancak gönüllülerin araştırmaya iştiraki ile ortaya çıkacak masraflar araştırma bütçesinde belirtilir ve bu bütçeden karşılanır. Farmakokinetik ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında gönüllülere ücret ödenmesi söz konusu olursa, bunun protokolde belirtilmesi gerekir.

Gönüllüye ait germ hücrelerinin genetik kimliğinde bozulmaya yol açacak hiçbir araştırma yapılamayacağı gibi araştırmaların bir parçası olarak gönüllüden alınan numunede genetik

araştırma yapılacağı ya da sperm veya ovum gibi germ hücresi alınacağı takdirde, gönüllüden her çalışma için ayrı bir BGOF alınması gerektiği sırasıyla madde 5 fıkra "h" ve madde 6 fıkra "b"de belirtilmiştir.

Madde 7'de araştırma konusunun doğrudan çocukları ilgilendirdiği veya sadece çocuklarda incelenebilir klinik bir durum olduğu veya yetişkin kişiler üzerinde yapılmış araştırmalar sonucu elde edilmiş verilerin çocuklarda da geçerliliğinin kanıtlanmasının zorunlu olduğu durumlarda çocuklarda araştırma yapılmasına izin verilebileceği, anlatılmaktadır. Ek olarak etik kurulun araştırmayla ilgili klinik, etik ve psikososyal problemler konusunda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı bir hekim tarafından bilgilendirilmesi şarta bağlanmıştır. Benzer olarak araştırma konusunun doğrudan gebe, loğusa veya emziren kadınları ilgilendirmesi veya sadece gebe, loğusa veya emziren kadınlarda incelenebilir klinik bir durum olması durumunda gebeler, loğusalar ve emziren kadınlar üzerinde araştırma yapılabileceği de madde 8'de ifade edilmiştir.

Madde 9 ise kısıtlıların araştırmaya iştirak etmelerini düzenlemeyi amaçlamaktadır. Buna göre yoğun bakımdaki hastalar, askeri görevini yapan er ve erbaşlar dâhil olmak üzere 22/11/2001 tarihli ve 4721 sayılı Türk Medeni Kanununun 405 ila 408 inci maddelerinde tanımlanan kısıtlılık halleri kapsamındaki kişiler üzerinde araştırma yapılamaz. Ancak araştırma konusunun doğrudan kısıtlıları ilgilendiren ya da sadece kısıtlılarda incelenebilir bir durum olması halinde veya kısıtlının hastalığıyla ilgili mevcut tedavi seçeneklerinin tamamen tüketildiği durumlarda araştırma yapılmasına izin verilebilir. Türk Medeni Kanunun "Vesayeti Gerektiren Hâller" başlığı altında düzenlenen 405-408 maddelerine göre tanımlanan kısıtlılık halleri şunlardır: i) Akıl hastalığı veya akıl zayıflığı (Madde 405: Akıl hastalığı veya akıl zayıflığı sebebiyle işlerini göremeyen veya korunması ve bakımı için kendisine sürekli yardım gereken ya da başkalarının güvenliğini tehlikeye sokan her ergin kısıtlanır.), ii) Savurganlık, alkol veya uyuşturucu madde bağımlılığı, kötü yaşama tarzı, kötü yönetim (Madde 406: Savurganlığı, alkol veya uyuşturucu madde bağımlılığı, kötü yaşama tarzı veya malvarlığını kötü yönetmesi sebebiyle kendisini veya ailesini darlık veya yoksulluğa düşürme tehlikesine yol açan ve bu yüzden devamlı korunmaya ve bakıma muhtaç olan ya da başkalarının güvenliğini tehdit eden her ergin kısıtlanır.), iii) Özgürlüğü bağlayıcı ceza (Madde 407: Bir yıl veya daha uzun süreli özgürlüğü bağlayıcı bir cezaya mahkûm olan her ergin kısıtlanır.), iv) İstek üzerine (Madde 408: Yaşlılığı, sakatlığı, deneyimsizliği veya ağır hastalığı sebebiyle işlerini gerektiği gibi yönetemediğini ispat eden her ergin kısıtlanmasını isteyebilir.)²¹. Kısıtlılarda yapılan

araştırmalarda kısıtlı ve/veya yasal temsilcisi bilgilendirildikten sonra yasal temsilcinin yazılı olurunun alınacağı belirtilmekle birlikte er, erbaşlar ve mahkúmlarda yapılacak araştırmalarda BGOF'nin komutandan ya da hapisane m¼d¼r¼nden yasal temsilci sıfatıyla alınması etik bir yaklaşım değildir. Diğer taraftan "b" fıkrasında kısıtlı, kendisine verilen bilgi hakkında değerlendirme yaparak bu konuda kanaate varabilme kapasitesine sahip ise, araştırmaya iştirak etmeyi reddetmesi durumu veya araştırmanın herhangi bir safhasında araştırmadan çekilme yön¼ndeki isteği dikkate alınır ve araştırmadan çıkarılır, denilmektedir. Er, erbaşlar ve mahkúmların, aalıkçası, kanaate varabilme kapasitesi olsa da, pozisyonları itibariyle komutanlarının ya da cezaevi m¼d¼r¼n¼n talimatına karşı ıkılmaları da çok m¼mk¼n olmayabilir.

¼c¼nc¼ B¼l¼m (Etik Kurullar)

Bu b¼l¼mde "Etik Kurulların Yapısı" başlığı altında evrensel etik ilkelere aykırı olarak Bakanlık tam bağımlı hale getirilerek t¼m ¼zerklięi elinden alınmış etik kurullardan bahsedilmektedir. Madde 10/1'in giriş kısmı şu şekildedir: Etik kurullar araştırmaya katılacak g¼n¼ll¼lerin hakları, g¼venlięi ve esenliğinin korunmasını teminen; araştırma protokol¼, araştırmacların uygunluğu, araştırma yapılacak yerlerin yeterliliği ve g¼n¼ll¼lerin bilgilendirilmesinde kullanılan y¼ntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar hakkında ve araştırmalarla ilgili diğer konularda bilimsel ve etik y¼nden g¼r¼ř vermek, g¼n¼ll¼ g¼venlięini, araştırmanın mevzuata uygun şekilde yapılmasını ve takip edilmesini sağlamak ve t¼m klinik araştırmaları etik y¼nden değerlendirmek ¼zere Bakanlık belirleyeceği b¼lgelerde, Bakanlık onayı ile oluşturulur. Bunun devamında "a" bendinde Bakanlık, etik kurulların kurulacağı b¼lgelerin yer ve sayısını ihtiyaca g¼re belirleyeceği, ihtiyaca g¼re aynı b¼lgede birden fazla sayıda etik kurul kurulmasına izin verebileceği ve ihtiyaç kalmaması halinde ilgili etik kurulları kaldıracabileceği, ifade edilmiştir. Aynı maddenin "c" bendinde ise belirlenen b¼lgelerde etik kurul oluşturmak amacıyla ilgili b¼lgedeki il sağlık m¼d¼rl¼ę¼, ¼niversite araştırma hastanesi, eğitim ve araştırma hastanesi, devlet hastaneleri tarafından veya kişilerin şahsen m¼racaatı durumunda etik kurul aday listesi veya listelerinin oluşturulacağı ve Bakanlık sunulacağı ve Bakanlık yapacağı değerlendirme sonucu etik kurul ¼yelerini bu listelerden seçeceği ve etik kurulunu onaylayacağı belirtilmiştir. Açık bir şekilde Y2'deki etik kurullar yeri, sayısı, aday listesi, aday listelerinden kimlerin seçileceği, onaylanması ve kaldırılması mutlak olarak Bakanlık denetimine bırakılmış tam bağımlı kurumlar olarak tasarlanmıştır. Y2'de etik kurul bağımsızlığına vurulan bu kadar çok darbeden

sonra, etik kurulların bağımsızlığı ilkesinin sağlanması açısından etik kurul üyelerinin en fazla beşinin aynı kurumdan seçilebileceği, rektör, rektör yardımcısı, dekan, dekan yardımcısı, il sağlık müdürü ve başhekimin etik kurul üyesi olamayacağı, bir etik kurul üyesinin aynı anda birden fazla etik kurulda görev alamayacağı ve aynı etik kurulda kardeş, anne, baba, çocuk ve eşlerden yalnızca birinin görev alabileceği, ironik bir şekilde, belirtilmiştir.

Tablo 5. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikteki (2008-Y2) Etik Kurulun Yapısı.

Etik Kurul Üyeleri
Biri çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olmak üzere farklı uzmanlık dallarından, tercihen İyi Klinik Uygulamaları kurallarına göre düzenlenmiş klinik araştırmalara araştırmacı olarak katılmış en az üç klinisyen hekim
Farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış, tercihen tıp doktoru, en az bir farmakolog
Biyokimya alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış, tercihen tıp doktoru, en az bir biyokimyacı
Bir tıbbi etik uzmanı veya deontolog
Bir eczacı
Biyomedikal alanında çalışan bir mühendis veya uzman bulunmaması halinde tercihen Tıp Fakültesi mezunu olan bir biyofizik veya fizyoloji öğretim üyesi
Bir biyoistatistikçi veya ihtiyaç dâhilinde bir halk sağlığı uzmanı
Hukuk fakültesi mezunu bir üye
Sağlık mesleği mensubu olmayan, sağlıkla ilgili bir kurum veya kuruluşta çalışmayan ve klinik araştırmalarla ilgisi bulunmayan herhangi üniversite mezunu bir üye

Üçte iki çoğunlukla toplanan ve üye sayısının salt çoğunluğu ile karar veren etik kurulun üye yapısı tamamen yenilenmiştir (Tablo 5). Açıkça görülebileceği gibi Y1'deki "1 klinik farmakolog veya tıp doktoru farmakolog" şartı Y2'de "Farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış, tercihen tıp doktoru, en az bir farmakolog" şartına çevrilerek Türkiye'deki tıp doktoru olan tıbbi farmakoloji uzmanlarının hakları gasp edilmeye çalışılmıştır. Yukarıda da izah edildiği gibi, klinik farmakolojinin en önemli çalışma alanlarından biri klinik ilaç araştırmalarıdır. Batıda klinik farmakoloji sadece tıp doktorlarının yapabildiği bir uzmanlık alanıdır. Bunun Türkiye'deki öncülü ve muadili ise tıbbi farmakoloji uzmanlığıdır. Bu nedenle etik kurulun merkezinde rol alıp alınan kararlarda belirleyici olan böyle bir üyelik tahsisinin tıp doktoru klinik farmakolog veya farmakologlardan alınıp tercihen tıp doktoru farmakologlara verilmesi ve de bu yapılırken sıralamada klinik farmakoloji dolayısıyla klinik ilaç araştırmaları ile hiçbir ilgisi olmayan doktora kökenli farmakologlara öncelik tanınması akılla, bilimle ve etik değerlerle bağdaşabilecek bir durum değildir. Yapılması gereken klinik farmakoloji ve klinik ilaç araştırmalarında tek yetkili olan tıbbi

farmakoloji uzmanlarının zorunlu olarak bu göreve getirilmesidir. Tıbbi farmakoloji uzmanı tıp doktorlarının Sağlık Bakanlığı İEGM’de klinik araştırmalar biriminde son yıllarda mecburi hizmete tabi tutulmaları bu yaklaşımın en çarpıcı sağlamasıdır. Doktora eğitimi almış farmakologların böyle bir mecburi hizmetinin de olmaması sağlamanın sağlamasıdır.

Etik kurulların yapısı ile ilgili öne çıkan diğer öğelerden biri madde 10/9’da bulunabilir: Etik kurullarda görev alacak klinisyen, farmakolog ve biyokimyacı üyelerin; etik ilkeler konusunda, içeriğini ve şartlarını İEGM’nin belirleyeceği kursların ve/veya seminerlerin eğitimi ve/veya sertifikasını almış olması zorunludur. Bakanlık, etik kurulu oluşturan diğer üyelerin ve gönüllüler üzerinde klinik araştırma yapacak araştırmacıların anılan kurs ve/veya seminerlerin eğitimi ve/veya sertifikasını almalarını şart koşabilir. Madde 10/10 ve 10/11’de vurgulanan diğer önemli ilkeler sırasıyla “etik kurul üyelerinin kendilerine ulaşan her türlü bilgi için gizlilik ilkesine uymak zorunda olmaları” ve “araştırmanın destekleyicisi ile ilişkisi olan veya incelenen araştırmada görevi bulunan etik kurul üyesinin o araştırmanın etik kuruldaki tartışmalarına katılamamasıdır”. Madde 10/12’deki “her türlü klinik araştırma Y2’ye göre teşkil edilen etik kurul tarafından değerlendirilir ve ilaç klinik araştırmaları ile ilaç dışı klinik araştırmalar için ayrı bir etik kurul oluşturulamaz” şeklindeki ifade kamuoyu tarafından yanlış yorumlanmıştır. Bu bağlamda insanları konu alan tüm bilimsel çalışmaların, Bakanlık yetkisinde ve Y2 kapsamında olmayanlar da dâhil, bu etik kurullar tarafından denetlenmesinin zorunlu olduğu havası ortaya çıkmıştır. Buna ilaç dışı klinik araştırmaların kapsamının tanımlanmasındaki eksiklik de eklenince sanki üniversitelerin diğer bilimsel araştırmalara izin ve onay verecek bağımsız etik kurulları kurmalarının mümkün olmayacağı sonucuna varılmıştır. Ne yazık ki üniversitelerdeki bilim adamlarının neredeyse tamamı bu tuzağa düşmüş veya sessiz kalmış ve Bakanlık hukuksuz olsa da fiili olarak yetki gaspı yapmış ve üniversitelerin özgürce bilimsel araştırma yapma haklarını bağımlı etik kurullar üzerinden ellerinden almıştır. İlginç olan madde 10’nun sonuncu fıkrasında “bu Yönetmeliğin kapsamı içinde kalan konularda, başka kuruluşlarca etik kurul veya benzeri herhangi bir kurul oluşturulamaz” denilerek diğer bilimsel araştırmalar için bağımsız etik kurulabileceği, dolaylı da olsa, de ifade edilmiştir. Neyse ki Türk Tabipler Birliği konuyu mahkemeye taşımış ve bu çarpıklık düzeltilmiştir (İleriye bakınız).

Etik kurulların görev ve yetkilerinin tanımlandığı madde 11’de önceki bazı maddelerle çelişkiler bulunmaktadır. Örneğin madde 2/1’de “yeni bir cerrahi yöntem kullanılarak yapılacak klinik araştırmalar” ile “tıbbi cihazlarla yapılan araştırmalar” sırasıyla madde

11/1/a'da "cerrahi bir metot" madde 11/b/2'de "yeni bir tıbbi cihaz denemesi" şeklinde yer almıştır. Dolayısı ile Y2'nin kapsamına tüm cerrahi araştırmalar mı yoksa sadece yeni cerrahi araştırmaların mı alınacağı sorusu açıkta kalmaktadır. Aynı belirsizlik tıbbi cihaz araştırmaları için de geçerlidir.

Tablo 4. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğe (2008-Y2) göre klinik araştırma tipleri

Yönetmelik kapsamında olan klinik araştırmalar
İlaç klinik araştırmaları (Faz I-IV) → EK + İEGM
İlaç dışı klinik araştırmalar → EK + THGM
Endüstriyel olmayan ileri tıbbi rn
Bir hastanede ve uzman hekimin sorumluluğunda uygulanabilen, reçeteyle veya hastaya özel sipariş ile hazırlanan, üretiminde endüstriyel bir bileşen bulunmayan, sadece o ülke içerisinde kullanılacak olan, özel kalite standartlarına göre hazırlanmış canlı hüresel ürünlerle, otolog dokuları
İleri tedavi edici tıbbi rn
Endüstriyel olarak üretilmiş gen tedavi tıbbi ürünleri, kök/somatik hücre tedavi ürünleri ve doku mühendisliği rnleri
(Yeni) tıbbi cihazlarla yapılan araştırmalar → EK + THGM
(Yeni) bir cerrahi yöntem kullanılarak yapılacak klinik araştırmalar → EK
Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik alışmaları → EK
Tedavi amaçlı denemeler → EK
Bilinen tıbbi müdahale yöntemleri ile tedavisi mümkün olmayan hastalarda veya bu tedavi yöntemlerinin yüksek riskli olduğu durumlarda; bilimsel araştırma sonuçlarının henüz kesin bir nitelik taşımadığı durumlarda dahi hastalığın tedavisi konusunda elde edilmiş somut bazı faydalarından yola çıkılarak, hastanın veya yasal temsilcisinin rızası alınmak suretiyle, uzman hekim tarafından, hastanede yapılan ve bilimsel kurallara uygun olan tedavi
Yönetmelik kapsamında olmayan klinik araştırmalar
Gözlemsel alışmalar
İlaçların onaylanmış endikasyonlarında, güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik alışmalar
İnsani amaçlı ilaca erken erişim programı
Türkiye'de mevcut olan tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş, ciddi olarak hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu konuda düzenlenmiş araştırmalara ulaşma şansı olmayan hastalara; Türkiye'de ruhsatlı olmayan, diğer ülkelerde ruhsatlı olan veya olmayan ilacın ilacı geliştiren firma tarafından insani gereelerle ücretsiz temin edilmesini sağlayan program
İlaç dışı standart tedavi uygulamaları
Etkililiği ve güvenliliği en az bir adet prospektif randomize kontrollü çalışmada gösterilmiş ve SCI veya SCI-E kapsamındaki bir dergide yayınlanmak suretiyle kabul edilmiş tedavi

EK: Etik Kurul; İEGM: İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü; THGM: Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü

On birinci maddenin daha aşağıdaki bentlerinde etik kurulun görüşünü hangi araştırmalar için hangi kuruma göndereceği ve hangi araştırmalar için etik kurul onayının yeterli olacağı da belirtilmiştir (bakınız Tablo 4). Madde 11/1/ç/5 ile faz IV araştırmalar sigorta kapsamı dışında bırakılmıştır. Takip eden alt bentte ise (madde 11/1/ç/6) etik kurula “araştırmacı ve gönüllü için uygun bulunan ödül ve telafi düzenlemelerine dair destekleyici ile araştırmacının yapılacağı yer arasında akdedilmiş herhangi bir anlaşma mevcutsa anlaşmanın etik olup olmadığını” değerlendirme görevi de verilmiştir. Ancak madde 5/1/ğ’deki düzenlemeye göre “sigorta teminatı dışında gönüllülerin araştırmaya iştiraki veya devamının sağlanması için destekleyici tarafından herhangi bir ikna edici teşvik veya mali teklifte bulunulamayacağı, ancak gönüllülerin araştırmaya iştiraki ile ortaya çıkacak masrafların araştırma bütçesinde belirtileceği ve bütçeden karşılanacağı ve farmakokinetik ve biyoesdeğerlik çalışmalarında gönüllülere ücret ödenmesi söz konusu olursa, bunun protokole belirtilmesinin gerektiği” şeklindeki düzenleme dikkate alındığında gönüllülere, farmakokinetik ve biyoesdeğerlik çalışmaları hariç, ödül/ikna edici teşvik verilemeyeceği anlaşılacaktır.

Dördüncü Bölüm (Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu)

Madde 12/1’e göre Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu Bakanlık onayı ile İEGM nezdinde oluşturulur; Bakanlık vereceği izne esas olmak üzere, bu Yönetmeliğe uygun olarak yapılan başvuruya ait bilgi ve belgeleri gerektiğinde bu kurulun görüşüne sunar. Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu’nun muadili olan Y1’deki etik kuruldaki “tıp fakültesi kökenli üç farmakolog öğretim üyesi” ibaresi Y2 madde 12/2/c’de “tıp fakültesi mezunu, farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış iki farmakolog ile eczacılık fakültesi mezunu, farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış bir farmakolog” şekline çevrilmiş ve hekim kökenli 3 farmakologdan 2 hekim ve 1 eczacı kökenli farmakoloğa negatif bir evrim hekimlerin aleyhine olmak üzere gerçekleşmiştir.

Etik kurullar kısmında işaret edilen anti-demokratik ve kurulu Bakanlığa bağımlı hale getiren yaklaşımlara Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu için de geçerli olduğu görülmektedir. Örneğin madde 12/3’de normalde bağımsız seçimlerle gelmesi gereken bazı üyelik kontenjanları için “ilgili meslek örgütlerinin bildirdiği üçer isimden birinin İEGM’nin teklifi üzerine Bakan tarafından görevlendirilmesi” şarta bağlanmıştır. Keza madde 12/5’te Bakanlığa keyfi bir şekilde “süre dolmadan Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu üyelerini değiştirebilme yetkisi” verilmiştir. Bilim adamları ve/ya da öğretim üyelerini özgür bir dünya vatandaşlığı

konumundan alıp kaderini Bakanlığın belirlediği bir bürokrata indirgemek kabul edilebilecek bir yaklaşım değildir. Yapılması gereken ihtiyacın belirlenerek ilgili kurumlardan bunun talep edilmesi ve serbest seçimlerle en çok oyu alan adayların göreve atanmasıdır. Aksi takdirde tamamen bağımsız olması gereken bu tür kurumların siyasallaşması ve yapılan işlemlerin töhmet altında kalması kaçınılmaz olacaktır.

Beşinci Bölüm (Araştırmaların Yürütülmesi ile İlgili Esaslar)

Bu bölümde madde 14 ile öncelikle ilaç klinik araştırmalarının safhaları yeniden tanımlanmıştır. Y1 ile kıyaslandığında Y2'de faz I'in tanımında bu tip araştırmalara klasik olarak dâhil edilmesi gereken sağlam gönüllülere vurgu yapıldıktan sonra onkoloji çalışmalarında olduğu gibi sağlıklı gönüllülerde çalışmasına imkân olmayan durumlarda hasta gönüllülerin araştırmaya alınması gereğine dikkat çekilmiştir. Bir diğer fark Y1'de bahsi geçen klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakologlar ile uzman tıp doktorları tarafından birlikte yürütölme şartının Y2'deki tanımlamadan çıkarılıp onun yerine madde 20/1/a'da faz I'in sağlıklı gönüllülerde tıp doktoru bir farmakolog tarafından onkoloji ile ilgili olanların ise bir onkolog ve tıp doktoru bir farmakolog tarafından yürütölceğinin hükme bağlanmış olmasıdır. Y1'deki faz II'yi yürütecek ekipte klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakolog bulunması zorunluluğu Y2'deki düzenlemede kaldırılmıştır. Faz III ile ilgili temel fark ise Y2'de yeni bir endikasyon araştırması, farklı dozları, yeni verilif yolları ve yöntemleri, yeni bir hasta popölasyonu ve yeni farmasötik şekiller yönünden denendiği klinik araştırmaların da bu kapsama alınmış olmasıdır. Bu şekilde ruhsatlandırılmış ilaçların yeni araştırma ilacı haline geldiği araştırmaların çerçevesi de çizilmiştir. Faz IV'e bakıldığında ise Y2'de "fazla sayıda hasta üzerinde" geręekleřtirilen klinik araştırma safhası denilerek bu tip araştırmaların çerçevesi üzerine soru işaretleri yaratılmıştır. Prensipite ruhsatlı ilaçlarla yapılan tüm araştırmalar faz IV kapsamında olup bunların hepsi "fazla sayıda hasta üzerinde" yapılmaz. Fazla sayıda hasta üzerine ibaresi faz III'teki 1000-3000 gönüllüden daha fazla bir örneklemede çalışılan araştırmaların kast edildiği sonucunun çıkarılmasına yol açar; bu durum da daha ufak örneklemede akademik amaçla yapılan ticari olmayan ilaç klinik araştırmalarının yönetmelik kapsamı dışında kalıp kalamayacağı ve Bakanlık iznine tabi olup olmayacağı tereddüdüne neden olur. Halbuki 3359'a göre ruhsatlı da olsa ilaçlarla yapılan her türlü araştırma Bakanlık iznine tabidir.

Y1'de tanımlanmamış olan klinik araştırma yapılacak yerler ve standartları Y2'de madde

15/1'de şu şekilde düzenlenmiştir: Klinik araştırmalar gönüllülerin emniyetini sağlamaya ve araştırmanın sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesine, takibine ve gereğinde acil müdahale yapılabilmesine elverişli ve araştırmanın niteliğine uygun personel, teğhizat ve laboratuvar imkânlarına sahip olan hastanelerde yapılabilir. Ayrıca daha önce Sağlık Bakanlığı İEGM'nin 29/12/1995 Gün ve 51748 Sayılı Genelgesi¹⁵ ile düzenlenen biyoyarlanım/biyoeğdeğerlilik çalışmaları yapılacak yerler için izin başvurusu madde 16'da düzenlenmiş ve bununla ilgili bir kılavuzdan faydalanılması gerektiği belirtilmiştir.

Madde 17/2'de araştırma başvurusunun destekleyici tarafından etik kurula ve ilgili genel müdürlüğe yapılacağı belirtilmiştir (Bakanlıkla yapılacak yazışmaların araştırmanın destekleyicisi tarafından yapılacağı da madde 18/2'de belirtilmiştir). Y1'de alınan yerel etik kurul onayları bu kurumun sekreteryası tarafından gönderilmekteydi (Pratikte çok merkezli ticari araştırmalarda destekleyici ve/ya da koordinatör Bakanlığa başvuruyordu). Madde 17/4'e göre Bakanlık etik kurul onayı olmayan hiçbir çalışmaya izin vermemekle birlikte kuş gribi, ağır akut solunum yetersizliği sendromu (SARS) ve kırım-kongo kanamalı ateşi hastalığı gibi tedavisi henüz yeterince bilinmeyen ve üzerinde klinik araştırma yapılması elzem olan hastalıklar ile yetim ilaçlar üzerinde yapılacak araştırmalar için başvuru doğrudan Bakanlığa yapılır. Madde 17/5'te vurgusu yapılan diğer bir nokta başvuru sahibinin etik kurul kararına itiraz dilekçesi ile Bakanlığa başvurmak suretiyle itiraz edebilmesidir. Bu durumda Bakanlığın uygun görmesi durumunda Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu başvuru dosyasını etik yönden inceler ve kararını verir. Aynı bölgede birden fazla etik kurul olduğunda destekleyici veya araştırmacıların dilediği etik kurula başvurabilmesi şeklinde düzenlenen madde 17/6 çok yanlış bir uygulama olmuştur. Kurumun kendi etik kurulu dururken dışardan bir başka etik kurul kararı ile araştırma yürütülmesi kabul edilebilecek bir yaklaşım değildir. Benzer bir şekilde madde 17/7'de geçen ve bir yerleşim yerinde etik kurul bulunmadığında destekleyici veya araştırmacıların başka bir yerleşim merkezindeki etik kurula başvurabilmelerine imkân veren düzenlemede yanlıştır. Bu tip durumlarda en yakın yerdeki etik kurula başvurmak daha uygun olacaktır. Nitekim bu yanlışlıklar sonraki yönetmeliklerde düzeltilmiştir (aşağıya bakınız). Öte yandan Y1'de çok-merkezli araştırmalarda her bir merkezin yerel etik kurulundan onay alınması zorunluluğu kaldırılarak madde 17/8, yerinde bir kararla, şöyle düzenlenmiştir: Çok merkezli çalışmalarda koordinatör merkezin bulunduğu yerdeki etik kurulun vereceği karar yeterli olup her bir merkez için ayrı etik kurul kararı alınmasına gerek yoktur; ancak Bakanlık gerekli gördüğünde diğer merkezler için de ayrı etik kurul kararı alınmasını

isteyebilir; destekleyici, araştırma merkezlerinin her birinin bulunduğu yerleşim merkezindeki etik kurullara, almış olduğu etik kurul onayının ve başvuru dosyasının bir orneğini bilgilendirme amacıyla vermek zorundadır. Son olarak madde 17/9'da etik kurula kendisine yapılan klinik araştırma başvurularını başvuru tarihinden itibaren kırk beş gün içerisinde değerlendirmek zorunluluğu getirmiş olmasındır. Bu zaman aşıldığında ise başvuru sahibinin yazılı başvurusu Bakanlık tarafından değerlendirilerek, dosya, başka bir etik kurula veya Klinik Araştırmalar Danışma Kuruluna sunulur. Akabindeki fıkrada da gönüllü ve araştırmacıya verilen ödüllerin miktarının uygunluğunun ilgili müdürlükçe değerlendirileceği belirtilmekte birlikte gönüllüye madde 5/1/đ'ye göre ödül verilemeyeceği vurgulanması gereken bir noktadır.

Sorumlu araştırmacı madde 22/3'e dayanarak "araştırma ürünlerinin teslim alınması, muhafazası, yazılı isteklere göre dağıtımı, stok kontrolü, artan kısmına protokol gereğince yapılacak işlemler ve kayıtlarının tutulması" için gerekirse bir eczacıyı görevlendirebilir. Ayrıca madde 20/1/d'de destekleyicinin, yazılı sözleşme yapılmak ve Bakanlığın izni alınmak Şartıyla kendi görevlerinin bir kısmını bilimsel esaslara ve İKU'ya uygun Şekilde alışan ticari veya akademik kuruluşlara (Sözleşmeli Araştırma Kurumu (SAK)) devredebileceğinden bahsedilmektedir. Klinik araştırmaların askıya alınması ya da iptal edilmesi madde 21'e göre tamamen Bakanlığın yetkisindedir. Diğer taraftan etik kurulun da belli oranda denetleme yetkisi vardır (bakınız madde 11/e).

Madde 4/1/d'de dar kapsamlı olarak daha çok ilaç kast edilerek tanımlanan araştırma ürünü (araştırılan maddenin, test edilen plasebonun veya klinik araştırmadaki referans ürünün farmasötik formu) içerisine madde 23/3/c vasıtasıyla tıbbi cihaz ve vcudaya yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz da eklenmiştir. Bunların ne olduğun anlaşılması içinse sırasıyla Tıbbi Cihaz Ynetmeliđi²² ve Vcudaya Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği'ne²³ atıfta bulunulmuştur.

Y2'nin sorumluluk ile ilgili 31'inci maddesinin 2'inci fıkrası Őöyledir: Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün, ürünlerin kullanılmasına mahsus cihaz ve malzemelerin, tetkik ve tahlillerin bedeli araştırmacı veya destekleyici tarafından karşılanır, hasta veya sosyal güvenlik kurumları tarafından ödenmez ve bunlara dettirilemez. Ancak ticari olmayan klinik ilaç araştırmaları kapsamındaki araştırmaların ilaç, tetkik ve tahlil bedelleri için Bakanlık, Maliye Bakanlığı ve/veya Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı farklı usul ve esasları belirleyebilir.

Son olarak idari yaptırımlar ve cezai müeyyideler ile ilgili 33'üncü maddenin 1'inci fıkrasında bu Yönetmelik hükümlerine aykırı araştırma yaptığı tespit edilen destekleyici, sorumlu araştırmacı veya araştırmacıların, Bakanlıkça süreli veya süresiz olarak araştırma yapmaktan men edilebileceği, ifade edilmiştir.

Sağlık Bakanlığının çok tartışma yaratan, içinde çok fazla yanlışlık ve eksiklik bulunan, bağımsız etik kurulları tam bağımlı hale getiren ve onun üyelerini bürokrata indirme hevesi olan bu yönetmeliği 2009 yılında Türk Tabipleri Birliği Merkez Konseyi Başkanlığı tarafından T.C. Danıştay Onuncu Dairesine 2009/3991 esas nolu başvurusu ile mahkemelik olmuştur. Onuncu Dairede görüşülen dava sonucunda Bakanlığın, kanunda açık bir şekilde belirtilmesi de, yönetmelik çıkarabileceği ifade edildikten sonra Y2'nin bazı kritik maddelerinin yürütmesi durdurulmuştur²⁴. Bunlardan ilki madde beşteki gönüllülerin korunmasıyla ilgili genel esaslarda geçen "sorumlu araştırmacı veya araştırma ekibinden yetkili birisi tarafından yeterince ve anlayabileceği şekilde bilgilendirilir" ibaresi olmuştur. Bilgilendirmenin bizzat o araştırmada yer alan kişilerce yapılması halinde, anılan kişilerin, araştırmanın başarıya ulaşması için yeterli gönüllü katılımını sağlamak amacıyla nesnellikten uzaklaşarak gönüllü adayını etkilemesi ve onun gerçek iradesini ortaya çıkmasına engel olabileceği endişesiyle bu karar verilmiştir. Mahkeme bu kararında tamamen haksız olmasa da pratikte araştırma ekibinin dışından birini bu iş için görevlendirmek çok zordur; zaten etik kurullar bu bilgilendirme sürecini mercek altına aldıklarından araştırma ekibinden biri de bilgilendirme yapsa bunu bilimsel ve etik çerçevede yapmak zorundadır. Aynı maddedeki "farmakokinetik ve biyoşekerlik çalışmalarında gönüllülere ücret ödenmesi söz konusu olursa, bunun protokolde belirtilmesi gerekir" ibaresi iptal edilerek gönüllülere ücret verilmesi engellenmiştir. TCK 90'ıncı maddede geçen "herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması" ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin 21'inci maddesindeki "ticari kazanç sağlanmasına konu olamayacağı" ifadelerine gerekçe kısmında atıf yapılmıştır^{19, 25}. Mahkemeye göre 3046 sayılı kanun gereği Bakanlık "sürekli kurullar" kurabilmekte olup 181 sayılı kanuna göre bu kurul Sağlık Bakanlığı açısından "Yüksek Sağlık Şurası" olarak görülmektedir^{12, 26}. Her ne kadar bu şuraya bağlı olmak kaydıyla Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu kurulabileceği öngörülse de, herhangi bir yasal düzenleme yapılmaksızın "sürekli kurul" statüsünde değerlendirilen etik kurulların merkez dışında yönetmelikle kurulamayacağı kanaatine varılmıştır. Sonuç olarak gerek etik kurullar gerekse Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu ile ilgili tüm maddelerin yürütmesi durdurulmuştur. Önemli bir nokta mahkemenin

Helsinki Bildirgesi 15'inci maddesindeki etik kurulların araştırmacı, destekleyici ve diğer unsurlardan bağımsız olması şartına atıfta bulunarak bağımsız kurulların oluşturulması gereğine işaret etmesi ve ardından Etik Kurulları Bakanlığa tam bağımlı yapan anti-demokratik maddeleri iptal etmesi takdire şayandır. Buradaki diğer unsurlar açık bir şekilde düzenleme otoritesi olan Sağlık Bakanlığı ve araştırmanın yapılacağı yer ile ilgili (Rektörlük, Tıp Fakültesi, Başhekimlik ve onun yöneticileri) tüzel ve özel kişilerdir. Mahkemenin görüşüldüğu yıl itibariyle geçerli olan Helsinki Bildirgesi Y1'den sonra 4 kez gözden geçirilip²⁷⁻³⁰ 2008'de Seul'da revize edilen³¹ şeklidir. Sonuç olarak mahkemenin bu kararı ile Y2 işlevsiz bir duruma gelmiş ve klinik araştırmalar bir süreliğine felç olmuştur. Bakanlık durumu toplarlama adına 11/03/2010 tarihinde Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliği (Y3) yayımlamıřtır³².

Y3'te mahkeme kararına da uygun bazı düzenlemelere gidilmiştir. Öncelikle madde 2/1'de yapılan değişiklikle *biyobenzer ürünler için kıyaslanabilirlik* çalışmaları da kapsam içine alınmıştır. Öte yandan *girişimsel (invaziv) olmayan klinik araştırmaların* bu Yönetmeliğin kapsamı dışında olduğu madde 2/2'de belirtilmiştir. Ardından insani amaçlı ilaca erken erişim programlarının *İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı Kılavuzunda* ve ilaçlarla yapılan gözlemsel çalışmaların da *İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzunda* düzenlendiği ifade edilmiştir. Madde 4'te ilk olarak girişimsel (invaziv) olmayan klinik araştırma "Anket çalışmaları, dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gibi gözlemsel çalışmalar ile kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar, hücre veya doku kültürü çalışmaları, hemşirelik faaliyetlerinin sınırları içerisinde yapılacak araştırmalar, egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar, antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar ve yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak tüm araştırmalar" şeklinde tanımlanmıştır. Y2'de çerçevesi çizilmeyen ilaç dışı klinik araştırmalar da tanımlar kısmında tarif edilerek yönetmelik kapsamındaki araştırma tipleri aydınlatılmıştır (Bakınız Tablo 6). Tanımlar kısmında ayrıca destekleyici başlığı altında TÜBİTAK, DPT veya üniversitelerin bilimsel araştırma projeleri ile yürütülecek araştırmalarda doğrudan projenin sorumlu araştırmacısının destekleyici olacağı ifade edilmiştir. Tanımlar kısmının "k" bendinde Yüksek Sağlık şûrası bünyesinde, Bakan onayı ile İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu ve İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Danışma

Kurulu adları altında oluşturulacak kurullardan bahsedilmektedir. Üçüncü bölümdeki madde 10/1/c'de ilgili kurum veya kuruluşların, bu Yönetmeliğin kapsamı dışında kalan konuları değerlendirmek amacıyla, kendi bünyelerinde değerlendirme komisyonları oluşturabileceklerinin ifade edilmesi çok önemli bir detaydır. Bu düzenlemelerle Y2'deki yerel etik kurullar Y3'te lağvedilmiş olmaktadır. Mahkemenin araştırmacı ve gönüllüye ödül ve telafi düzenlemeleri yapılmasını durdurmasına rağmen Y3'te telafi düzenlemeleri ibaresine kanuna aykırı bir şekilde madde 11'de yer verilmiştir. Aynı maddede Ticari Olmayan İlaç Klinik Araştırmaları ile ilgili bir kılavuzdan bahsedilse de bu kılavuz hiçbir zaman yayımlanmamıştır.

Tablo 6. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğe (Y3) göre Klinik Araştırma Tipleri

Yönetmelik kapsamında olan klinik araştırmalar
İlaç klinik araştırmaları (Faz I-IV) → İKAEDK + İEGM
Biyoyararlanım ve biyodeşerlilik çalışmaları → İKAEDK + İEGM
Biyobenzer ürünler için kıyaslanabilirlik çalışmaları → İKAEDK + İEGM
İlaç dışı klinik araştırmalar → İDKAEDK + Bakanlık izni
Endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürünlerle yapılan araştırmalar İleri tedavi edici tıbbi ürünlerle yapılan araştırmalar Genetik materyalle yapılacak araştırmalar Tedavi amaçlı denemeler Kök hücre nakli araştırmaları Organ ve doku nakli araştırmaları (Yeni) tıbbi cihaz kullanılarak yapılacak araştırmalar İlaç dışı standart tedavi uygulamaları (İDKAEDK onayı yeterli)
Yeni bir cerrahi metot araştırması → İDKAEDK + Bakanlık izni
Yönetmelik kapsamında olmayan klinik araştırmalar
Girişimsel (invaziv) olmayan klinik araştırmalar
Anket çalışmaları Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gibi gözlemsel çalışmalar ile kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar Hücre veya doku kültürü çalışmaları Hemşirelik faaliyetlerinin sınırları içerisinde yapılacak araştırmalar Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları İnsana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak tüm araştırmalar

Gözlemsel ilaç çalışması → İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu

İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonlarında Bakanlığın, güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalar

İAİEEP → İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı Kılavuzu

İAİEEP: İnsani amaçlı ilaca erken erişim programı; İKAEDK: İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu; İDKAEDK: İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Danışma Kurulunun; İEGM: İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Onuncu Dairenin verdiği bu kısmi iptal kararına hem Bakanlık ve hem de Türk Tabipleri Birliği Merkez Konseyi Başkanlığı T.C. Danıştay İdari Dava Daireler Kurulu nezdinde itiraz etmiştir. Danıştay İdari Dava Daireler Kurulu ise kişinin vücut bütünlüğünün dokunulmazlığına müdahale, başka bir anlatımla bu hakkın sınırlandırılması ile ilgili olan bu yönetmeliğin Anayasanın 13 ve 17’inci maddelerine göre yasa ile düzenlenmesi gerektiği ve dayanak kısmında belirtilen mevcut yasaların (181 ve 3359 sayılı kanunlar) Bakanlığa bu hakkı vermediği kanaati ile Y2’nin, dolayısıyla Y3’ün de, tamamen iptaline karar vermiřtir³³.

Bu mahkeme kararlarından sonra işaret edilen kanuni boşluğu doldurmak amacıyla sırasıyla iki düzenleme yapılmıştır: i) 3359 sayılı kanuna eklenen ek madde 10³⁴, ii) Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname³⁵. Birincisi, yani ek madde 10’da “herhangi bir tedavi yöntemi veya araçlarının veyahut ruhsat veya izin alınmış dahi olsa ilaç ve terkipleri, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ile tıbbi cihazların bilimsel araştırma amacıyla kullanılabilmesi için, Sağlık Bakanlığından izin alınması” gerektiği anlatıldıktan sonra gereken diğer şartlar sıralanmıřtır³⁴. Bu düzenlemeyle ayrıca Bakanlığa etik kurulları ve Klinik Araştırma Danışma Kurulları kurma ve insanlar üzerinde bilimsel araştırma yapılmasıyla ilgili yönetmelik çıkarma yetkisi de verilmiştir. İkinci düzenlemenin 27’inci maddesinin 1’inci fıkrası konuyla alakalı olarak şöyle düzenlenmiştir: Bakanlık politika ve hedeflerine uygun olarak ilaçlar, ilaç üretiminde kullanılan etken ve yardımcı maddeler, ulusal ve uluslararası kontrole tabi maddeler, tıbbî cihazlar, vücut dışı tıbbî tanı cihazları, geleneksel bitkisel tıbbî ürünler, kozmetik ürünler, homeopatik tıbbî ürünler ve özel amaçlı diyet gıdalar hakkında düzenleme yapmakla görevli, Bakanlığa bağlı, özel bütçeli, kamu tüzel kişiliğini haiz, Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumu (TİTCK) kurulmuştur. Bu şekilde İEGM TİTCK’e dönüştürülmüş ve sorumlu olunan araştırma ürünlerinin kapsamı daha da genişletilmiştir. Görev alanına giren bu ürünlerle ilgili klinik araştırmalarla ilgili düzenlemeleri yapmak, izin vermek ve denetlemek işlevlerini de 2’inci fıkranın c bendiyle elde etmiştir. Sonuç olarak tüm bu ürünlerin bilimsel amaçlarla insanlar üzerinde kullanılabilmesi için Bakanlığın izni ve bu

izin süreçlerinin düzenlenmesi için de yönetmeliklere gereksinim duyulmaktadır. Ancak bu kanunlara göre rutin tanı-tedavi hizmetlerinin doğal akışını bozmayan gözlemsel çalışmalar için Bakanlıktan izin alınmasının gerektiğini dayatmak hukuki olmayan bir hata olacaktır. Öte yandan bu tip çalışmalar da ilgili yönetmeliklere, izinleri etik kurullara bırakılmak kaydıyla, hukuken dâhil edilebilir.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (2011-Y4)

Birinci Bölüm (Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar)

3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununa eklenen 10'uncu madde de temel alınarak 2011 yılında "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" adı altında 4'üncü yönetmelik (Y4), Avrupa Birliği'nin tıbbi cihazlarla ilgili mevzuatının Tıbbi Cihaz ve Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar hakkındaki 93/42/EEC ve 90/385/EEC sayılı direktiflerine paralel olarak, çıkarılmıştır^{37,38}. Y4'e göre kapsam madde 2'de yeniden şekillendirilmiştir (Tablo 7).

Madde 4'ün alt fıkralarındaki advers etki, araştırma broşürü, araştırma ürünü ve beklenmeyen advers etki gibi tanımlara Y2/Y3'te bulunmayan tıbbi cihaz kavramı da eklenmiştir. Madde 4/1/1'deki denetim kısmında Bakanlığa etik kurulları da denetleme yetkisi verilmiştir. Madde 4/1/1'deki destekleyici kısmında ise Kalkınma Bakanlığı, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) veya üniversite bilimsel araştırma projeleri ile yürütülecek araştırmalarda projenin doğrudan sorumlu araştırmacısının destekleyici olduğu hükmü eklenmiştir. Y4'te tanımlar kısmına eklenen yeni bir kavram "endüstriyel ileri tıbbi ürün" olmuştur (Bakınız Tablo 7). Y4'ün "m" bendinde geleneksel bitkisel tıbbi ürün "bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru tarihinden önce Türkiye'de veya Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az on beş yıldır, diğer ülkelerde ise otuz yıldır kullanılıyor olduğu bibliyografik olarak kanıtlanmış; terkip ve kullanım amaçları itibarıyla, hekimin teşhis için denetimi ya da reçetesi ya da tedavi takibi olmaksızın kullanılması tasarlanmış ve amaçlanmış olan, geleneksel tıbbi ürünlere uygun özel endikasyonları bulunan, sadece spesifik olarak belirlenmiş doz ve pozolojiye uygun özel uygulamaları olan, oral, haricen uygulanan veya inhalasyon yoluyla kullanılan müstahzarlar" şeklinde tanımlanmıştır. Y2/Y3'te bulunmayıp Y4'e eklenen bir başka tanım gen tedavisi klinik araştırması olmuştur: İnsanlarda, genetik kodu bilinen ve fonksiyon çalışmaları tamamlanmış genlerin eksikliğini giderilerek hastalığın tedavi edilmesini amaçlayan araştırmalar. Gözlemsel ilaç çalışmalarının tanımlandığı "p" bendinde "İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu"na atıf yapılarak buradaki epidemiyolojik

Çalışmaların da bu gruba dâhil edildiği ifade edilmiştir. Bu kılavuzdaki tanımlamadan (bakınız tablo 7) sonra gelen ikinci cümleye bakıldığında bu tür çalışmalar ile ilaçlar hakkında klinik ilaç araştırmalarına oranla (Faz 1-4) daha geniş popülasyonlar üzerinden ek bilgiler elde edilmesinin amaçlandığı, görülecektir³⁹. Bu ifade daha dar popülasyonlar üzerinde yapılan gözlemsel ilaç çalışmalarının kapsam dışında tutulacağı anlamına yol açabilen sakıncalı bir ifadedir. Bir önceki kılavuzdaki düzenlemede retrospektif çalışmalar kapsam dışında alınmişken burada böyle bir ifade bulunmamaktadır⁴⁰.

Bir sonraki bentte “gözlemsel tıbbi cihaz çalışması” ve “ee” bendinde “tıbbi cihaz klinik araştırmaları” tanımlanmıştır (Bakınız Tablo 7). Ayrıca “dd” bendinde Tıbbi cihaz şöyle tanımlanmıştır: İnsanda kullanıldıklarında aslı fonksiyonunu farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkiler ile sağlamayan fakat fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen ve insan üzerinde hastalığın tanısı, önlenmesi, izlenmesi, tedavisi veya hafifletilmesi, yaralanma veya sakatlığın tanısı, izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya mağduriyetin giderilmesi, anatomik veya fizyolojik bir işlevin araştırılması, değiştirilmesi veya yerine başka bir şey konulması ve doğum kontrolü amacıyla kullanılmak üzere imal edilmiş, tek başına veya birlikte kullanılabilen, imalatçısı tarafından özellikle tanı ve/veya tedavi amaçlı kullanılmak üzere imal edilmiş ve tıbbi cihazın amaçlanan işlevini yerine getirebilmesi için gerekli olan yazılımlar da dâhil, her türlü araç, alet, tehizat, yazılım, aksesuar veya diğer malzemeler.

Bunların dışında “bb” bendinde kozmetik ürün (insan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, salar, dudaklar ve dış genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek ve/veya vücut kokularını düzeltmek ve/veya korumak veya iyi bir durumda tutmak olan bütün preparatlar veya maddeler) ve “cc” bendinde sorumlu araştırmacı tanımlanmıştır. Sonucu bende göre girişimsel araştırmalarda araştırma konusu ile ilgili dalda uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış hekim veya diş hekim araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olacakken girişimsel olmayan araştırmalarda ise uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış kişiler araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olacaktır. Son olarak destekleyicinin klinik araştırma ile ilgili görev ve yetkilerinin tümünü veya bir kısmını yazılı bir sözleşmeyle devrettiği, iyi klinik uygulamaları ilkelerine uygun çalışan bağımsız SAK tanımlamasının da yapılmış olması olumlu bir gelişmedir.

Tablo 7. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğe (2011-Y4) göre klinik araştırma tipleri.

İlaç Klinik Araştırmaları Etik Kurulu	
Tıbbi cihaz hariç her türlü araştırma ürünü ile yapılacak Faz I, II, III ve IV klinik araştırmaları (İEGM izni)	
İleri tedavi tıbbi ürünleri ile yapılacak klinik araştırmaları (İEGM izni)	
İleri tedavi tıbbi ürün: Endüstriyel olarak üretilmiş veya endüstriyel işlemlere tabi gen tedavi tıbbi ürünleri, kök/somatik hücre tedavi ürünleri, doku mühendisliği ürünleri ve kombine ileri tedavi tıbbi ürünleri	
Gözlemsel ilaç çalışmaları (İEGM izni)	
İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonlarında, Bakanlığın güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı ve ilaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzunda açıklanan epidemiyolojik çalışmalar	
Geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerle yapılacak klinik araştırmaları (İEGM izni)	
Kozmetik hammadde ve ürünleri dahil insanlarda denenmesi söz konusu olabilecek diğer tüm madde ve ürünlerle yapılacak klinik araştırmaları (İEGM izni)	
Kozmetik hammadde ve ürünlerle yapılacak etkililik ve güvenlilik çalışmaları	
İlaç Dışı Klinik Araştırmaları Etik Kurulu	
Tıbbi cihaz klinik araştırmaları (İEGM izni)	
Bir veya daha fazla merkezde, tıbbi cihazın güvenlilik ve/veya performansını değerlendirmek için gönüllüler üzerinde yürütülen sistematik araştırma veya çalışmaları	
Gözlemsel tıbbi cihaz çalışması (İEGM izni)	
CE işareti taşıyan ve tıbbi cihaz kullanım kılavuzunda belirtilen kullanım amacı doğrultusunda, spontan olarak kullanılan cihaza ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmaları	
Endüstriyel ileri tıbbi ürünlerle ve endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürünlerle yapılacak araştırmalar (THGM izni)	
Endüstriyel ileri tıbbi ürün: İnsan/hayvan doku ve hücrelerinden kaynaklanan, bir kaynaktan birden fazla insanın kullanımı için hazırlanan veya bir kişi için hazırlansa dahi içerisinde onaylanmamış endüstriyel ürün/gen tedavi ürünü içeren ileri tıbbi tedavi ürün	
Endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürün: Bir hastanede ve uzman hekimin sorumluluğunda uygulanabilen, reçeteye veya hastaya özel sipariş ile hazırlanan, üretiminde bu amaçla kullanım onayı olmayan endüstriyel bir bileşen bulunmayan, sadece o ülke içerisinde kullanılacak olan, özel kalite standartlarına göre hazırlanmış canlı hücre ürünleri, otolog dokular	
Gen tedavisi klinik araştırmaları (THGM izni)	
Kök hücre nakli araştırmaları (THGM izni)	
Organ ve doku nakli araştırmaları (THGM izni)	
(Yeni) bir cerrahi metot araştırması (THGM izni)	
Cerrahi araştırmalar (Bakanlık iznine gerek yok)	
BY/BE Araştırmaları Etik Kurulu	
Biyoyararlanım ve biyodeşerlilik (BY/BE) çalışmaları (İEGM izni)	
Biyobenzer ürünler için kıyaslanabilirlik çalışmaları (İEGM izni)	

Yönetmelik kapsamında olmayan araştırmalar
Girişimsel olmayan araştırmalar

İEGM: İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü; THGM: Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü

İkinci Bölüm (Araştırmaya İştirak Edecek Gönüllülerin Korunması, Sigortalanması, Araştırma İçin Olur Alınması ve Sorumluluk)

Öncelikle madde 5/1/a'da bakanlık izni gerektiren araştırma tipleri tanımlanmıştır (Bakınız Tablo 7). Ardından "c" bendinde mahkemenin iptal etmesine rağmen araştırma ekibinden bir araştırmacı tarafından gönüllüye bilgilendirilme yapılacağı ifade edilmiştir. Sigorta teminatı dışında, gönüllülerin araştırmaya iştiraki veya devamının sağlanması için destekleyici tarafından herhangi bir ikna edici teşvikte ve/veya mali teklifte bulunulamayacağı ve ancak gönüllülerin araştırmaya iştiraki ile ortaya çıkacak masraflar ile sağlıklı gönüllülerin çalışma günü kaybindan doğan gelir azalmasının araştırma bütesinden karşılanabileceği "g" bendi ile hükme bağlanmıştır. Bu bölümdeki en önemli düzenlemelerinden biri gönüllünün sigortalanmasının şart olduğu araştırma tipleridir. Sigorta kapsamında olmayan araştırma tipleri şunlardır: i) Tüm gözlemsel çalışmalar, ii) faz IV ilaç klinik araştırmaları, iii) geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerle yapılacak klinik araştırmalar (bu ürünlerin geleneksel kullanımı çerçevesinde yapılmak şartıyla), iv) CE işareti taşıyan ve tıbbi cihaz kullanım kılavuzunda belirtilen kullanım amacı doğrultusunda yapılan tıbbi cihaz klinik araştırmaları (Diğer tüm tıbbi cihaz klinik araştırmalarında gönüllülere sigorta yapılması şarttır.), v) girişimsel olmayan tüm klinik araştırmalar. Ayrıca sağlık kurum veya kuruluşlarında rutin olarak yapılabilen kan, idrar, tükürük ve benzeri materyalin alınması işlemleri sigorta kapsamı dışındadır. Madde 2/f'de ise yukarıda sayılanlar haricinde kalan ve klinik araştırma sırasında gönüllüler üzerinde yapılabilecek diğer tüm muayene, teşhis, tetkik ve tedavi yöntemleri ile cerrahi girişimler için gönüllülerin sigortalanmasıyla ilgili uyulacak hususlar Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğünün bu konuda hazırlayacağı bir kılavuzla düzenleneceği belirtilmiştir.

Klinik araştırmalarda gönüllü olurunun alınması ile ilgili madde 6'ya gelince, "" bendine göre girişimsel olmayan çalışmalar da dâhil olmak üzere, şahıslardan elde edilecek her türlü numune ve sair veri şahsın veya yasal temsilcisinin izni olmadan kullanılamaz. Bir sonraki "d" bendi ise şöyle düzenlenmiştir: Kan, idrar, doku, radyoloji görüntüleri ve benzeri materyalin toplanmış koleksiyonlarını klinik araştırma amacıyla kullanabilmek için her bir materyalin sahibinden veya yasal temsilcisinden imzalanmış olur alınır. Ancak materyallerin sahiplerine

veya yasal temsilcilerine ulaşma imkânı kalmamış ise etik kurulun bu durumu tespit etmesi ve onayı halinde ilgili koleksiyon anonim olarak kabul edilir. Koleksiyondan elde edilecek veriler, materyal sahibinin kimlik bilgilerinin gizli kalması şartıyla, klinik araştırma amacıyla kullanılabilir. Bu bentte bahsedilen anonimleştirme işlemi bu Yönetmeliğin yayımlanmasından önce toplanmış materyal için geçerli olup, Yönetmelik yürürlüğe girdikten sonra toplanacak materyal için uygulanmaz. Bu düzenlemelere göre retrospektif arşiv taramasına dayalı araştırma yapma imkânı ortadan kalkmaktadır; çünkü materyalin sahibine ulaşmak pratik olarak mümkün değildir.

Çocuklarda yapılan araştırmalarda Y2/Y3'de çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı bir hekimin yapacağı bilgilendirme yeterli bulunurken, Y4'te çocuk psikiyatrisi uzmanı veya çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı bir hekimin araştırmanın çocuklar üzerinde yapılması hususunda müspet görüşü olmadan etik kurul bu araştırmaya onay veremeyeceği hükme bağlanmıştır (Bakınız madde 7/1/b). Benzer olarak madde 8/1/c'de gebeler üzerinde yapılacak araştırmalarda bir perinatolog hekimin veya kadın hastalıkları ve doğum uzmanı bir hekimin, lohusalar ve emziren kadınlar üzerinde yapılacak araştırmalarda ise bir yeni doğan uzmanı hekimin veya çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı bir hekimin müspet görüşü olmadan etik kurulun bu tür araştırmalara onay veremeyeceği, ifade edilmiştir. İlgili etik kurul, araştırmayla ilgili klinik, etik, psikolojik ve sosyal problemler konusunda, araştırma konusu ile ilgili alanda uzmanlığını almış bir hekim ile psikiyatri uzmanı bir hekim tarafından bilgilendirildikten sonra kısıtlılarda araştırma yapılabilir (Bakınız madde 9/1/ç).

Üçüncü Bölüm (Etik Kurulların Yapısı, Çalışma Usul ve Esasları ile Görevleri)

Etik Kurulların yapısı, çalışma usul ve esasları ile görevleri ile ilgili bu bölümde öne çıkan farklılıklarda birisi etik kurul üyelerinin çoğunluğu doktora veya tıpta uzmanlık seviyesinde eğitilmiş sağlık meslek mensubu olacak şekilde 7-15 üyeden oluşturulacak olmasıdır. Etik kurul tipleri ve bunların asgari üye profili madde 10'nun ileriki fıkralarında tanımlanmıştır (Tablo 8). Burada farmakoloji kontenjanında sadece tıp doktoru tıbbi farmakoloji uzmanının rol alması gerekirken eczacı kökenli bir farmakoloğa da yer verilmesi klinik farmakoloji disiplini prensiplerine ters bir durumdur. Etik kurulların çalışma usul ve esaslarını düzenleyen madde 11'in "b" bendinde etik kurul kararlarının rektörlük, dekanlık ve başhekimlik tarafından ayrıca onaylanmayacağı belirtilmiş olması önemli bir prensibin vurgulanması açısından

faydalıdır. Bir sonraki bentte Őikâyet veya itirazların İEGM'ye yapılacağı ve Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu'nda değerlendirileceği ifade edilmiştir.

Tablo 8. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikteki (2011-Y4) Etik Kurulun Yapısı

İlaç Klinik Araştırmaları Etik Kurulu
En az biri, iyi klinik uygulamaları kurallarına göre düzenlenmiş klinik araştırmalara araştırmacı olarak katılmış olan uzman hekimler
Farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış tıp doktoru veya eczacı
Biyostatistikçi veya halk sağlığı alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış hekim
Varsa, tıp etiği (deontoloji) alanında doktora, uzmanlık veya yüksek lisansını tamamlamış kişi
Hukukçu
Sağlık meslek mensubu olmayan kişi
Biyoyararlanım-Bioeşdeğerlik Araştırmaları Etik Kurulu
En az biri, iyi klinik uygulamaları kurallarına göre düzenlenmiş klinik araştırmalara araştırmacı olarak katılmış olan uzman hekimler
Farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış tıp doktoru veya eczacı
Biyostatistikçi veya halk sağlığı alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış hekim
Farmasötik teknoloji alanında doktora unvanını almış eczacı
Farmasötik kimya veya analitik kimya alanında doktora unvanını almış eczacı veya kimyager
Varsa, tıp etiği (deontoloji) alanında doktora, uzmanlık veya yüksek lisansını tamamlamış kişi
Hukukçu
Sağlık meslek mensubu olmayan kişi
İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
En az biri, iyi klinik uygulamaları kurallarına göre düzenlenmiş klinik araştırmalara araştırmacı olarak katılmış olan, doktora veya tıpta uzmanlık eğitimini tamamlamış kişiler
Biyostatistikçi veya halk sağlığı alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış hekim
Biyomedikal alanında çalışan bir mühendis veya uzman; bulunmaması halinde, tercihen tıp fakültesi mezunu bir biyofizikçi veya fizyolog
Varsa, tıp etiği (deontoloji) alanında doktora, uzmanlık veya yüksek lisansını tamamlamış kişi
Hukukçu
Sağlık meslek mensubu olmayan kişi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
En az biri, iyi klinik uygulamaları kurallarına göre düzenlenmiş klinik araştırmalara araştırmacı olarak katılmış olan, doktora veya tıpta uzmanlık eğitimini tamamlamış kişiler
Farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış tıp doktoru veya eczacı
Biyostatistikçi veya halk sağlığı alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış hekim
Biyomedikal alanında çalışan bir mühendis veya uzman; bulunmaması halinde, tercihen tıp fakültesi mezunu bir biyofizikçi veya fizyolog

Varsa, tıp etiği (deontoloji) alanında doktora, uzmanlık veya yüksek lisansını tamamlamış kişi
Hukukçu
Sağlık meslek mensubu olmayan kişi

Ardından “ç” bendinde “Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” adı altında, üye yapısı ve görevleri ile çalışma usul ve esasları ilgili kurum tarafında belirlenecek bir etik kurulun, bu Yönetmeliğin kapsamı dışında kalan araştırmaları değerlendirmek amacıyla teşekkül ettirebileceği açıklanmıştır. Böylece Y2 vasıtasıyla Bakanlığın tüm etik kurulları ve kendi yetki alanı içerisinde olmayan araştırmaları mutlak denetimi altına alma hatası düzeltilmiştir. Son olarak “j” bendinde etik kurulların standart bir şekilde çalışabilmesi amacıyla Etik Kurulu Standart İşleyiş Yöntemi belgesinin Bakanlık tarafından yayımlanacağı vurgulanmıştır.

Dördüncü Bölüm (Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun Yapısı, Çalışma Usul ve Esasları ile Görevleri)

Bu bölümde Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun İEGM nezdinde 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun ek 10 uncu maddesinde belirtilen üyelerden Bakan onayı ile teşkil olunacağı belirtildikten sonra görevleri şu şekilde sıralanmıştır: i) Etik kurul kararlarına yapılacak itirazları ve etik kurullarla ilgili şikâyetleri değerlendirmek ve Bakanlığa görüş bildirmek, ii) klinik araştırmalarla ilgili olarak etik kurullarca veya klinik araştırmacının taraflarınca Bakanlığa iletilen ve uzmanlık görüşü gerektiren hususlarda, Bakanlığın talebi durumunda görüş bildirmek.

Beşinci Bölüm (Araştırmaların Yürütülmesi ile ilgili Esaslar)

Araştırmaların yürütülmesi ile ilgili esaslar başlığı altında düzenlenen bu bölümde ilaç klinik araştırmalarının safhaları, klinik araştırma yapılacak yerler, standartları ve izin başvurusu, araştırma başvurusu ve izni, klinik araştırmaların başlatılması, klinik araştırmaların yürütülmesi ve klinik araştırmaların durdurulması veya sonlandırılması alt başlıklarıyla Y4 Y2/Y3'e göre güncellenmiştir. Faz I araştırmalar ile ilgili olarak Y3'teki “onkoloji çalışmalarında olduğu gibi sağlıklı gönüllülerde çalışılmasına imkân olmayan durumlarda hasta gönüllülerde çalışılması” hükmü Y4'teki madde 15/1/a'da “sağlıklı gönüllülerde çalışılmasına imkân olmayan durumlarda hasta gönüllülerin kullanılacağı” hükmü ile değiştirilmiştir. Madde 16/1'de klinik araştırma yapılacak yerler detaylı bir şekilde tanımlanarak “Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) dâhil üniversite sağlık uygulama ve araştırma merkezleri, üniversitelere

bağlı onaylanmış araştırma-geliştirme merkezleri, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi ve Bakanlık eğitim ve araştırma hastaneleri" kapsam içine alınmıştır.

Altıncı Bölüm (Araştırma Ürünleri)

Bu bölümdeki Y3 ile kıyaslandığında en önemli fark şudur: Araştırma ürünlerinin teslim alınması, muhafazası, yazılı istek ve/veya araştırma protokolüne uygun dağıtımı, stok kontrolü, artan kısmına protokol gereğince yapılacak işlemler ve kayıtlarının tutulması gibi sorumlu araştırmacının yükümlülüğü altındaki işlemler için Y3'te "gerektiğinde" bir eczacı görevlendirilecekken Y4'te bu "zorunluluğa" çevrilmiştir. Araştırma ürünün ilaç olduğu çalışmalarda bir noktaya kadar kabul edilebilir olan bu yaklaşım söz konusu araştırma ürünü tıbbi cihaz, doku veya hücre olduğunda ise ekipte eczacı bulundurma zorunluluğu kabul edilemez. Dahası ticari olmayan klinik ilaç araştırmalarında çalışma ekibinde eczacı bulundurma zorunluluğu getirilmesi bilimsel olmadığı gibi etik de değildir. Bu sorumlu araştırmacıyı eczacı bağımlı hale getirecek anlamsız bir dayatmadır. Yirmi ikinci maddede araştırma ürünü doku veya hücre olduğunda "İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla ilgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik"^{e41} uygun olarak ve bunların dışında kalan diğer araştırma ürünlerinin ise "İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu"nda belirtilen kurallara uygun olarak imal edildiğinin garanti edilmesi gerektiği ifade edilmiştir. Madde 22/3/c'de araştırma ürününün etiketinin "Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği"⁴² kapsamında yürürlüğe konulan "İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu"na uygun olarak ve Türkçe hazırlanacağı kayıt altına alınmıştır.

Yedinci Bölüm (Advers Olayların ve Ciddi Advers Etkilerin Bildirimi)

Y3'e kıyasla bu bölümde çok fazla bir değişiklik yapılmamıştır. Sadece madde 26/1 "destekleyicinin yardımcı araştırmacı, saha görevlisi ve izleyici (monitör) görevlendirmesi işlemlerinde etik kurul ve Bakanlığı bilgilendirmesinin yeterli olacağı ve Bakanlığın bu görevlendirmeyi gerekçesiyle birlikte iptal edebileceği" ibaresi eklenmiştir.

Sekizinci Bölüm (eşitli ve Son Hükümler)

Araştırma kayıtları ve gizlilik ile ilgili 28'inci maddenin ilk fıkrasına göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamı araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 5 yıl, vücuda yerleştirilebilir cihazlar ile ilgili araştırma kayıtları en az 15 yıl ve doku veya hücre ile yapılan klinik araştırmalarda kayıtlar en az 30 yıl süre ile saklanmalıdır. Sorumluluk ile ilgili

30'uncu maddenin 1'inci fıkrasına göre Kalkınma Bakanlığı, TÜBİTAK, üniversite gibi kurum veya kuruluşlar tarafından finanse edilen bir proje ise araştırmancının her türlü hukuki ve mali sorumluluğu sorumlu araştırmacıya aittir. İkinci fıkra ise şöyle düzenlenmiştir: Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün, ürünlerin kullanılmasına mahsus cihaz ve malzemeler ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli destekleyici tarafından karşılanır ve bu bedel gönüllüye veya bilgisi ve onayı dışında sosyal güvenlik kurumlarına ödettirilmez. Devamında 3'üncü fıkrada tıpta uzmanlık öğrencilerinin hazırlayacağı tez konuları da dâhil olmak üzere akademik amaçlı klinik araştırmalarda standart muayene, tetkik, tahlil ve tedavi bedelleri, bilgisi ve onayı alınmak şartıyla sosyal güvenlik kurumları tarafından karşılanacağı ve bunların haricindeki bedellerin araştırmancının destekleyicisinin yükümlülüğünde olacağı belirtilmiştir.

Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (2013-Y5)

Bakanlık Y4 yayımlandıktan 2 yıl sonra "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" adı altında yeni bir yönetmelik çıkarmıştır (Y5)⁴³.

Birinci Bölüm (Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar)

Madde 2'de biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları dâhil, ruhsat veya izin alınmış olsa dahi insanlar üzerinde yapılacak olan ilaç, tıbbi ürünler ve bitkisel tıbbi ürünler ile ilaç dışı klinik araştırmaları kapsam içinde olduğu ancak retrospektif çalışmaların bu Yönetmeliğin kapsamı dışında olduğu ifade edilmiştir (Tablo 9). Madde 3'te tarif edilen dayanak kısmında Y5'in Y4'te de bulunan 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun ek-10 uncu maddesine ek olarak 11/10/2011 tarihli ve 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşların Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 27'inci ve 40'ıncı maddelerine dayanılarak hazırlandığı belirtilmiştir. Diğer taraftan Y4'te bulunan Avrupa Birliği'nin tıbbi cihazlarla ilgili mevzuatının Tıbbi Cihaz ve Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar hakkındaki 93/42/EEC ve 90/385/EEC sayılı direktiflerine yapılan atf kaldırılmış ve sadece İy Klinik Uygulamaları hakkındaki 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı direktifleri metinde korunmuştur. Tanımlar kısmına eklenen yeni bir terim "sorumlu araştırmancının gözetiminde klinik araştırmada yer alan kişi" olarak tanımlanan araştırmacı olmuştur. Araştırma ürünü tanımından Y4'ten farklı olarak tıbbi cihaz çıkarılmış ve ilişkili diğer tanımlarda da tıbbi cihaz vurgusu iptal edilmiştir. Madde 4/1/n'de tanımı yapılan etik kurul Y4'te Bakanlıkça teşkil ediliyorken Y5'te bu ibare kaldırılmış ancak Kurumca onaylanacağı ifadesi korunmuştur. Bu

şekilde asgari koşulları sağlayan kurumların kendi etik kurullarını kurmaları sağlanmış ancak nihai noktada Kurumun onayının gerekmesi etik kurulların bağımsızlık ilkesine ters dūřmüřtür. Y4'teki "kısıtlı" tanımında geen yoğun bakımdaki hastalar, askeri görevini yapan er ve erbaşlar Y5'te kaldırılmıştır. Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşların Teřkilat ve Gevleri Hakkında Kanun Hükümünde Kararname uyarınca Kurum İEGM'den TİTCK'e çevrilmiştir. Sorumlu araştırmacıyı tanımlanırken uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış hekim veya diř hekimine atıfla yetinilerek Bakanlığın sorumluluğunda olmayan girişimsel olmayan araştırmalar gibi araştırmalardaki araştırmacıların profilinin çizilmesinden, yerinde bir kararla, vazgeçilmiştir. Y5 ile birlikte araştırmacı, bağlı biyoyararlanım, beklenmeyen ciddi advers reaksiyon, biyoeşdeğerlilik, biyoyararlanım, ilaç dışı klinik araştırma, kurum ve mutlak biyoyaralanım gibi yeni tanımlamalara yer verilirken Y4'teki endüstriyel ileri tıbbi ürün, endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürün, geleneksel bitkisel tıbbi ürün, gen tedavisi klinik araştırması, girişimsel olmayan klinik araştırma, gözlemsel tıbbi cihaz çalışması, ilaç klinik araştırması, ileri tedavi tıbbi ürünü, İnsani Amaçlı İlaça Erken Eriřim Programı, koordinatör, kozmetik ürün, tıbbi cihaz ve tıbbi cihaz klinik araştırması gibi kavramlar çıkarılmıştır.

İkinci Bölüm (Araştırmanın Genel Esasları, Araştırma İçin Olur Alınması)

Madde 5/1/l'de faz IV klinik araştırmaları ve gözlemsel ilaç çalışmaları dışındaki klinik araştırmalara katılacak gönüllüler için ilgili mevzuat gereğince sigorta yaptırılması zorunlu tutulmuştur. Ancak, sigortalama işleminin ilaç dışı klinik araştırmalarda araştırmanın niteliğine göre belirleneceği de belirtilmiştir. Çocuklarda yapılacak klinik araştırmalarda madde 6/1/d'deki düzenlemeyle etik kurulun araştırmayla ilgili olarak ocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı bir hekim veya ocuk diş hekimliği alanında doktora veya uzmanlığını almış bir diş hekimi tarafından bilgilendirilmesi yeterli bulunmuş ve Y4'teki ocuk psikiyatrisi bilgilendirmesi iptal edilmiştir. Gebeler, lohusalar ve emziren kadınların üzerinde yapılacak araştırmalarda da benzer bir şekilde sadeleştirmeye gidilerek araştırma konusu ile ilgili alanda uzmanlığını almış bir hekim tarafından bilgilendirilme yeterli görülmüştür. Ayrıca Y4'te kısıtlılar başlığı altında düzenlenen yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerin araştırmaya iştirak etmeleri konusu Y5'te ayrı başlık halinde madde 9'da düzenlenmiştir. Burada yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerin kanunî temsilcilerine ya da yakınlarına ulaşılamaması ve yazılı olurlarının alınamaması durumlarında sorumlu araştırmacı veya hekim olan bir araştırmacının sorumluluğunda, yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişiler araştırmaya dâhil edilebileceği kriterler şöyle ifade edilmiştir: i) Önerilen araştırma protokolü veya diğer

belgelerin, söz konusu araştırmadaki etik hususları yeterince karşılıyıp karşılamadıklarını etik kurulun önceden değerlendirmiş olması, ii) kardiyak arrest, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları, beyin içi kanamaları gibi ani gelişip hekimin hemen müdahale etmesi gereken ve mevcut tedavi seçeneklerinin tamamen tüketildiği durumlarda, yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilere araştırmanın doğrudan bir fayda sağlayacağına yönelik genel tıbbi bir kanaatin bulunması.

Tablo 10. Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe (2013-Y5) göre klinik araştırma dönemleri (2014 ve 2015 revizyonu dâhil).

Faz I veya I. Dönem
Araştırma ürününün farmakokinetik özelliklerinin, toksisitesinin ve vücut fonksiyonlarına etkisinin tespit edilebilmesi için, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş yeterli sayıda sağlıklı gönüllüye veya sağlıklı gönüllülerde çalışılmasına imkân olmayan durumlarda hasta gönüllülere uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemidir. Yeni geliştirilen bir araştırma ürününün, klinik öncesi farmakolojik, toksikolojik ve benzeri araştırmaları tam ve uygun deneysel yöntemler kullanılarak yapılmadan Faz I veya I. Dönem klinik araştırmalarına geçilemez.
Faz II veya II. Dönem
Araştırma ürününün terapötik doz sınırlarının, klinik etkililiğinin ve emniyetinin araştırılması amacıyla, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemidir.
Faz III veya III. Dönem
Faz I ve Faz II dönemlerinden geçmiş araştırma ürünün, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş, yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanarak, etkililiği, emniyeti, yeni bir endikasyon araştırması, farklı dozları, yeni veriliş yolları ve yöntemleri, yeni bir hasta popülasyonu ve yeni farmasötik şekiller yönünden denendiği klinik araştırma dönemidir.
Faz IV veya IV. Dönem
Türkiye’de ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri, izinli ürünlerin ise önerilen kullanımlarına yönelik emniyetinin ve etkililiğinin daha fazla incelenmesi veya yerleşik diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için fazla sayıda gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırma dönemidir.

Üçüncü Bölüm (Araştırmaların Yürütülmesi ile İlgili Esaslar)

Bu bölümde klinik araştırma dönemlerinin tanımlamaları güncellenmiştir (Tablo 10). Faz IV araştırmaların daha önceden de yapıldığı gibi “fazla sayıda gönüllü hasta üzerinde” gerçekleştirilen araştırma olarak tanımlanması akademik amaçlı sayıca çok daha az hasta üzerinde yapılan faz IV çalışmaları dikkate almayan eksik bir tanımlamadır. Madde 12/1’e göre izin almak için etik kurul ile Kuruma eş zamanlı başvuru yapılabilmeyle birlikte bu daha

önce mahkemenin iptal ettiği uygulamada sakınca yaratan bir durumdur. Faz I çalışmalarda uzmanlığını veya doktorasını yapmış tıp doktoru bir farmakoloğun bulundurulması zorunluluğu madde 13/3/a'da düzenlenmiştir.

Dördüncü Bölüm (Araştırma Ürünleri)

Araştırma ürünlerinin teslim alınması, muhafazası, yazılı istek ve/veya araştırma protokolüne uygun dağıtımı, stok kontrolü, artan kısmına protokol gereğince yapılacak işlemler ve kayıtlarının tutulması gibi sorumlu araştırmacının yükümlülüğu altındaki işlemler için Y3'te "gerektiğinde" bir eczacı görevlendirilecekken Y4'te bu "zorunluluğa" çevrilmişti. Y5'te de eczacı görevlendirilmesi zorunlu tutulmuştur.

Beşinci Bölüm (Advers Olayların ve Ciddi Advers Reaksiyonların Bildirimi, Diğer Bildirimler, Denetim ve Sorumluluk)

Madde 23/1'de "Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün, ürünlerin kullanılmasına mahsus cihaz ve malzemeler ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli destekleyici tarafından karşılanır ve bu bedel, gönüllüye veya sosyal güvenlik kurumlarına ödettirilmez" denilerek Y4 adeta tekrar edilmiştir. Öte yandan Y4'ün bir alt bendinde geöen "tıpta uzmanlık öğrencilerinin hazırlayacağı tez konuları da dâhil olmak üzere akademik amaçlı klinik araştırmalarda standart muayene, tetkik, tahlil ve tedavi bedelleri, bilgisi ve onayı alınmak şartıyla sosyal güvenlik kurumları tarafından karşılanacağı" ibaresi ortadan kaldırılmıştır. Vurgulanması gereken önemli bir nokta "araştırma" tiplerinden biri olan gözlemsel ilaç araştırmalarında hastaların standart muayene, tetkik, tahlil ve tedaviye doğal koşullarda maruz kalması, tüm bu işlemlerin araştırma için yapılmıyor olması ve bu nedenle bu giderlerin araştırma bütöesinden ödenmesinin anlamsızlığıdır. Diğer taraftan akademik çalışma da olsa müdahaleli tasarımıyla yapılan faz IV araştırmalarda rutin tanı-tedavi akışının dışına çıkıldığı için her türlü giderin araştırma bütöesinden karşılanması yerinde olur.

Altıncı Bölüm (Etik Kurulların Yapısı, Çalışma Usul ve Esasları ile Görevleri)

Üst yöneticilerin görev alamadığı ve üyelerinin çoğunluğu doktora veya tıpta uzmanlık seviyesinde eğitilmiş sağlık meslek mensubu olan etik kurullar "Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" ve "Biyoyararlanım-Biyoeşdeğerlik Araştırmaları Etik Kurulu" olmak üzere iki şekilde oluşturulmuş ve bu yaklaşımla Y4'teki kaostan kaçınılarak sadeleşme yoluna gidilmiştir (Tablo 11). Klinik farmakolojinin en önemli uygulama alanlarından biri olan klinik ilaç araştırmaları

ile ilgili bir etik kurulun kadrosuna farmakolog olarak atanacak kişinin öncelikle "farmakoloji alanında doktora yapmış eczacı" olarak belirlenmesi ve "farmakoloji alanında doktora yapmış ya da uzmanlığını almış tıp doktoru" farmakoloğun sıralamada arka plana atılması Türkiye'deki birtakım eczacıların ve Türk Farmakoloji Derneği'ndeki bazı eczacı kökenli farmakologların yıllardır sürdürdüğü sistematik lobciliğin bir sonucudur. Klinik farmakoloji tıp fakültesi mezunu dolayısıyla hekim kökenli ve öncelikle de tıpta uzmanlık eğitimi almış farmakologların alanıdır; eczacı kökenli farmakologların bu alanda yetkileri bulunmamaktadır. Sonuç olarak klinik ilaç araştırmalarında gerek etik kurula üye atanması gerekse sorumlu araştırmacı tayin edilmesi gerekiyorsa bunun şu şekilde düzenlenmesi gerekir: Klinik farmakoloji uzmanı tıp doktoru, yoksa tıbbi farmakoloji uzmanı tıp doktoru.

Tablo 11. Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelikteki (2013-Y5) Etik Kurulun yapısı (2014 ve 2015 revizyonu dâhil).

Klinik Araştırmaları Etik Kurulu
Tercihen iyi klinik uygulamaları kurallarına göre düzenlenmiş uluslararası klinik araştırmalara araştırmacı olarak katılmış olan ve tercihen farklı uzmanlık dallarından seçilmiş olan uzman hekimler
Farmakoloji alanında doktora yapmış veya bu alanda tıpta uzmanlık eğitimi almış kişi
Biyoistatistik alanında doktora yapmış bir kişi veya halk sağlığı uzmanı ya da bu alanda doktora yapmış tıp doktoru
Biyomedikal alanında çalışan bir mühendis veya uzman; bulunmaması halinde, bir biyofizikçi veya fizyolog
Hukukçu
Sağlık meslek mensubu olmayan kişi
Varsa, tıp etiği veya deontoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış kişi
Biyoyararlanım-Bioeşdeğerlik Araştırmaları Etik Kurulu
Tercihen iyi klinik uygulamaları kurallarına göre düzenlenmiş uluslararası klinik araştırmalara araştırmacı olarak katılmış olan uzman hekimler
Farmakoloji alanında doktora yapmış veya bu alanda tıpta uzmanlık eğitimi almış kişi
Biyoistatistik alanında doktora yapmış bir kişi veya halk sağlığı uzmanı ya da bu alanda doktora yapmış tıp doktoru
Tercihen biyofarmasötik, farmakokinetik veya farmasötik teknoloji alanında doktora yapmış eczacı
Farmasötik kimya veya analitik kimya alanında doktora yapmış eczacı ya da bu alanlarda doktora yapmış kimyager ya da kimya mühendisi
Hukukçu
Sağlık meslek mensubu olmayan kişi
Varsa, tıp etiği veya deontoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış kişi

Yedinci Bölüm (Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun Yapısı, Çalışma Usûl ve Esasları, Gözlemsel İlaç Çalışmaları ve Eğitim)

Bu bölümde madde 31’de gözlemsel ilaç çalışmalarının etik kurul onayı ve Kurumun izni olmadan yapılamayacağı hükme bağlanmış ve bu tür çalışmaların ile ilgili esasların Kurum tarafından yayınlanacak kılavuzla belirleneceği ifade edilmiştir. Ancak bu tip çalışmaların Kurum iznine tabi olmasının hukuki alt yapısı yoktur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik

Bakanlık Y5’te 2014 yılında bir revizyona gitmiş ve yönetmeliğin adını “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” olarak deđiřtirmiştir⁴⁴. Kapsamla ilgili madde 2/1 değiştirilen ilk kısım olmuş ve “tıbbi ürünler” yerine “tıbbi ve biyolojik ürünler” kavramı alınmış ve ayrıca ilaç dışı klinik araştırmalar tanımlar kısmında da kaldırılmak üzere iptal edilmiştir. Madde 6/7/d’deki çocuklarda yapılacak araştırmalarda çocuk dış hekimliği alanında doktora veya uzmanlığını almış bir dış hekim tarafından bilgilendirilme hükmü iptal edilmiştir. Ancak madde 6/1/e’ye “bu çalışmalar için gerekli görülmesi halinde araştırma konusu ile ilgili bilim dalından doktora veya uzmanlığını almış hekim ya da dış hekiminin görüşü alınır ve araştırmaya izin verilir verilemeyeceği bu görüş sonucunda değerlendirilir” ibaresi eklenmiştir. Klinik araştırma yapılacak yerlerle ilgili olarak “bu merkezler ve hastanelerde yapılan klinik araştırmalara, gereğinde bu merkezlerin ve hastanelerin koordinatörlüğünde veya idarî sorumluluğunda olmak kaydıyla, belirtilen nitelikleri haiz diğer sağlık kurum ve kuruluşları da dâhil edilebilir” denilerek araştırma yapılabilecek yerlerin kapsamı genişletilmiştir. Aynı maddeye eklenen “e” bendi ile klinik araştırma yapılacak yerlerin asgarî olarak “Kurum tarafından düzenlenen izin belgesine” sahip olma şartı getirilmiştir. Araştırma ürünü ile ilgili olarak daha önce zorunlu olan eczacı görevlendirilmesi olması gerektiği gibi tercihe bırakılmıştır (Bakınız madde 15/2).

Sorumlulukla ilgili madde 23’te de “Kurumca onaylanan araştırma protokolünde belirtilen ve araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün, ürünlerin kullanılmasına mahsus cihaz ve malzemeler ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli destekleyici tarafından karşılanır ve bu bedel, gönüllüye veya Sosyal Güvenlik Kurumuna ödettirilmez” ibaresine

“Ancak, kamu yararı bulunan ve Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından uygun görülen hâller saklıdır” cümlesi eklenmiştir.

Etik kurulların yapısı ile ilgili olarak ilk önce üyelere “İKU ve klinik araştırmalar hakkında temel eğitim almış” olma şartı getirilmiştir. Bu şartın da geçici madde ile sağlık meslek mensubu olan etik kurul üyeleri için en geç 9 ay içinde sağlanması gerektiği vurgulanmıştır. Ardından Klinik Araştırmalar Etik Kurulundaki farmakolog üye için yapılan tarif “Farmakoloji alanında doktora yapmış veya bu alanda tıpta uzmanlık eğitimi almış kişi” şeklinde değiştirilerek yine tıp doktoru olma zorunluluğu getirilmemiş ve hata yapılmıştır. Ayrıca bulunması birçok yerde neredeyse imkânsız olan “Biyofarmasötik, farmakokinetik veya farmasötik teknoloji alanında doktora yapmış eczacı” üye eklenmiştir. Öte yandan klinik eczacı üye de iptal edilmiştir. Y5’te 2015 yılında son kısa bir revizyon yapılmıřtır⁴⁵. Buna göre klinik araştırma yapılacak yerlerin asgari olarak “Kurum tarafından düzenlenen izin belgesine” sahip olma şartı, neyse ki, kaldırılmıştır. Ayrıca Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda yukarıda bahsedilen üye yerine “Biyomedikal alanında çalışan bir mühendis veya uzman; bulunmaması halinde, bir biyofizikçi veya fizyolog” getirilmiştir (Tablo 11). Son olarak mevcut etik kurullardaki sağlık meslek mensubu üyeler için “İKU ve klinik araştırmalar hakkında temel eğitim almış” olma şartı için 01/04/2016 tarihi sınırlaması getirilmiştir.

Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği

Genel olarak Y5’in tıbbi cihaza adapte edilmiş şekli olan ve 2014 yılında yayımlanan bu yönetmeliėin⁴⁶ madde 2’deki kapsam kısmı incelendiğinde gözlemsel tıbbi cihaz çalışmaları ile tüm tıbbi cihaz klinik araştırmalarının dâhil olduğu görölmektedir (Tablo 9). Tıbbi cihazın ne olduğu hususu ile ilgili olarak 4’üncü maddenin z bendi diğer iki yönetmeliğe gönderme yapmaktadır (Aşağıya bakınız). Bunların yanında “vasıflı tıbbi uygulayıcı veya klinik araştırma yapmaya yetkili kişi tarafından yeterli klinik ortamda insan üzerinde; tıbbi cihazın normal kullanım koşullarındaki performansının veya normal kullanım koşullarındaki istenmeyen herhangi bir yan etkiyi ve bu etkinin tıbbi cihazın amaçlanan performansı ile kıyaslandığında kabul edilebilir bir risk oluşturup oluşturmadığının değerlendirilmesi amacıyla üretilen cihaz” olarak tanımlanan klinik araştırma amaçlı cihaz adı altında bir cihaz da tanımlanmıştır. Bununla ilgili olarak 17’inci maddenin 1’inci fıkrasında “Üzerine “CE” işareti iliştirilmemiş cihazların klinik araştırma amaçlı kullanılabilmesi için imalatçısı ya da yetkili temsilcisi tarafından Tıbbi Cihaz Yönetmeliği’nin ekinde yer alan Ek VIII’e uygun olarak hazırlanan

beyanın Kuruma sunulmasının zorunlu olduğu” ifade edilmiştir. Madde 5/1/’e göre “CE” işareti taşıyan ve tıbbi cihazın imalatçısı tarafından belirtilen kullanım amacı doğrultusunda yapılan tıbbi cihaz klinik araştırmalarında etik kurulun fayda-risk oranına göre uygun görmesi şartı ile sigorta aranmazken diğer tüm tıbbi cihaz klinik araştırmalarında gönüllülere sigorta yapılması şarttır. Madde 10’da ise Klinik Araştırma Etik Kurullarının bu Yönetmelik hükümlerine tabi tüm tıbbi cihaz klinik araştırmalarını değerlendireceği hükme bağlanmıştır.

Tablo 9. Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe (2013-Y5) göre klinik araştırma tipleri (2014 ve 2015 revizyonu dâhil).

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
İlaç, tıbbi ve biyolojik ürünler ve bitkisel tıbbi ürünler ile yapılacak klinik araştırmalar
Genetik olarak modifiye edilmiş organizma taşıyan ürünler ile hücresel tedaviler veya gen tedavisi içeren ürünler kullanılarak yürütülecek araştırmalar
Gözlemsel ilaç alışmaları (Retrospektif alışmalar kapsamı dışında)
İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, Sağlık Bakanlığının güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik alışmalar
Tıbbi cihaz klinik araştırmaları*
Bir veya daha fazla merkezde, tıbbi cihazın güvenlik, etkinlik veya performansını değerlendirmek için gönüllüler üzerinde yrtlen sistematik araştırma veya alışmalar
Gözlemsel tıbbi cihaz alışmaları*
Tıbbi Cihaz Yönetmeliklerine uygun olarak zerine “CE” işareti iliştirilmiş cihaz veya cihazların, imalatçı tarafından belirtilen kullanım amaçları doğrultusunda spontan olarak kullanıldığı ve tıbbi cihaza ilişkin olarak klinik güvenlik veya performans verilerinin toplandığı alışmalar
Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik alışmaları Etik Kurulu
Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik alışmaları
Kozmetik Araştırmalar Etik Kurulu**
Kozmetik rn veya hammaddelerinin etkinlik veya güvenlilik alışmaları
Kozmetik rn veya hammaddelerinin klinik araştırmaları
Yönetmeliğin kapsamı dışındaki araştırmalar
Retrospektif alışmalar
Vücut dışında kullanılan (in vitro) tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme alışmaları*

* Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliğine göre dâhil edilen araştırmalar.; ** Kozmetik rn veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik alışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe göre dâhil edilen araştırmalar.

Tıbbi Cihaz Yönetmeliği

Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği ile bağlantılı olan ve 2011 yılında çıkarılmış

bulunan “Tıbbi Cihaz Yönetmeliği” dikkate alınması gereken bir başka belgedir⁴⁷. Bu yönetmeliğin amacı; tıbbi cihaz ve aksesuarlarının taşınması gereken temel gerekleri belirlemek ve bu cihazlar ile aksesuarlarının kullanımı sırasında hastaların, uygulayıcıların, kullanıcıların ve üçüncü şahısların sağlık ve güvenliği açısından ortaya çıkabilecek tehlikelere karşı korunmalarını sağlamak amacıyla tasarımına, sınıflandırılmasına, üretimine, piyasaya arzına, hizmete sunulmasına ve denetlenmesine ilişkin usul ve esasları düzenlemektir. Tıbbi cihaz bu yönetmelikte Y5’te olduğu gibi tanımlanmıştır. Aksesuar ise “kendi başına tıbbi cihaz sayılmayan ancak tıbbi cihazın amacına uygun bir şekilde kullanılmasını temin etmek için bu cihaz ile birlikte kullanılmak üzere imal edilen parça veya parçalar” şeklinde ifade edilmiştir. Konuyla ilgili diğer bir cihaz tipi omuz, diz ve kalça eklem değişimi cihazlarıdır ki bunlar “vida, çivi, plak gibi yardımcı bileşenler hariç olmak üzere; doğal bir omuz, diz veya kalça eklemine işlevini yerine getirmek amacıyla vücuda yerleştirilebilir eklem değişim sisteminin bileşeni olan tıbbi cihazlar” olarak tanımlanmıştır.

Ayrıca bu yönetmeliğin kapsamında olan cihazlara şunlar da dâhil edilmiştir: i) Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği kapsamına giren bir tıbbi ürünün uygulanması amacıyla üretilmiş cihazlar, ii) cihazdan bağımsız olarak kullanıldığında Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği kapsamında tıbbi ürün olarak kabul edilen bir madde ile insan vücudu üzerindeki işlevine yardımcı olması amacıyla entegre edilerek kullanılan cihazlar, iii) cihazdan bağımsız olarak kullanıldığında Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği kapsamında insan kanı veya plazmasından elde edilen bir tıbbi ürün (insan kanı türevi) olarak kabul edilen bir madde ile insan vücudu üzerindeki işlevine yardımcı olması amacıyla entegre edilerek kullanılan cihazlar. Diğer taraftan bu yönetmeliğin uygulanamayacağı durumlar da şöyle sıralanmıştır: i) İn vitro tıbbi tanı cihazları, ii) vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihazlar, iii) Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği kapsamına giren tıbbi ürünler, iv) Kozmetik Kanunu kapsamındaki kozmetik ürünler, v) insan kanı türevleri hariç olmak üzere; insan kanı, kan ürünleri, insan kaynaklı plazma veya kan hücreleri ile insan hücresi, dokusu, nakil organları veya bunlardan imal edilen ürünler, vi) cansız hayvan dokuları ve cansız hayvan dokularından imal edilen ürünleri içeren tıbbi cihazlar hariç olmak üzere, hayvan kökenli doku ve hücreler. İn vitro tıbbi tanı cihazı tanımı ise “g” bendinde şöyle tanımlanmıştır: İmalatçı tarafından esas olarak; fizyolojik veya patolojik durum ile ilgili bilgi edinmek veya konjenital anomalilerle ilgili bilgi edinmek ya da muhtemel alıcılar için uygunluk ve güvenliği belirlemek veyahut tedaviyi izlemek amacıyla tek başına veya birlikte kullanılmasına bakılmaksızın, kan

ve doku bağışları da dahil olmak üzere insan vücutundan alınan numunelerin in vitro incelenmesi için tasarlanan reaktif, reaktif ürünü, kalibratör, kontrol materyali, kit, araç, gereç, ekipman veya sistem olan bütün tıbbi cihazları ve bu numunelerin muhafaza edilmesi amacıyla kullanılan vakumlu veya vakumsuz numune kapları.

Klinik araştırmalar yönetmeliğin 15'inci maddesinde düzenlenmiştir. Buna göre klinik araştırma amaçlı cihazlar ("CE" işareti olmayan) ve "CE" işareti taşıyan tıbbi cihazlar açısından iki ayrı yaklaşım söz konusudur. Birinci durumda imalatçı veya yetkili temsilci, sınıf III tıbbi cihazlar ile Sınıf IIa veya IIb'ye dâhil olan implant ve uzun süreli invaziv cihazlar hakkında, ilgili Etik Kurulun onayı ile birlikte klinik araştırma talebini Bakanlığa bildirir (Ek IX'da sınıflandırılma kuralları anlatılmıştır). Bakanlık bildirim tarihinden 60 (altmış) gün sonra klinik araştırma talebini sonuçlandırır. Yukarıda belirtilen cihazlar dışındaki tıbbi cihazlar söz konusu olduğunda, ilgili Etik Kurulun araştırma planına kendi gerekçesini eklemek suretiyle olumlu görüş vermesi halinde, Bakanlık imalatçılara hemen klinik araştırma başlatmaları için izin verebilir. Klinik araştırma, CE işareti taşıyan tıbbi cihazlar kullanılarak tıbbi cihazın uygunluk değerlendirme işlemlerinde belirtilen amaç için yapılıyorsa, bunun için sadece bu yönetmelikteki Ek X'un ilgili hükümleri uygulanır. Klinik araştırmaların amaçları iki başlık halinde ek X'da vurgulanmıştır: i) Tıbbi cihazın normal kullanım koşullarındaki performansının değerlendirilmesi, ii) normal kullanım koşullarındaki istenmeyen herhangi bir yan etkiyi ve bu etkinin tıbbi cihazın amaçlanan performansı ile kıyaslandığında kabul edilebilir bir risk oluşturup oluşturmadığının değerlendirilmesi. Ayrıca klinik araştırmanın Helsinki Bildirgesi çerçevesinde uygulanması zorunlu olduğu da hatırlatılmıştır. Helsinki bildirgesi en son 2013 yılında Fortaleza'da revize edilmiřtir⁴⁸.

Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği

Yukarıda bahsi geçen Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin aktif tıbbi cihazlara uyarlanmış şekli olan bu yönetmelikte geçen aktif tıbbi cihaz "yer çekiminin ya da insan vücutunun doğal olarak oluşturduğu enerji haricinde herhangi bir elektrik enerjisi veya güç kaynağıyla çalışan tıbbi cihazlar" olarak tanımlanmıştır. Benzer olarak vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz ise "tamamı veya bir kısmı, tıbbi veya cerrahi bir müdahale ile insan vücutuna ya da doğal bir vücut girişine veya boşluğuna yerleştirilen ve yerleştirildiği yerde kalması gereken aktif tıbbi cihazlar" şeklinde tanımlanmıřtır⁴⁹. Klinik araştırmalarla ilgili hükümler de Tıbbi Cihaz Yönetmeliği ile büyük oranda benzerlikler göstermektedir.

Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

Gönüllüler üzerinde yapılacak olan kozmetik ürün veya hammaddelerinin etkinlik çalışmaları, güvenlilik çalışmaları veya klinik araştırmalarının yürütülmesi, kayıtlarının tutulması, rapor edilmesi, geçerliliği ve diğer hususlarda bilimsel ve etik standartların sağlanması ve gönüllülerin haklarının korunmasına dair usûl ve esaslar ile Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kurullarının teşkili, görevleri, çalışma usûl ve esaslarını düzenlemek amacıyla 2015 yılında TİTCK tarafından bu yönetmelik çıkarılmıştır⁵⁰.

Tanımlar kısmında kozmetik hammadde ve kozmetik ürün sırasıyla şu şekilde tanımlanmıştır: i) Tek başına veya karışım hâlinde kozmetik ürün içinde kozmetik etki sağlamak amacıyla veya yardımcı bileşen olarak kullanılan madde, ii) insan vücudunun dış kısımlarına; epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlarına veya dişler ile ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek, bunları korumak, iyi bir durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek olan bütün madde veya karışımlar. Bu maddelerle yapılacak araştırmalardan biri kozmetik ürün veya hammaddelerinin etkinlik veya güvenlilik çalışmaları olup "kozmetik ürün veya hammaddelerinin etkinlik veya güvenlilik iddialarını araştırmak amacıyla gönüllüler üzerinde yürütülen çalışmalar" olarak tanımlanmıştır. Bir diğeri ise "bir veya birden fazla kozmetik ürünün klinik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak, istenmeyen etkilerini tanımlamak, emilim, dağılım, metabolizma ve atılımlarını tespit etmek amacıyla insanlar üzerinde yapılan çalışma veya araştırmalar" olarak açıklanan kozmetik ürün veya hammaddelerinin klinik araştırmalarıdır.

Klinik ilaç araştırmalarından farklı olarak buradaki sorumlu araştırmacının hekim olmasına gerek duyulmamış olup çalışma veya araştırma konusu ile ilgili dalda, çalışma veya araştırmanın gerektirdiği seviyede eğitimini tamamlamış, çalışma veya araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan herhangi bir kişi bu araştırmaları yürütebilir. Burada bahsi geçen araştırmalar hakkından bilimsel ve etik yönden görüş vermek üzere TİTCK tarafından Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kurulu teşkil edilir (Tablo 12). Bu araştırmaların başvuruları, gerçek veya tüzel kişilerden oluşacak destekleyici, destekleyicinin görevlendireceği sözleşmeli araştırma kuruluşu veya sorumlu araştırmacı tarafından Kuruma, yani TİTCK'e, yapılır. Kurumca değerlendirilen başvurulardan etik kurul izni alınması gerekenler etik kurula

yönlendirilir. Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu ise tüm kozmetik klinik araştırmalarında etik kurul kararlarına yapılacak itirazları, etik kurullarla ilgili Şikâyetleri ve klinik araştırmalarla ilgili olarak etik kurullarca veya klinik araştırmanın taraflarınca Kuruma iletilen ve uzmanlık görüşü gerektiren hususlarda görüş bildirmek üzere kurulmuştur.

Tablo 12. Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kurullarının Yapısı

Farmasötik teknoloji alanında doktora unvanı almış tercihen kozmetoloji alanında çalışmaları olan eczacı
Farmasötik toksikoloji alanında doktora unvanı almış eczacı veya tabip
Farmakognozi veya farmasötik botanik alanında doktora unvanı almış eczacı
Farmasötik kimya alanında doktora unvanı almış eczacı
Farmakoloji alanında doktora unvanı almış eczacı veya uzmanlığını almış tabip
Deri ve zührevi hastalıklar alanında uzmanlığını tamamlamış tabip
Diş eti hastalıkları tedavisi alanında uzmanlığını tamamlamış diş tabibi
Hukukçu
Sağlık meslek mensubu olmayan kişi
Varsa, tıp etiği (deontoloji) alanında doktora veya uzmanlığını tamamlamış kişi

Sonuç

1993 yılında yayımlanan ilk yönetmelikten günümüzde yürürlükte olan son yönetmeliğe kadar konuyla ilgili birçok kanun, yönetmelik ve yardımcı belge niteliğinde kılavuz yayımlanmıştır. Tüm bu süreç mercek altına alındığında özellikle Avrupa Birliği direktiflerinin stimüle etmesiyle inişleri ve çıkışları olsa da pozitif bir evrim yaşandığı söylenebilir. Günümüz koşullarında TİTCK'in internet sitesinde birçok yardımcı kılavuzun olduğu görölmektedir. Bu kılavuzlar da dikkate alındığında klinik araştırmalar mevzuatının ciddi bir hacme ulaştığı ve konuyla ilgilenen tarafların okuma yükünün her geçen gün arttığı tespiti yapılabilir. Başta İKU kılavuzu olmak üzere konuyla yakından ilişkili kılavuzlar başlık halinde Tablo 13'de özetlenmiştir. Bunların yanında TİTCK internet sitesinde onlarca başvuru formu da bulunmaktadır ki etik kurul üyeleri, destekleyici ve araştırmacıların bunlara hakim olması da önem arz etmektedir. Son olarak klinik araştırmaların merkezinde bulunan klinik ilaç araştırmaları klinik farmakoloji disiplinin merceği altında olan en önemli konulardan biridir. Klinik farmakoloji uzmanlığı sadece tıp doktorlarının elde edebileceği bir unvandır ve bunun Türkiye'deki öncülü ve muadili tıbbi farmakoloji uzmanlığıdır. Bu nedenle tıbbi farmakoloji uzmanlığı klinik farmakoloji uzmanlığına evrilmesi amacıyla desteklemelidir. Elbette klinik ilaç araştırmaları multidisipliner bir süreçtir; bunun içinde başta klinisyen tıp doktorları olmak üzere değişik meslek grupları bulunacaktır. Ancak klinik araştırmalarda eğer bir farmakolog

gerekirse bu durumda öncelik klinik farmakoloji uzmanlarının Türkiye'deki karşılığı olan tıbbi farmakoloji uzmanlarına verilmek zorundadır.

Tablo 13. Klinik Araştırmalar ile ilgili Kılavuzlar

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Klinik Araştırmalarda Güvenlilik Bildirimlerine İlişkin Kılavuz
Klinik Araştırmalarda Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına Başvuru Şekline İlişkin Kılavuz
Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu
Bağımsız Veri İzleme Komitelerine İlişkin Kılavuz
Klinik Araştırmalarda Yapılacak Olan Sigorta Teminatına İlişkin Kılavuz
Klinik Araştırmalarda Merkez Organizasyon Yönetimi Esaslarına İlişkin Kılavuz
Klinik Araştırmalarda Kullanılan Araştırma Ürünlerinin Depolanması Ve Dağıtılmasına İlişkin Kılavuz
Klinik Araştırmalar Ve Biyoyararlanım Biyoşekerlik Çalışmaları Etik Kurullarına Başvuru Şekline İlişkin Kılavuz
Klinik Araştırmalarda Arşivleme İlkeleri Kılavuzu
Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu Standart Çalışma Yöntemi Esasları
Pediyatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz
Klinik Araştırma Araştırmacı Toplantısı Başvuru Kılavuzu
Klinik Araştırmalarda Biyolojik Materyal Yönetimi Kılavuzu
Klinik Araştırmalarda Eğitim Programlama Ve Değerlendirme İlkeleri Kılavuzu
Gönüllüler Üzerinde Yapılacak Olan Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik Çalışmaları ve Güvenlilik Çalışmalarına İlişkin Kılavuz
Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna Başvuru Şekline İlişkin Kılavuz
Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kurullarının Standart Çalışma Yöntemi Esasları Kılavuzu
Kozmetik Ürün veya Hammaddeleri Üzerinde Yapılan Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları İle Klinik Araştırmalarında Başvuru Şekline İlişkin Kılavuz
Klinik Araştırmalarda Geliştirme Güvenlilik Güncelleme Raporuna İlişkin Kılavuz
Kozmetik Ürün veya Hammaddeleri Üzerinde Yapılan Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları İle Klinik Araştırmalarında Yapılacak Olan Sigorta Teminatına İlişkin Kılavuz
Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmalarında Arşivleme İlkeleri Kılavuzu

Kaynaklar

1. Rivera SM, Gilman GA. Drug invention and the pharmaceutical industry. In Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed (Eds L Brunton, B Chabner, B Knollman):3-17. New York, McGraw Hill, 2011.

2. Kayaalp SO. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, Genişletilmiş 4'üncü baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2008.
3. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 29/01/1993; Sayı:21480.
4. 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu. Resmi Gazete yayım tarihi: 15/05/1987; Sayı:19461.
5. İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu. (Sağlık Bakanlığınca 29/12/1995 gün ve 51748 sayılı genelgenin eki olarak yayımlanmıştır.)
6. Helsinki Deklarasyonu. 1964: Orijinal Versiyon; 18. Toplantı, Helsinki
7. Helsinki Deklarasyonu. 1975: Birinci revizyon; 29. Toplantı, Tokyo
8. Helsinki Deklarasyonu. 1983: İkinci revizyon; 35. Toplantı, Venedik
9. Helsinki Deklarasyonu. 1989:  c nc  revizyon; 41. Toplantı, Hong Kong
10. Tıbbi Deontoloji Tüzüğü. Resmi Gazete yayım tarihi: 19/02/1960; Sayı: 10436.
11. T.C. Anayasası. Resmi Gazete yayım tarihi: 07/11/1982; Kanun No.:2709.
12. 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname. Resmi Gazete yayım tarihi: 14/12/1983; No:18251.
13. Atkinson AJ, Huang SM, Lertora JLL, Markey SP. Principles of Clinical Pharmacology. 3rd ed. UK, Academic Press Elsevier, 2012.
14. Merkezi Etik Kurul Standart İşleyiş Yöntemi Esasları. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünün 29/12/1995 Gün ve 51748 Sayılı Genelgesi.
16. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoğdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 27/05/1994; Sayı:21942.
17. İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu. (Sağlık Bakanlığınca 29/12/1995 gün ve 51748 sayılı genelgenin eki olarak yayımlanmıştır.)
18. Türk Ceza Kanunu. Resmi Gazete yayım tarihi: 13/03/1926; Sayı:320.
19. Türk Ceza Kanunu. Resmi Gazete yayım tarihi: 12/10/2004; Sayı:25611.
20. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 23/12/2008; Sayı:27089.
21. Türk Medeni Kanunu. Kabul Tarihi: 22.11.2001; Kanun No: 4721.
22. Tıbbi Cihaz Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 09/01/2007; Sayı:26398.
23. V coda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 09/01/2007; Sayı:26398.
24. T.C. Danıştay Onuncu Daire. Esas No: 2009/3991; Tarih:13/11/2009.
25. İnsan hakları ve Biyotıp Sözleşmesi. Resmi Gazete yayım tarihi: 09/12/2003; Sayı:25311.
26. Bakanlıkların Kuruluşu ve Görev Esasları Hakkında 174 Sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile 13.12.1983 Gün ve 174 Sayılı Bakanlıkların Kuruluş ve Görev Esasları Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin Kaldırılması ve Bazı Maddelerinin Değiştirilmesi Hakkında 202 Sayılı Kanun

- Hükümünde Kararnamenin Değiştirilerek Kabulü Hakkında Kanun. Kanun No: 3046;Resmi Gazete yayım tarihi: 09/10/1984;Sayı:18540.
27. Helsinki Deklarasyonu. 1996: Dördüncü revizyon; 48. Toplantı; Somerset West (SA)
 28. Helsinki Deklarasyonu. 2000: Beşinci revizyon; 52. Toplantı; Edinburgh
 29. Helsinki Deklarasyonu. 2002: Birinci aydınlatma; Washington
 30. Helsinki Deklarasyonu. 2004: İkinci aydınlatma, Tokyo
 31. Helsinki Deklarasyonu. 2008: Altıncı revizyon; 59. Toplantı; Seoul
 32. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 11/03/2010;Sayı:27518.
 33. T.C. Danıştay İdari Dava Daireleri Kurulu. Karar: YD itiraz no: 2010/164; Karar tarihi: 15/07/2010.
 34. 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu kanuna eklenen ek madde 10. Kabul tarihi:06/04/2011;Kanun no: 6225.
 35. Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükümünde Kararname. Resmi Gazete yayım tarihi: 02/11/2011; Sayı: 28103.
 36. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi:19/09/2011;Sayı: 28030.
 37. Avrupa Birliği'nin tıbbi cihazlarla ilgili mevzuatının Tıbbi Cihazlar hakkındaki 93/42/EEC sayılı direktifi.
 38. Avrupa Birliği'nin tıbbi cihazlarla ilgili mevzuatının Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar hakkındaki 90/385/EEC sayılı direktifi.
 39. İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu. Ağustos 2011.
 40. İlaçlarla Yapılan Gözlemsel Çalışmalar Kılavuzu. Aralık 2008.
 41. İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla ilgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 27/10/2010;Sayı:27742.
 42. Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 23/10/2003;Sayı:25268.
 43. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 13/04/2013;Sayı:28617.
 44. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 25/06/2014;Sayı:29041.
 45. İlaç Ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 13/09/2015;Sayı:29474.
 46. Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 06/09/2014;Sayı:29111.
 47. Tıbbi Cihaz Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 07/06/2011;Sayı:27957.
 48. Helsinki Deklarasyonu. 2013: Yedinci revizyon; 64. Toplantı, Fortaleza.
 49. Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 07/06/2011;Sayı:27957.

50. Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 20/09/2015;Sayı:29481.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Yusuf Ergün
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş, Turkey
E-mail:yusufergun@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received: 23.03.2017**Kabul tarihi/Accepted:** 17.04.2017