

Klinik Araştırmalar: Türkiye'deki Güncel Mevzuatın Bir Özeti

Clinical Trials: A Summary of the Current Regulations in Turkey

Yusuf ERGÜN

¹ Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

Özet

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 güncel mevzuat özetlenmiş ve günümüzde araştırmacıların dikkate alması gereken temel belgeler vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Klinik araştırmalar; Mevzuat; Yönetmelik; Kılavuz

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 statutes, by-laws and guidelines have been published as well. In the review, the current regulations concerning clinical trials have been summarized and essential regulations that should be considered by the investigators have been emphasized.

Key Words: Clinical trials; Regulation; By-law; Guideline

GİRİŞ

Yirminci yüzyıl ile ivmekazanan ilaç araştırma-geliştirme faaliyetleri sırasında yürütölen temel araştırmalar, deney hayvanlarında yapılan klinik öncesi araştırmalar ve gönüllü insanlarda yürütölen klinik araştırmalar yeni bir ilacın ruhsatlandırılıp pazara sunulabilmesi için vazgeçilmez süreçlerdir. Klinik araştırmaların standartlarını belirlemek, gönüllülerin güvenliğini sağlamak ve kamuoyunun bilimsel ve etik endişelerini gidermek için gelişmiş ölkelerde birçok düzenleyici doküman yazılmıştır. Bu gelişmelere paralel olarak Türkiye'de, biraz gecikmeli de olsa, konuyla ilgili çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. Bu derlemede başta klinik araştırmalar ile ilgili yönetmelikler olmak üzere konuyla ilgili diğerk kanunlar ve dokümanlar pragmatik bir bakış açısıyla özetlenmeye çalışılmıştır

TARİHÇE

Türkiye'de klinik araştırmalar ile alakalı olarak yürürlüğe giren ilk yönetmelik 29.01.1993 tarihinde 21480 sayılı resmi gazetede yayımlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" olmuştur (1). İlk yönetmelikten çok sonra çıkarılan "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" 2008 yılında yayımlanmıştır (2). 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 yönetmelik 2009 yılında Türk Tabipleri Birliğı Merkez Konseyi Başkanlığı tarafından T.C. Danıştay Onuncu Dairesine 2009/3991 esas nolu başvurusu ile mahkemelik olmuştur. Onuncu Dairede görüőülen dava sonucunda Bakanlığın, kanunda açık bir şekilde belirtilmese de, yönetmelik çıkarabileceğı ifade edildikten sonra Y2'nin bazı kritik maddelerinin yürütmesi durdurulmuştur (3). Sonuç olarak mahkemenin bu kararı ile yönetmelik işlevsiz bir duruma gelmiş ve klinik araştırmalar bir süreliğine felç olmuştur. Bakanlık durumu toparlama adına 11.03.2010 tarihinde "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" adı altında yeni bir doküman yayımlamıştır (4). Onuncu Dairenin verdiği bu kısmi iptal kararına hem Bakanlık ve hem de Türk Tabipleri Birliğı 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 yönetmeliğın Anayasanın 13 ve 17'inci maddelerine göre yasa ile düzenlenmesi gerektiğı ve dayanak kısmında belirtilen mevcut yasaların (181 ve 3359 sayılı kanunlar) Bakanlığa bu hakkı vermediğı kanaati ile yönetmeliğın tamamen iptaline karar vermiştir (5).

İletişim: Dr. Yusuf Ergün, KSÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, Kahramanmaraş

DOI: 10.17517/ksutfd.290916

Tel : 0 532 561 04 23

E-Posta : yusufergun@yahoo.com; yusufergun@ksu.edu.tr

Geliş Tarihi : 09.02.2017

Kabul Tarihi : 16.05.2017

Tablo 1

Yıl	Yönetmeliğın adı
1993	İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
2008	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik
2010	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik
2011	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik
2013	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik
2014	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik
2015	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik
Güncel	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

Bu mahkeme kararlarından sonra işaret edilen kanuni boşluğu doldurmak amacıyla sırasıyla iki düzenleme yapılmıştır: i) 3359 sayılı kanuna eklenen ek madde 10 (6), ii) Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname (7). 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununa eklenen 10'uncu madde de temel alınarak 2011 yılında "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" adı altında 4'üncü yönetmelik çıkarılmıştır (8). Ardından Sağlık Bakanlığı 2 yıl sonra "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" adı altında yeni bir yönetmelik çıkarmıştır (9). Bakanlık bu yönetmelikte 2014 yılında bir revizyona gitmiş ve yönetmeliğın adını "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" olarak değiştirmiştir (10). Son olarak yönetmelikte 2015 yılında kısa bir revizyon yapıldıktan sonra güncel hali ortaya çıkmıştır (Bu makalede bundan sonra Yönetmelik olarak ifade edilecektir.) (11). 1993'ten günümüze kadar çıkarılan yönetmelikler ve yapılan revizyonlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

3. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

3.1. Birinci Bölüm

3.1.1. Amaç

Madde 1'de Yönetmeliğın amacı "taraf olunan uluslararası anlaşmalar ile Avrupa Birliğı standartları ve iyi klinik uygulamaları (İKU) çerçevesinde, insanlar üzerinde bilimsel araştırma yapılması ve gönüllülerin haklarının korunmasına dair usul ve esaslar ile Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu ve etik kurulların teşkili, görevleri, çalışma usul ve esaslarını düzenlemek" olarak tanımlanmıştır.

3.1.2. Kapsam

İkinci maddede biyoyararlanım ve bioeşdeğerlik çalışmaları da dâhil olmak üzere ruhsat veya izin alınmış olsa dahi insanlar üzerinde yapılacak olan ilaç, tıbbi ve biyolojik ürünler ile bitkisel ürünlerin klinik araştırmalarının Yönetmelik kapsamında olduğu belirtilmiştir. Öte yandan retrospektif çalışmalar Yönetmeliğın kapsamı dışında tutulmuştur (Tablo II).

Kısaltmalar: TİTCK; Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, KADB; Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı, TCOK; Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluş (Tıbbi cihaz yönetmelikleri (93/42/EEC, 98/79/EEC, 90/385/EEC) kapsamında uygunluk değerlendirme faaliyetinde bulunmak üzere Kurum tarafından ilgili mevzuatta belirlenen esaslar doğrultusunda görevlendirilen ve isimleri Avrupa Birliğı Komisyonuna bildirilen Türkiye'de yerleşik uygunluk değerlendirme kuruluşudur.), SHGM; Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

3.1.3. Dayanak

Mahkemenin 2010 yılında aldığı yönetmelikle ilgili iptal kararından sonra çıkarılan Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun ek-10'uncu maddesi (6) ile Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşların Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 27'inci ve 40'inci maddeleri (7) dayanak olarak kullanılmıştır. Ayrıca Yönetmelik hazırlanırken Avrupa Birliğı'nin ilaçlarla ilgili mevzuatının İKU hakkındaki 2001/20/EC (12) ve 2005/28/EC (13) sayılı direktifleri de dikkate alınmıştır.

Ek-10'uncu maddenin ilk paragrafına göre herhangi bir tedavi yöntemi veya araçlarının veyahut ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç ve terkipleri, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ile tıbbi cihazların bilimsel araştırma amacıyla insanlar üzerinde kullanılabilmesi için, Sağlık Bakanlığından izin alınması gerekmektedir (6). Burada dikkat edilmesi

Tablo II. Yönetmeliğe göre klinik araştırma tipleri.

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
Ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç, tıbbi ve biyolojik ürünler ve bitkisel tıbbi ürünler ile yapılacak klinik araştırmalar (TİTCK-KADB izni)	
Genetik olarak modifiye edilmiş organizma taşıyan ürünler ile hücrenel tedaviler veya gen tedavisi içeren ürünler kullanılarak yürütülecek araştırmalar	
İlaç dışı klinik araştırmalar	
Gözlemsel ilaç alışmaları (Retrospektif alışmalar hariç) (TİTCK-KADB izni)	
İlaların 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* (TİTCK-KADB+TCOK izni)	
Bir veya daha fazla merkezde, tıbbi cihazın güvenlik, etkinlik veya performansını değerlendirmek için gönüllüler üzerinde yürütölen sistematik araştırma veya alışmalar	
Gözlemsel tıbbi cihaz alışmaları* (TİTCK-KADB+TCOK izni)	
Tıbbi Cihaz Yönetmeliklerine uygun olarak üzerine “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 Biyoedeğerlik alışmaları Etik Kurulu	
Biyoyararlanım ve biyoedeğerlik alışmaları (TİTCK-KADB izni)	
Kozmetik Araştırmalar Etik Kurulu**	
Kozmetik ürün/hammadelerinin etkinlik veya güvenilirlik alışmaları (TİTCK izni)	
Kozmetik ürün/hammadelerinin klinik araştırmaları (TİTCK izni)	
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 Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik alışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe göre dâhil edilen araştırmalar.

gereken nokta bakanlıktan izin alınmasını gerektiren koşulun bu ürünlerin ya da yöntemlerin “bilimsel araştırma amacıyla insan üzerinde kullanılması” durumudur. Çok büyük bir kısmı müdahaleli çalışma tasarımı şeklinde yürütölen klinik araştırmalarda gönüllü hastalara yapılan müdahale ya da işlem bilimsel araştırma amacıyla, örneğin yeni bir araştırma ilacının insanlar üzerinde kullanılması şeklinde, yapıldığından Sağlık Bakanlığından izin alınması kaçınılmazdır. Öte yandan “ilaların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, Bakanlığın güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalar” şeklinde tanımlanan gözlemsel ilaç çalışmalarında hastalara ilaç uygulama işleminin bilimsel araştırma amacıyla olmadığı rutin tedavi hizmetleri çerçevesinde yapıldığı aşıkârdır. Bu durumda bu tip çalışmalar için kanunen Sağlık Bakanlığından izin alınması gerekmez de uygulamada bunlar için de izin alınması talep edilmektedir. Bu arpık durum

ek-10’uncu maddede geçen “bilimsel araştırma amacıyla” ibaresi yerine “bilimsel araştırma veya gözlemsel ilaç/tıbbi cihaz çalışmaları kapsamında olduğu gibi rutin tanı ve tedavi amacıyla” ifadesi eklenerek düzeltiler. Ek-10’uncu maddenin devamında a-f maddeleriyle vurgulanan şartlar Yönetmeliğin 5’inci maddesinde araştırmanın genel esasları başlığı altında yerini bulmuştur. Ek-10 metninin devamında, bu araştırmaların üzerinde araştırma yapılacak kimselerin emniyetini sağlamaya ve araştırmanın sağlıklı bir şekilde yürütölebilmesine, takibine ve gereğinde acil müdahale yapılabilmesine elverişli ve araştırmanın vasfına uygun personel, teizat ve laboratuvar imkânlarına sahip olan řu yerlerde yapılabileceğine işaret edilmiştir: i) Üniversite sağlık uygulama ve araştırma merkezleri, ii) üniversitelere bağlı onaylanmış araştırma-geliştirme merkezleri, iii) Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi ve iv) Sağlık Bakanlığı eğitim ve araştırma hastaneleri. Bu ifadenin başlangıç kısmı yönetmeliğin 11’inci maddesinin ilk fıkrasında da ifade edilmekle birlikte Gülhane Askeri

Tablo III. Yönetmeliğe göre klinik araştırma dönemleri.

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 ürününün, 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.

Tıp Akademisi ve askeri eğitim-araştırma hastaneleri de araştırma yapılabilecek yerlere dâhil edilmiştir. Ancak kanunda ismi geçen Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi ise Yönetmelikte yerini bulmamıştır. Yönetmelikler dayanak aldıkları kanunlara aykırı

veya idarî sorumluluğunda olmak kaydıyla, belirtilen nitelikleri haiz diğer sağlık kurum ve kuruluşlarının da (özel hastaneler gibi) dâhil edilebileceği Yönetmelikte ifade edilmiştir. Ayrıca gözlemsel ilaç çalışması kapsamında veri toplama

Tablo IV. Etik Kurulların yapısı.

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	
Biyostatistik 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-Biyoeşdeğerlik 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	
Biyostatistik 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	

yazılamayacağından bu merkezlerde de araştırma, hukuken, yapılabilir. Son olarak bu merkezler ve hastanelerde yapılan klinik araştırmalara, gereğinde bu merkezlerin ve hastanelerin koordinatörlüğünde

işlemi sağlık kurumlarında/kuruluşlarında ve ayrıca gerekli izinlerin alınması koşuluyla saha taraması şeklinde doğrudan çalışmaya katılanlara ulaşılarak ya da ilgili veri tabanları yoluyla yapılabilir (14). Ek-

Tablo V. Etik kurullardaki farmakolog üyenin niteliğinin yıllara göre değişimi

Yönetmelik	Farmakolog üye
1993	1 klinik farmakolog* veya tıp doktoru farmakolog
2008	Farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış, tercihen tıp doktoru, en az bir farmakolog
2011	Farmakoloji alanında doktora yapmış veya uzmanlığını almış tıp doktoru veya eczacı
2013	Farmakoloji alanında doktora yapmış eczacı veya farmakoloji alanında doktora yapmış ya da uzmanlığını almış tıp doktoru
2014	Farmakoloji alanında doktora yapmış veya bu alanda tıpta uzmanlık eğitimi almış kişi
2015	Farmakoloji alanında doktora yapmış veya bu alanda tıpta uzmanlık eğitimi almış kişi

*Klinik farmakolog tıp fakültesi mezunu olmak zorundadır.

10'uncu madde ile Sağlık Bakanlığına etik kurullar ve Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu teşkil etme hakkı verilmiştir. Ayrıca insanlar üzerinde bilimsel araştırma yapılmasına dair usul ve esaslar, Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun ve klinik araştırma alanlarına göre etik kurulların teşkili, görevleri, çalışma usul ve esaslarını detaylandırabilmek açasından Sağlık Bakanlığın yönetmelik çıkarma yetkisi de verilmiştir. Bu kanun maddesi sayesinde klinik araştırmalar kanuni bir zemine oturtulmuştur.

2011 yılında yayımlanan Sağlık Bakanlığın ve Bağlı Kuruluşların Teşkilat ve Görevleri Hakkında

Kanun Hükmünde Kararnamenin 27'inci maddesi uyarınca, Bakanlığın 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 Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumu (TİTCK) kurularak İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (İEGM) yenilenmiş ve Yönetmelikte "kurum" başlığı altındaki yerini almıştır (7). Burada bahsi

Tablo VI. İlaç dışı klinik araştırmalar

Endüstriyel ileri tıbbi ürünlerle yapılan araştırmalar
Endüstriyel ileri tıbbi ürün: İnsan/hayvan doku ve hücrelerinden kaynaklanan, bir kaynaktan birden fazla insanın kullanımını için hazırlanan veya bir kişi için hazırlansa dahi içerisinde onaylanmamış endüstriyel ürün/gen tedavi ürünü içeren ileri tıbbi tedavi ürünü
Endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürünlerle yapılan araştırmalar
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 sel ürünlerle, otolog dokular
İleri tedavi edici tıbbi ürünlerle yapılan araştırmalar*
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
Tedavi amaçlı denemeler
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
Kök hücre nakli araştırmaları**
Organ ve doku nakli araştırmaları**
İlaç dışı standart tedavi uygulamaları
Etkililiği ve güvenilirliği en az bir adet prospektif randomize kontrollü çalışmada gösterilmiş ve Science Citation Index veya Science Citation Index Expanded kapsamındaki bir dergide yayınlanmak suretiyle kabul edilmiş tedavi
Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulama yöntemleri ile yapılan araştırmalar**
Akupunktur, apiterapi, fitoterapi, hipnoz, sülük uygulaması, homeopati, kayropratik, kupa uygulaması, larva uygulaması, mezoterapi, proloterapi, osteopati, ozon uygulaması, refleksoloji, müzikterapi

*Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu iznine tabi; *Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü iznine tabi.

Tablo VII. Yönetmelik kapsamında olmayan araştırma tipleri

Retrospektif araştırmalar
Kök hücre, kan, saç, tüy, tükürük, gaita, idrar, doku, radyolojik görüntü, biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji materyalleri üzerinde yapılacak araştırmalar
Vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar
Hücre ve doku kültürü araştırmaları
Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan araştırmalar
Anket ve benzeri bilgi toplama araçları ile yapılan araştırmalar
Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi çalışmalarını
İnsana doğrudan müdahale gerektirmeden yapılacak benzeri çalışmalar

geçen homeopatik tıbbî ürünler, özel amaçlı diyet gıdalar ve vücut dışı tıbbî tanı cihazları dışındaki tüm ürünlerle yapılan klinik araştırmalar klinik araştırmalar etik kurulunun incelemesi için Yönetmelik kapsamına alınmıştır (Bakınız Tablo II) (11). Ancak Yönetmelikte kapsam kısmında adı geçmeyen tıbbî cihaz klinik araştırmaları ile gözlemsel tıbbî cihaz çalışmaları “Tıbbî Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği” vasıtasıyla klinik araştırmalar etik kurulunun denetimi altına alınmıştır (Bakınız Tablo II) (15). Benzer olarak kozmetik ürün veya hammaddelerinin etkinlik veya güvenilirlik çalışmaları ile kozmetik ürün veya hammaddelerinin klinik araştırmaları “Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” aracılığıyla Kozmetik Araştırmalar Etik Kurulu denetimine bırakılmıştır (Bakınız Tablo II) (16). Kurum, yani TİTCK, görev alanına giren ilaç, tıbbî cihaz ve yukarıda tanımlanan diğer ürünlere ilişkin klinik araştırmalarla ilgili düzenlemeleri yapmak, izin vermek ve denetlemek ile görevli ve sorumlu olduğundan homeopatik tıbbî ürünler ve özel amaçlı diyet gıdalar ile yapılan çalışmaların da kurum iznine tabi olması ve Yönetmeliğin ona göre tazenmesi gerekmektedir.

Ayrıca daha önceki yönetmeliklerde tanımlanan ancak bu Yönetmelikte bulunmayan bazı araştırma tipleri de mevcuttur ve bunlar řu şekilde sıralanabilir: i) İleri tedavi tıbbî ürünleri ile yapılacak klinik araştırmaları, ii) endüstriyel ileri tıbbî ürünlerle ve endüstriyel olmayan ileri tıbbî ürünlerle yapılacak araştırmalar, iii) kök hücre nakli araştırmaları, iv) organ ve doku nakli araştırmaları, v) (yeni) bir cerrahi metot araştırması, vi) cerrahi araştırmalar, vii) biyobenzer ürünler için kıyaslanabilirlik çalışmaları, viii) tedavi amaçlı denemeler, ix) ilaç dışı standart tedavi uygulamaları, x) insani amaçlı ilaca erken erişim programı. Ek-10’uncu maddeye göre herhangi bir

tedavi yöntemi veya araçlarının bilimsel araştırma amacıyla insanlar üzerinde kullanılabilmesi için, Sağlık Bakanlığından izin alınması gerektiğinden, Yönetmelikte tanımlanmasa da, yukarıda sıralanan araştırma tiplerinden önemli bir kısmının etik kurul onayı ve Kurum izni gerektireceği yorumu yapılabilir.

Avrupa Birliği’nin ilaçlarla ilgili mevzuatının İKU hakkındaki 2001/20/EC sayılı direktifine gelince, bu direktif insanlarda kullanılan tıbbî ürünlerle yapılan klinik araştırmaların yürütülmesinde kullanılan İKU açısından üye ülkelerin kanunlarının, düzenlemelerinin ve idari işlemlerinin birbirine yaklaştırılması ile ilgilidir (12). Bu direktifin kapsam başlıklı birinci kısmında bahsi geçen tıbbî ürün (medicinal product) teriminin 65/65/EEC sayılı direktifte tanımlandığına işaret edilmiştir (17). Bu direktif incelendiğinde tıbbî ürünün iki şekilde tanımlandığı görülmektedir: i) İnsanlardaki veya hayvanlardaki hastalıkların önlenmesi veya tedavi edilmesi için sunulan herhangi bir madde veya maddeler kombinasyonu, ii) insanlara veya hayvanlara tıbbî bir tanı koymak veya insanların veya hayvanların fizyolojik bir fonksiyonu iyileştirmek, düzeltmek veya fizyolojik fonksiyonları modifiye etmek maksadıyla herhangi bir madde veya maddeler kombinasyonunun verilmesi (17). Aynı direktifte madde (substance); insan (insan kanı, insan kan ürünleri), hayvan (mikroorganizmalar, tek parça/bütün hayvanlar, organ parçaları, hayvan sekresyonları, toksinler, ekstreler, kan ürünleri, vs.), bitkiler (mikroorganizmalar, bitkiler, bitki parçaları, bitki salgıları, ekstreler, vs.), kimyasallar (elementler, doğal olarak oluşan kimyasal maddeler ve kimyasal değişiklik ya da sentez suretiyle elde edilen kimyasal ürünler) şeklinde tanımlanmıştır (17). Aslında madde ile ilgili bu tanımlama “Beşeri Tıbbî Ürünlerin Ruhsatlandırma Yönetmeliği”nde de benzer şekilde ifadesini bulmuştur (18). Bu belgelerdeki tanımlamalara dayanarak Yönetmeliğin

kapsam kısmında geçen ancak tanımlar kısmında tarifi verilmeyen tıbbi üründen ne anlaşılması gerektiği ortaya konabilir. 2001/20/EC sayılı direktifte, ek olarak, müdahaleli olmayan (non-interventional) araştırmaların kapsam dışında olduğu ifade edilmiştir (12). Halbuki Yönetmelik retrospektif olanlar hariç gözlemsel, yani müdahaleli olmayan, çalışmaları da kapsamı içine almış bulunmaktadır. Bu kısımda, son olarak, biyoyararlanım ve biyoedeğerlik çalışmaları da dahil olmak üzere tüm klinik araştırmaların İKU (good clinical practice) prensiplerine göre yürütülmesinin şart olduğu vurgulanmıştır (12).

bir uzmanlığa sahip bir kişi olması gerekmektedir (12). Ek olarak eğer klinik araştırma bir ekip olarak yürütülüyorsa araştırmacının ekip lideri olduğu ve sorumlu araştırmacı (principal investigator) olarak isimlendirilebileceği ifade edilmektedir (12). Açıkçası Avrupa Birliği’nde doktor olması gereken sorumlu araştırmacının uzmanlık veya doktora eğitimi almış olması gerekmezken ülkemizdeki uygulama ise bu yöndedir.

Her iki belgede de bulunan diğer tanımlar şunlardan ibarettir: Araştırma broşuru (investigator’s brochure), araştırma protokolü (protocol), araştırma ürünü (investigational medicinal

Tablo VIII. 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

3.1.4. Tanımlar

Yönetmelikte madde 4’te geçen tanımlar büyük oranda 2001/20/EC sayılı direktiftekilerle paralellik göstermektedir. Nitekim advers olay (adverse event), advers reaksiyon (adverse reaction) ve ciddi advers olay veya reaksiyon (serious adverse event or reaction) her iki dokümanda da aynı şekilde tanımlanmıştır. Diğer taraftan Yönetmelikte beklenmeyen ciddi advers reaksiyon tanımı ile yetinilirken, direktifte daha kapsayıcı beklenmeyen advers reaksiyon (unexpected adverse reaction) tanımı kendine yer bulmuştur.

Yönetmelikte araştırmacı (sorumlu araştırmacının gözetiminde klinik araştırmada yer alan kişi) ve sorumlu araştırmacı (araştırma konusu ile ilgili dalda uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış olup, araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimi) ayrı ayrı tanımlanırken, direktifte sadece araştırmacı (investigator) başlığı altında bir tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre araştırmacının bir doktor ya da bilimsel geçmişi ve hastanın ihtiyaç duyduğu bakımı yapabilecek deneyime sahip olması nedeniyle üye ülkelerde araştırma için kabul gören

product), bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (informed consent), çok merkezli klinik araştırma (multi-center clinical trial), denetim (inspection), destekleyici (sponsor), etik kurul (ethics committee), gönüllü (subject), gözlemsel ilaç çalışması (non-interventional trial) ve klinik araştırma (clinical trial).

Yönetmelikte “klinik araştırmada test edilen veya referans olarak kullanılan aktif maddenin veya plasebonun farmasötik formu” olarak tarif edilen ve kapsam olarak temelde ilaçları hedefleyen araştırma ürünü direktifte biraz daha detaylandırılmış ve pazarlama izni almış fakat onaylanmış formundan farklı kullanılan ya da oluşturulan (formüle edilmiş veya paketlenmiş) ya da onaylanmamış bir endikasyonda kullanılan ya da onaylanmış formu hakkında daha fazla bilgi edinilmesi için kullanılan ürünler de bu tanıma dahil edilmiştir (12).

Direktifte bilgilendirilmiş rıza Yönetmeliğe kıyasla daha detaylı tarif edilmiş ve gönüllünün rıza vermeyeceği durumlarda kanuni temsilcisinden olur alınabileceği ve gönüllü okur-yazar değilse en az bir tanığın huzurunda sözel bilgilendirme yapılabileceği ifade edilmiştir (12).

Yönetmelikte etik kurul “gönüllülerin

hakları, güvenliği ve esenliğinin korunması amacıyla araştırma ile ilgili diğer konuların yanı sıra gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar hakkında bilimsel ve etik yönden görüş vermek üzere teşkil edilecek ve Kurumca onaylanacak bağımsız kurullar” şeklinde tanımlanmıştır. Direktifte ise bunlara ek olarak bağımsız olması gerektiği ifade edilen ve sağlık çalışanları ile tıp ile ilgisi olmayan üyelerden oluşması gereken bu kurulların araştırmacıların uygunluğunu da sorgulayacağı ve gönüllünün güvenliği açısından kamuoyunun endişelerini gidereceği de ifade edilmiştir (12).

Yönetmelikte “ilaların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, Bakanlığın güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalar” şeklinde tanımlanan gözlemsel ilaç çalışması ile ilgili bazı hususlara direktifte açıklamalar getirilmiştir. Nitekim bu tıp çalışmalarında hastanın belirli bir tedavi stratejisine dahil edilmesi işleminin bir klinik araştırma protokolüne göre yapılmadığı fakat hastanın bu işleme rutin tedavi koşullarında maruz kaldığı ve ilacın hastaya verilmesinin hastanın klinik araştırmaya dahil edilmesi sürecinden açıkça ayrı olduğu belirtilmiştir (12).

Klinik araştırma direktife paralel olarak Yönetmelikte řu şekilde tanımlanmıştır: “Bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak; advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak; emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek; güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütölen alışmalar”. Hem Yönetmelikte hem de direktifte ana odağın, araştırma ürünü tanımı da dikkate alındığında, ilaç olduğu aşıkardır. Halbuki, uygulamada tıbbi cihaz gibi ilaç dışında birçok farklı ürünün de araştırma ürünü olarak kabul edildiği ve bunlarla yapılan çalışmaların da klinik araştırma kapsamına alındığı bilinmektedir (Bakınız Tablo II).

Direktifin tanımlar kısmında bulunmayan fakat Yönetmelikte yer alan belli başlı terimler şöyle sıralanabilir: Bağıl biyoyararlanım, Bakanlık (Sağlık Bakanlığı), biyoeşdeğerlik, biyoyararlanım, ilaç veya beşeri tıbbi ürün, iyi klinik uygulamaları, kısıtlı, Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu, Kurum (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu), mutlak biyoyararlanım, sözleşmeli araştırma kuruluşu (contract research organization), idarî sorumlu,

kanunî temsilci ve koordinatör. 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) Özgürlüğu bağlayıcı ceza (Madde 407: Bir yıl veya daha uzun süreli özgürlüğu 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.) (19).

3.2. İkinci Bölüm

3.2.1. Araştırmanın genel esasları

Madde 5’te gönüllüler üzerinde araştırma yapılabilmesi için gerekli hususlar sıralanmıştır. Öncelikle araştırmanın, insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda deney hayvanı üzerinde yapılmış olması ve insan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların insan üzerinde de yapılmasını zorunlu kılması gerekmektedir. 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 tutulamayacağı gibi araştırmayla varılmak istenen amacın, bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması gerekir. Ayrıca araştırmanın insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması şarttır. Elde edilecek faydaların araştırmadan doğması muhtemel risklerden daha fazla olduğuna etik kurulca kanaat getirilmesi hâlinde etik kurulun onayı ve Kurum izni alındıktan sonra araştırma başlatılabilir. 2001/20/EC sayılı direktifte bunlara benzer ifadeler bulunmakta ve orada etik kurul ile

birlikte adı geçen yetkili otorite (competent authority) Yönetmelikteki TİTCK' e karşılık gelmektedir (12). Yönetmeliğın 5'inci maddesinde, spesifik olarak, gönüllüye ait germ hücrelerinin genetik yapısını bozmaya yönelik hiçbir araştırma yapılamayacağı vurgulanmıştır.

Araştırmaya iştirak etmek üzere gönüllü olmak isteyen kişi veya kanunî temsilcisi, araştırmaya başlanılmadan önce; araştırmanın amacı, metodolojisi, beklenen yararları, öngörülebilir riskleri, zorlukları, kişinin sağığı ve şahsi özellikleri bakımından uygun olmayan yönleri ve araştırmanın yapılacağı, devam ettirileceğı şartlar hakkında ve araştırmadan istediğı anda çekilme hakkına sahip olduğı hususunda yeterince ve anlayabileceğı şekilde araştırma konusuna hâkimiyeti olan araştırma ekibinden bir sorumlu araştırmacı veya hekim ya da diş hekim olan bir araştırmacı tarafından bilgilendirilir. Diğerk taraftan 2001/20/EC sayılı direktifte bu bilgilendirmeyi araştırmacı (Yönetmelikteki sorumlu araştırmacıya tekabül etmektedir.) veya araştırma ekibinde bir kişi yapmakta olup Yönetmelikteki gibi hekim ya da diş hekim olma şartı yoktur (12). Aslında Yönetmelikteki bu düzenleme araştırmacı tanımıyla da çelişen bir durumdur (Tanımlar kısmında bakınız). Gönüllünün tamamen serbest iradesi ile araştırmaya dâhil edileceğine dair herhangi bir menfaat teminine bağılı bulunmayan rızası alınır ve bu durum Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ile belgelenir. Ayrıca gönüllü, gerekçeli veya gerekçesiz olarak, kendi rızasıyla, istediğı zaman araştırmadan ayrılabilir ve bundan dolayı sonraki tıbbi takibi ve tedavisi sırasında mevcut haklarından herhangi bir kayba uğratılamaz. Önemli diğerk bir nokta, gönüllülerin klinik araştırmadan doğabilecek zararlara karşı güvence altına alınması amacıyla faz IV klinik araştırmaları ve gözlemsel ilaç çalışmaları dışındaki klinik araştırmalara katılacak gönüllüler için sigorta yaptırılmasının zorunlu olmasıdır. Bununla ilintili olarak, sigorta teminatı dışında gönüllülere herhangi bir ikna edici teşvikte veya malî teklifte bulunulamaması da dikkate değer bir husustur. Ancak gönüllülerin araştırmaya iştiraki ile ortaya çıkacak masraflar ile sağılıklı gönüllülerin çalışma günü kaybından doğan gelir azalması araştırma bütçesinde belirtilir ve bu bütçeden karşılanır.

3.2.2. Çocukların araştırmaya iştirak etmeleri

Yönetmelikte ocuklar, gebeler, lohusalar ve emziren kadınlar, kısıtlılar ve yoğun bakımdaki

ve bilinci kapalı kişiler için ayrı başlıklar açılmışken 2001/20/EC sayılı direktifte gayri reşit olanlar (minors) ve ehliyeti olmayan erişkinler (incapacitated adults) olmak üzere iki başlık açılmıştır (12). Direktifteki gayri reşit olanlarla kast edilen çocuklardır ve Yönetmelikte madde 6'da direktifle paralel düzenlemeler yapılmıştır. Direktifte bahsi geçen yazılı olur veremeyen ehliyeti olmayan erişkinlere demanslı hastalar ve psikiyatrik hastalar vb. örnek olarak gösterilmiş olup bunun Yönetmelikteki karşılığı kısıtlılar ve yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerdir.

Madde 6'nın 1'inci fıkrasında; araştırma konusunun doğrudan çocukları ilgilendirdiğı veya sadece çocuklarda incelenebilir klinik bir durum olduğı ya da yetişkin kişiler üzerinde yapılmış araştırmalar sonucu elde edilmiş verilerin çocuklarda da geçerliliğinin kanıtlanmasının zorunlu olduğı durumlarda araştırma yapılmasına izin verilebileceğı ifade edilmiştir. ocuk rızasını açıklama yetisine sahip ise kendi rızasının yanı sıra ana ve babasının veya vesayet altında ise vasisinin yazılı olarak oluru alınması gerekmektedir. Ek olarak ocuk kendisine verilen bilgi hakkında değerlendirme yapabilecek ve bu konuda bir kanaate varabilecek kapasitede ise, araştırma ile ilgili gerekli tüm bilgiler çocuğa uygun bir şekilde anlatılır. Etik kurul, araştırmayla ilgili klinik, etik, psikolojik ve sosyal problemler konusunda ocuk sağığı ve hastalıkları uzmanı bir hekim tarafından bilgilendirilir ve protokol bu yönde değerlendirilir. Çocuklarda yapılacak her türlü klinik araştırmada ocuk sağığı ve hastalıkları uzmanı bir hekimin araştırmanın çocuklar üzerinde yapılması hususunda müspet görüşü olmadan etik kurul bu araştırmaya onay veremez. Bu son hüküm 2001/20/EC sayılı direktifte bulunmamaktadır (12). Bu alışmalar için gerekli görülmesi halinde araştırma konusu ile ilgili bilim dalından doktora veya uzmanlığını almış hekim ya da diş hekiminin görüşü alınır ve araştırmaya izin verilip verilemeyeceğı bu görüş sonucunda değerlendirilir.

3.2.3. Gebeler, lohusalar ve emziren kadınların araştırmaya iştirak etmeleri

Araştırma konusunun doğrudan gebe, lohusa veya emziren kadınları ilgilendirmesi ya da sadece gebe, lohusa veya emziren kadınlarda incelenebilir klinik bir durum olması hâlinde araştırma yapılmasına izin verilebilir. Ayrıca araştırma gönüllü ile fetüs veya bebek sağığı açısından öngörülebilir bir risk taşıyor ve araştırmanın gönüllülere doğrudan bir fayda sağlayacağı hususunda genel

Tablo IX. Klinik Araştırmalar ile ilgili kılavuzlar.

Uygunluk Değerlendirme Birimi Başvuru Üst Yazı Örneklere
Klinik Araştırma İlk Başvuru Üst Yazı Örneği
Gözlemsel Çalışma İlk Başvuru Üst Yazı Örneği
Biyoyararlanım/Biyoeğdeğerlik Çalışması İlk Başvuru Üst Yazı Örneği
İzleme ve Değerlendirme Birimi Başvuru Üst Yazı Örneklere
Araştırma Broşürü Değişikliği Üst Yazı Örneği
Biyolojik Materyal Transfer Formu Üst Yazı Örneği
Ciddi Advers Olay Bildirimi Üst Yazı Örneği
Ciddi Beklenmeyen şüpheli Advers Olay (SUSAR) Üst Yazı Örneği
Değişiklik Yapılmasına İlişkin Üst Yazı Örneği
Gönüllü Sayısı Değişikliği Üst Yazı Örneği
Önemli Değişiklik Yapılmasına İlişkin Üst Yazı Örneği
Sigorta Süre Uzatma Üst Yazı Örneği
Sonlanım Bildirim Formu Üst Yazı Örneği
Yıllık Bildirim Formu Üst Yazı Örneği
Yıllık Güvenlilik Bildirimi Üst Yazı Örneği
Geliştirme Güvenlilik Güncelleme Raporu Başvuru Üst Yazı Örneği
Bilgilendirme ve Koordinasyon Birimi Üst Yazı Örneklere
Araştırma Eczacısı Üst Yazı Örneği
Araştırma/Çalışmalarda Personel Görevlendirme Üst Yazı Örneği
Araştırma Ürünü İthalatı Üst Yazı Örneği
Klinik Araştırmalar ve İyi Klinik Uygulamaları Eğitim Programı Üst Yazı Örneği
Klinik Araştırmalar ve İyi Klinik Uygulamaları Eğitim Sonuç Bildirimi Üst yazı örneği
Klinik Araştırma Araştırmacı Toplantısı Üst Yazı Örneği
Kozmetik Klinik Araştırmalar
Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik Çalışmaları, Güvenlilik Çalışmaları veya Klinik Araştırmaları İlk Başvuru Üst Yazı Örneği
Önemli Değişiklik Yapılmasına İlişkin Başvuru Üst Yazı Örneği

tıbbi bir kanaat bulunuyor olması gerekir. Etik kurul, özellikle fetüs veya bebek sağlığı yönünden, araştırmayla ilgili klinik, etik, psikolojik ve sosyal problemler konusunda, araştırma konusu ile ilgili alanda uzmanlığını almış bir hekim tarafından bilgilendirilir ve protokol bu yönde değerlendirilir.

3.2.4. Kısıtlıların araştırmaya iştirak etmeleri

Her ne kadar 2001/20/EC sayılı direktifteki ehliyeti olmayan erişkinler ile tam örtüşme de madde 8'de araştırma konusunun doğrudan kısıtlılık hâlleri kapsamındaki kişileri ilgilendiren ya da sadece kısıtlılarda incelenebilir bir durum olması hâlinde veya kısıtlının hastalığıyla ilgili mevcut tedavi seçeneklerinin tamamen tüketildiği durumlarda, araştırma kısıtlı sağlığı açısından öngörülebilir bir risk taşıyor ve araştırmanın kısıtlılık hâlleri kapsamındaki kişilere doğrudan bir fayda sağlayacağı hususunda genel tıbbi bir kanaat bulunuyorsa araştırma yapılmasına izin

verilebileceği, hükme bağlanmıştır. Rızasını açıklayabilecek yetiye sahip ise kısıtlının rızası ile birlikte vasisinin yazılı olurları alınır. Kısıtlı, kendisine verilen bilgi hakkında değerlendirme yaparak bu konuda kanaate varabilme kapasitesine sahip ise, araştırmaya iştirak etmeyi reddetmesi veya araştırmanın herhangi bir safhasında araştırmadan çekilmek istemesi durumlarında araştırmadan derhal çıkarılır. 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 bilgilendirilir ve protokol bu yönde değerlendirilir. Bu son durumda bahsi geçen psikiyatri uzmanı vurgusu 2001/20/EC sayılı direktifte bulunmamakta olup sadece ilgili hastalıkla ilgili uzmandan görüş alınmaktadır (12).

3.2.5. Yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerin araştırmaya iştirak etmeleri

Tablo X. Klinik Araştırmalar ile ilgili üst yazı örnekleri.

Uygunluk Değerlendirme Birimi Başvuru Üst Yazı Örnekleri
Klinik Araştırma İlk Başvuru Üst Yazı Örneği
Gözlemsel Çalışma İlk Başvuru Üst Yazı Örneği
Biyoyararlanım/Biyoeğdeğerlik Çalışması İlk Başvuru Üst Yazı Örneği
İzleme ve Değerlendirme Birimi Başvuru Üst Yazı Örnekleri
Araştırma Broşürü Değişikliği Üst Yazı Örneği
Biyolojik Materyal Transfer Formu Üst Yazı Örneği
Ciddi Advers Olay Bildirimi Üst Yazı Örneği
Ciddi Beklenmeyen şüpheli Advers Olay (SUSAR) Üst Yazı Örneği
Değişiklik Yapılmasına İlişkin Üst Yazı Örneği
Gönüllü Sayısı Değişikliği Üst Yazı Örneği
Önemli Değişiklik Yapılmasına İlişkin Üst Yazı Örneği
Sigorta Süre Uzatma Üst Yazı Örneği
Sonlanım Bildirim Formu Üst Yazı Örneği
Yıllık Bildirim Formu Üst Yazı Örneği
Yıllık Güvenlilik Bildirimi Üst Yazı Örneği
Geliştirme Güvenlilik Güncelleme Raporu Başvuru Üst Yazı Örneği
Bilgilendirme ve Koordinasyon Birimi Üst Yazı Örnekleri
Araştırma Eczacısı Üst Yazı Örneği
Araştırma/Çalışmalarda Personel Görevlendirme Üst Yazı Örneği
Araştırma Ürünü İthalatı Üst Yazı Örneği
Klinik Araştırmalar ve İyi Klinik Uygulamaları Eğitim Programı Üst Yazı Örneği
Klinik Araştırmalar ve İyi Klinik Uygulamaları Eğitim Sonuç Bildirimi Üst yazı örneği
Klinik Araştırma Araştırmacı Toplantısı Üst Yazı Örneği
Kozmetik Klinik Araştırmalar
Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik Çalışmaları, Güvenlilik Çalışmaları veya Klinik Araştırmaları İlk Başvuru Üst Yazı Örneği
Önemli Değişiklik Yapılmasına İlişkin Başvuru Üst Yazı Örneği

2001/20/EC sayılı direktifteki ehliyeti olmayan erişkinler anlayışıyla paralellik gösteren bu grup için araştırmalar madde 9'da düzenlenmiştir. Araştırma konusunun doğrudan yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişileri ilgilendiren ya da sadece yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerde incelenebilir bir durum olması hâlinde veya yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerin hastalığıyla ilgili mevcut tedavi seçeneklerinin tamamen tüketildiği durumlarda, araştırma yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerin sağlığı açısından öngörülebilir bir risk taşımıyor ve araştırmanın yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilere doğrudan bir fayda sağlayacağı hususunda genel tıbbi bir kanaat bulunuyorsa araştırma yapılmasına izin verilebilir. Yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerin varsa kanunî temsilcileri yoksa yakınları bilgilendirilir ve yazılı olurları alınır. Yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişiler, kendisine verilen bilgi hakkında değerlendirme yaparak bu konuda kanaate varabilme

kapasitesine sahip hale gelirlerse, araştırmaya iştirak etmeyi reddetmeleri veya araştırmanın herhangi bir safhasında araştırmadan çekilmek istemeleri durumlarında araştırmadan derhal çıkarılırlar. Etik kurul, araştırmayla ilgili klinik, etik, psikolojik ve sosyal problemler konusunda, araştırma konusu ile ilgili alanda uzmanlığını almış bir hekim tarafından bilgilendirilir ve protokol bu yönde değerlendirilir. 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 řu şartlarda dâhil edilebilir: i) Önerilen araştırma protokolü veya diğer belgelerin, söz konusu araştırmadaki etik hususları yeterince karşılayıp 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.

3.3. Üçüncü Bölüm

3.3.1. Klinik araştırma dönemleri

Yönetmeliğın 10'uncu maddesinde klinik araştırma dönemleri tanımlanmıştır (Tablo III).

3.3.2. Klinik araştırma yapılacak yerler, standartları ve izin başvurusu

On birinci maddenin ilk fıkrası yukarıda Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun ek-10'uncu maddesi çerçevesinde tartışılmıştır. Buna ek olarak 2'inci fıkrada faz I klinik araştırmaları ve biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik çalışmalarının TİTCK'in onayladığı, acil müdahale yapılabilmesine elverişli imkânlarla ve her biri için ayrı belirlenmiş standartlara sahip, Bakanlık veya üniversitelere bağlı olan sağlık kurum ve kuruluşlar ile araştırma-geliştirme merkezlerinde yapılabileceği ifade edilmiştir.

3.3.3. Araştırma başvurusu ve izni

Madde 12'ye göre klinik araştırmalara izin almak için etik kurul ile Kuruma eş zamanlı başvuru yapılabilir. Bu yaklaşım sakıncalı bir durum olup iki başlılığa neden olabilir. Klinik araştırma yapılabilmesi için sırasıyla etik kuruldan onay ve Kurumdan izin alınması gerekmekte olup ardışık bu iki olay birbirini tamamlar niteliktedir (2001/20/EC sayılı direktifte de bu durum benzer bir şekilde düzenlenerek klinik araştırmaya etik kurulun olumlu görüşü alınmadan ve yetkili otoritenin izni olmadan başlanamayacağı ifade edilmiştir). Aynı anda başvuru yapılabilmesi durumunda Kurumun izin verdiği başvuruya etik kurul onay vermezse ne olacaktır? İlkesel olarak etik kurulun onay vermediği bir çalışmaya Kurum izin veremez. Başka bir ifadeyle Kurumun izin verebilmesinin ön koşulu başvurunun bilimsel ve etik yönden incelendiği bağımsız etik kurul onayıdır.

Çok merkezli klinik araştırmalarda tek etik kurul kararının bulunması yeterlidir. Söz konusu etik kurul kararının koordinatör merkezin bulunduğu yerdeki etik kuruldan alınması, burada etik kurul bulunmuyorsa çalışmaya dahil olan merkezlerden koordinatör merkeze en yakın yerdeki ilgili etik kuruldan karar alınması gerekmektedir. Tek merkezli

klinik araştırmalarda ise araştırmanın yürütüldüğü merkezin bulunduğu yerdeki etik kuruldan karar alınması, etik kurul bulunmadığı takdirde araştırma merkezine en yakın yerdeki ilgili etik kuruldan karar alınması gerekmektedir.

Araştırma başvurusu, gerçek veya tüzel kişilerden oluşacak destekleyici tarafından ya da destekleyicinin görevlendireceği Türkiye'de ikamet eden sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından etik kurula ve Kuruma yapılır.

Yedinci fıkrada geçen ve Kurum izni için belirlenen süreye (30 gün) ilâve olarak otuz günlük bir süre eklenebileceği söylenen genetik olarak modifiye edilmiş organizma taşıyan ürünler ile hücresel tedaviler veya gen tedavisi içeren ürünler kullanılarak yürütülecek araştırmalardan kapsam kısmında ve Yönetmeliğın başka bir yerinde bahsedilmemekte olup bunlar da Yönetmeliğın kapsamındaki araştırma tiplerine sokulmalıdır (Bakınız Tablo II). Bununla bağlantılı olarak 2001/20/EC sayılı direktifte gen terapisi için tıbbi ürünler, ksenojenik hücre terapisi dahil somatik hücre terapisi ve genetik olarak modifiye edilmiş organizma taşıyan tüm tıbbi ürünlerden bahsedilmiştir (12).

3.3.4. Klinik araştırmaların başlatılması ve yürütülmesi

On üçüncü maddenin 2'inci fıkrasına göre araştırmanın yürütülmesi sırasında meydana gelen değişikliklerden bildirim niteliğinde olanlar ile karar ve izin gerektirenler İKU Kılavuzu ile belirlenir. Karar ve izin gerektiren değişikliklerin etik kurul tarafından on beş gün içinde, Kurum tarafından ise etik kurul kararının sunulmasından itibaren otuz gün içinde incelenerek sonuçlandırılması esastır.

Üçüncü fıkrada ise araştırmalar yürütülme şeklinden bahsedilmektedir. Örneğın faz I klinik araştırmalarının ve biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik çalışmalarının iyi klinik uygulamaları konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip uygun bir ekip ve uzmanlığını veya doktorasını yapmış tıp doktoru bir farmakolog tarafından yürütüleceği hükme bağlanmıştır. Araştırma, Kurum tarafından izin verilmesine rağmen başvuru dosyasında belirtilen tarihte başlatılamamış ise başlatılamama sebepleri doksangün içerisinde Kuruma bildirilir. Destekleyici, yazılı sözleşme yapmak ve Kuruma bilgi vermek şartıyla, kendi görevlerinin bir kısmını bilimsel esaslara ve İKU'ya uygun şekilde çalışan sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredebilir. Görevlerin sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredilmesi,

Tablo XI. Klinik Araştırmalar ile ilgili formlar.

Başvuru Formları
Araştırma Toplantısı Başvuru Formu
Araştırma Çalışmalarda Personel Görevlendirme Başvuru Formu
Gözlemsel Çalışmalarda Değişiklik Başvuru Formu
Gözlemsel Çalışmalar Başvuru Formu
Gözlemsel Çalışmalarda Önemli Değişiklik Başvuru Formu
Klinik Araştırma Başvuru Formu
Klinik Araştırmalar ve İyi Klinik Uygulamalar Eğitim Programı Başvuru Formu
Klinik Araştırmalar ve İyi Klinik Uygulamaları Eğitimi Sonuç Bildirimi Başvuru Formu
Klinik Araştırmalarda Değişiklik Başvuru Formu
Klinik Araştırmalarda Arşivlemeye İlişkin Başvuru Formu
Klinik Araştırmalarda Kullanılacak Araştırma Ürünlerinin İthalatı İçin Başvuru Formu
Klinik Araştırmalarda Kullanılan Araştırma Ürünlerinin Depolanmasına İlişkin Başvuru formu
Klinik Araştırmalarda Önemli Değişiklik Başvuru Formu
Sonlanım Bildirimi Başvuru Formu
Yıllık bildirim
Diğer Formlar
Araştırma Bütçe Formu
Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği
Biyolojik Materyal Transfer Formu
Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmaları Özet Raporu
Özgeçmiş Formu
Ciddi Advers Olay Bildirimlerine Ait Özet Tablo Örneği
Kozmetik Klinik Araştırmaları
Gönüllüler Üzerinde Yapılacak Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları İle Klinik Araştırmaları için Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği
Gönüllüler Üzerinde Yapılacak Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları İle Klinik Araştırmaları için Başvuru Formu
Gönüllüler Üzerinde Yapılacak Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmalarında Önemli Değişiklik Yapılmasına İlişkin Başvuru Formu
Kozmetik Klinik Araştırma Sonuç Raporu Formu
Etik Kurul Başvuru Beyanı
Gönüllüler Üzerinde Yapılacak Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları İle Klinik Araştırmaları için Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

destekleyicinin devredilen hususlara dair muhtemel hukukî ve cezaî sorumluluğunu ortadan kaldırmaz. Destekleyici ve sözleşmeli araştırma kuruluşu, sözleşme konusu işlerin ve işlemlerin sonuçlarından birlikte sorumludurlar.

3.3.5. Klinik araştırmaların durdurulması veya sonlandırılması

Kurum, araştırmanın yürütülmesi sırasında araştırmaya izin verilirken mevcut şartlardan birinin ortadan kalktığını tespit ederse klinik araştırmayı derhal durdurur. Bu şartların belirlenen süre içerisinde yerine getirilmemesi veya yerine getirilmesinin mümkün olmadığının anlaşılması ya da bu süre zarfında gönüllü sağlığının tehlikeye

girmesi hâllerinde araştırma doğrudan sonlandırılır. Araştırma başlatıldıktan sonra destekleyici tarafından tamamlanmadan durdurulmuş ise, sebepleri ile birlikte durdurma kararı, çalışmaya alınmış olan gönüllülerin tedavisinin idamesine ilişkin tedbirleri içeren bilgi yazısı da eklenerek on beş gün içerisinde Kuruma ve etik kurula bildirilir. Destekleyici, araştırmanın bitmesinden itibaren doksan gün içerisinde araştırmanın sonlandığını Kuruma ve etik kurula bildirir.

3.4. Dördüncü Bölüm

3.4.1. Destekleyicinin ve sorumlu araştırmacının araştırma ürünü ile ilgili sorumluluğu

On beşinci maddenin ilk fıkrasına göre araştırma ürününün uygun olarak depolanması, dağıtımı ve araştırma merkezine teslimi ile araştırma merkezinde bu koşulların devam ettirilmesi, kullanılmamış ürünlerin araştırma merkezinden toplanarak iadesinin sağlanması veya uygun şekilde imhası ve bütün bu sürece ait kayıtların tutulması destekleyicinin yükümlülüğü altındadır. İkinci fıkrada ise araştırma ürünlerinin teslim alınması, muhafazası, yazılı istek veya araştırma protokolüne uygun dağıtımı, stok kontrolü, artan kısmına yapılacak işlemler ve kayıtlarının tutulması, araştırmanın yapıldığı her bir merkezdeki sorumlu araştırmacının yükümlülüğü altında olduğu ifade edildikten sonra sorumlu araştırmacının bu işlemler için tercihen bir eczacıyı görevlendirebileceği ifade edilmiştir.

3.4.2. Araştırma ürünlerinin imalatı, ithalatı ve etiketlenmesi

Öncelikle araştırma ürünlerinin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak imal edildiği garanti edilir. Daha sonra bunların imali veya ithali için Kurumdan izin alınır. Araştırma ürününün imalatını veya ithalatını yapacak olan destekleyici, řu hususları yerine getirir: i) Kuruma yapılacak başvuruda, imal veya ithal edilecek araştırma ürününe ait her bir serinin en azından iyi imalat uygulamaları standartlarına uygun koşullarda, dosyasında belirtilen ürün spesifikasyonlarına göre imalinin ve kontrolünün yapıldığını belgelemek, ii) araştırma yapmak amacıyla imal veya ithal edilen ürünlerin her serisine ait numuneler ile bunlara ait bilgi ve belgeler en az beş yıl süreyle saklamak, iii) araştırma ürününün dış ambalajında veya dış ambalajı yok ise en dışta bulunan hazır ambalajındaki etiketi İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak ve Türkçe hazırlamak. Vurgulanması gereken önemli bir nokta “Beşerî Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik”in 9’uncu maddesinin 1’inci fıkrasının g bendine göre tanıtım numuneleri klinik araştırmalarda araştırma ürünü olarak kullanılamaz (20). Ayrıca klinik araştırmada araştırma ürünü olarak kullanılan ruhsatlı ürünlerin ülkemizdeki eczanelerden toptan alımı da kanunen yasaktır (14).

3.4.3. Araştırma ürünlerinin geri çekilmesi

Araştırmanın durdurulması hâlinde, sorumlu araştırmacı veya hekim ya da dış hekimi olan bir araştırmacının elinde kalan ürünlerin tamamı,

destekleyici tarafından dağıtım yerlerinden derhal geri çekilir ve durum on beş gün içerisinde belgeleriyle birlikte ve bir rapor hâlinde Kuruma bildirilir ve bu ürünlerle ilgili yapılacak işlemler ve alınacak tedbirler Kuruma bildirilen raporda ayrıntılı olarak belirtilir.

3.5. Beşinci Bölüm

3.5.1. Advers olayların bildirimini

Sorumlu araştırmacı/araştırmacı ciddi advers olayların tamamını, protokolde veya araştırma broşüründe hemen rapore edilmesi gerekli görülmediği belirtilenler hariç, derhal destekleyiciye bildirmek zorundadır. Bu acil raporu, ayrıntılı yazılı bir rapor izler. Ayrıca araştırmaya iştirak eden gönüllülerden birinin ölümü durumunda destekleyiciye, etik kurula ve Kuruma istenilen her türlü ek bilgi sunulmalıdır. Destekleyici kendisine rapor edilen tüm advers olaylara ait kayıtları ayrıntılı olarak tutar. Bu kayıtlar talep edildiği takdirde Kuruma ve etik kurula sunulur.

3.5.2. Ciddi advers reaksiyonların bildirimini

Destekleyici, araştırma sırasında ortaya çıkan ölümle neticelenmiş veya hayatı tehdit edici şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar hakkında, söz konusu bilgilerin kendisine ulaşmasından itibaren yedi günü geçmeyecek şekilde etik kurul ve Kurumu bilgilendirir. Bu vakalar hakkındaki ek bilgileri içeren izleme raporlarını, kendisine ulaşmasından itibaren sekiz gün içerisinde etik kurula ve Kuruma iletir. Diğer şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonların tamamı (hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, doğumsal anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers reaksiyon), etik kurula ve Kuruma destekleyici tarafından, ilk bilginin edinilmesini takiben en geç on beş gün içerisinde bildirilir (21). Destekleyici, ayrıca tüm araştırmacıları ve sorumlu araştırmacıyı bilgilendirir. Destekleyici, araştırma süresince görülen şüpheli ciddi advers reaksiyonların tamamının listesini, gönüllü güvenliği ile ilgili bilgileri de içerecek biçimde, yılda bir kez, Kurumca yayımlanacak ilgili kılavuzlarda yer alan ara rapor formu ile birlikte etik kurula ve Kuruma bildirir.

3.5.3. Diğer bildirimler

Çok merkezli klinik araştırmalarda, ara rapor ve sonuç raporu, araştırmada yer alan merkezlerin

tamamının araştırma ile ilgili sonuçlarını içerecek Şekilde, ilgili kılavuzlar ve Kurumun internet sitesinde yayımlanan formlara göre hazırlanır. Araştırma ile ilgili görevlendirmelerden bildirim niteliğinde olanlar ile karar ve izin gerektirenleri İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ile belirlenir. Bildirimlerin Kuruma düzenli olarak iletilmesinden destekleyici sorumludur.

3.5.4. Araştırma kayıtları, gizlilik ve devri

Araştırma ile ilgili kayıtların tamamı destekleyici ve sorumlu araştırmacı veya araştırmacı tarafından düzenli olarak tutulur ve araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az beş yıl süre ile saklanır. Araştırma ile ilgili bilgi ve belgelerin arşivlenmesi ilgili kılavuz hükümleri gereğince yapılmalıdır. Araştırma ile ilgili belgelerin gizliliğesi esastır. Bu belgeler ancak hukuken yetkili kişilerin veya mercilerin talebi hâlinde yetkili kişilere verilir.

3.5.5. Denetim

Kurum, yurt içinde veya yurt dışında yrtlen araştırmaları, araştırmaların yapıldığı yerleri, destekleyiciyi ve sözleşmeli araştırma kuruluşunu, araştırılan ürünlerin imal edildiğesi yerleri, araştırma ile ilgili analizlerin yapıldığı laboratuvarları, etik kurulları, bu Yönetmelik ve ilgili diğeri mevzuat hükümlerine uygunluğesi yönünden, önceden haber vererek veya haber vermeden denetler. Denetçiler, lisans düzeyinde eğitim almış, iyi klinik uygulamaları konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip tercihen tıp ve eczacılık alanlarında eğitimli kişiler arasından seçilir.

3.5.6. Sorumluluk

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. Bu bedel, gönüllüye veya Sosyal Güvenlik Kurumuna dettirilmez. Ancak, kamu yararı bulunan ve Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından uygun görülen hller saklıdır. Araştırmaya iştirak eden gönüllüden bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun alınmış olması, gönüllünün araştırmadan dolayı uğradığı zararların tazminine ilişkin hakkını ortadan kaldırmaz.

3.5.7. Yasaklar

Bu Yönetmelik kapsamına giren araştırmaların bu Ynetmeliğesi veya ilgili diğeri mevzuatta belirlenen usûl ve esaslara aykırı olarak yapılması yasaktır. nemli diğeri bir nokta endikasyon dışı kullanım izni olarak tedavide kullanılan ilaçlarla klinik araştırma veya gözlemsel çalışma yapılıp yapılamayacağı konusudur. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu'nun yasaklar bölümünde "Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından verilmiş izinler doğrultusunda yapılan tedaviler ve bunlardan elde edilecek sonuçlar, Sağlık Bakanlığı TİTCK dışında bir kurum/kuruluş ve/veya kişi tarafından bilimsel yayın amacıyla (vaka takdimi hariç) ve ilaç ruhsatlandırma çalışmalarına esas veri olarak kullanılamayacağı" Şeklinde düzenlendiğinden bu yönde bir çalışma veya yayın yapılamaz (22).

3.5.8. İdar yaptırımlar

Klinik araştırmalara ilişkin hükümlerin ihlali hâlinde ilgili araştırma; uluslararası çok merkezli klinik araştırmalarda ise araştırmanın Türkiye'de yapılan kısmı Kurum tarafından durdurulabilir veya sonlandırılabilir. Kurum, etik ilkelere uygun çalışmayan veya Kurumun yayınladığı Etik Kurul Standart alışma Yöntemi esaslarını yerine getirmeyen ya da yapılan denetim sonucunda etik kurul çalışmalarının yürütülebilmesi için zaruri olan mekn, sekreteryaya, arşiv ve sair ekipman yönünden eksiklik tespit edilen etik kurulu uyarır. Belirlenen süre içerisinde uyarı sebebinin giderilmemesi hâlinde, Kurum tarafından verilen onay iptal edilir ve etik kurul başkanının yeliğesi iki yıllık bir süre için düşürülür. Bu Yönetmelikte belirtilen hükümlere aykırı davranan ve faaliyette bulunanlar hakkında fiillerinin niteliğesine göre 26/9/2004 tarihli ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu (TCK) ve ilgili diğeri mevzuat hükümleri uygulanır.

2004 yılında yenilenen TCK'de konu "İnsan zerinde Deney" başlığı altında düzenlenmiştir (23). Doksanıncı maddenin ilk fıkrasında insan üzerinde bilimsel bir deney yapan kişinin bir yıldan üç yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılacağı belirtilmiştir (23). Aynı maddenin 2'inci fıkrasında insan üzerinde yapılan bilimsel deneyin ceza sorumluluğesi gerektirmemesi için gereken Őartlar zetle Őu 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 kılması, 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 bulunmaması (23). 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 kılması, 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 bulunması (23). Dördüncü maddede ise “Hasta olan insan üzerinde rıza olmaksızın tedavi amaçlı denemede bulunan kişi, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır” denilmiştir (23). Devamında ise “bilinen tıbbî müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılması üzerine, kişi üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı deneme, ceza sorumluluğunu gerektirmez” ibaresi eklenmiştir (23). 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 olmuştur (23). Tedavi amaçlı deneme 2008 yılında çıkarılan yönetmelikte “26/09/2004 tarihli ve 5237 sayılı TCK’nin 90’ıncı 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 taşımadığu 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 (2). TCK 90’ıncı 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 edilmiştir (23). 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) tasarımıyla yapılan faz I, II ve III çalışmaların bilimsel deney kapsamına gireceği çok aşıkârdır. Aynı şekilde bakanlıkça ruhsatlandırılmış ve rutin tedavi hizmetlerinde kullanılmaya başlanan ilaçlarla yapılacak yeni endikasyon çalışmalarını, daha önce çalışılmamış bir hasta grubu üzerinde yürütülecek uygulama çalışmaları ve öngörülen dozun üstünde, yüksek doz çalışmaları gibi tekrar faz III kapsamına alınarak müdahaleli tasarımıyla yapılacak çalışmalarda gönüllülere yapılan işlemin deney kapsamında düşünülmesi gerekebilir. Faz IV çalışmalara gelince, müdahaleli çalışma tasarımı da olsa gözlemsel olarak da yapılsa gönüllüye ruhsatlı bir ilaç ruhsatlı endikasyonunda verildiğinden yapılan işlemi deney olarak kabul etmek doğru olmaz.

3.6. Altıncı Bölüm

3.6.1. Etik kurulların yapısı

Etik kurullar gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğinin korunması amacıyla araştırma ile ilgili diğer konuların yanı sıra gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar hakkında bilimsel ve etik yönden değerlendirme yapmak amacıyla, üyelerinin çoğunluğu doktora veya tıpta uzmanlık seviyesinde eğitilmiş sağlık meslek mensubu olan, iyi klinik uygulamaları ve klinik araştırmalar hakkında temel eğitim almış üyelerden oluşturulur. Aslında klinik araştırmaları bilimsel ve etik yönden değerlendirip onay verecek bir kuruldaki hukukçu ve sağlık meslek mensubu olmayan kişi dışında kalan üyelerin tamamının hekim olmasının zorunlu tutulması daha yerinde bir uygulama olurdu. Sorumlu araştırmacı bile olması öngörülmemiş olan eczacı, hemşire ve ebe gibi sağlık meslek mensupları ile biyolog, veteriner ve kimyacı gibi hastaya dokunması yetkisi dahi bulunmayan farklı mesleklerden gelen öğretim üyelerinin bir hekimin sunduğu dosya ve gönüllülerin güvenliği ve esenliği hakkında karar vermesi, açıkçası, pek de kabul edilebilecek bir durum değildir.

Etik kurullar üniversitelerde rektörün, Kamu Hastane Birliklerinde genel sekreterin, Gülhane Askeri Tıp Akademisinde dekanın teklifi ve Kurumun onayıyla kurulur ve bu onay tarihi itibarıyla faaliyetlerine başlar. Bu düzenleme açık bir şekilde etik kurulların bağımsızlık ilkesi ile taban tabana zıtlık göstermektedir. Birincisi Yönetmeliğin tanımlar kısmında bile etik kurulların bağımsız kurullar olduğuna vurgu yapılmaktadır. İkincisi üyelerinin bizzat rektörün teklifi ve Kurumun

onayı ile atandığı dolayısıyla bağımlı üyelerden oluşan böyle bir etik kurulun bağımsız olduğu iddia edilemez. Üyelerin bağımsız olabilmesi için adayların serbest seğimlerle belirlenmesi ve oluşan listenin rektörlük aracılığıyla Kuruma nitelik ve nicelik açısından teknik olarak incelemek üzere gönderilmesi daha uygun olur. Nitekim Helsinki Bildirgesi'nin 15'inci maddesi etik kurulların araştırmacı, destekleyici ve diğer unsurlardan bağımsız olması şartına atıfta bulunarak bağımsız kurulların oluşturulması gereğine işaret etmiştir (24). Buradaki diğer unsurlar açık bir şekilde düzenleme otoritesi olan Kurum ve araştırmanın yapılacağı yer ile ilgili (Rektör, Rektör Yardımcısı, Dekan, konu ile ilgili Enstitü Müdürü veya Merkez Müdürü, Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreteri, Başhekim, Hastane Yöneticisi) tüzel ve özel kişilerdir. Bu bağlamda Yönetmelikteki "etik kurullarda klinik araştırma yapılan yerin üst yöneticileri görev alamaz" ibaresi bu ilkeyi desteklemektedir. Rektörün görev almasının yasaklandığı bir kurulun üyelerinin bizzat rektör tarafından teklif edilmesi kabul edilemez.

Yönetmeliđin bu son versiyonunda etik kurullar, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve Biyoyararlanım-Biyoeşdeğerlik alışmaları Etik Kurulu şeklinde teşekkül ettirilmiştir (Tablo IV). Etik kurul üyelerinden en az üçü etik kurul sekreteryasının bulunduğu kurumun dışından belirlenir ve bir etik kurul üyesi birden fazla etik kurulda üye olamaz. Klinik farmakolojinin en önemli uygulama alanlarından biri olan klinik ilaç araştırmaları ile ilgili bir etik kurulun kadrosuna farmakolog olarak atanacak kişinin "farmakoloji alanında doktora yapmış veya bu alanda tıpta uzmanlık eğitimi almış kiři" olarak belirlenmesi ve tıp doktoru farmakolog olma zorunluluğunun kaldırılıp herhangi bir meslek grubuna ait birinin atanabilmesi rasyonel, bilimsel ve etik bir yaklaşım değildir. Klinik farmakoloji tıp fakóltesi mezunu dolayısıyla hekim kökenli ve öncelikle de tıpta uzmanlık eğitimi almış farmakologların alanıdır; eczacı vb. kökenli farmakologların bu alanda yetkileri bulunmamaktadır. Sonuç olarak klinik ilaç araştırmalarında gerek etik kurula üye atanması gerekse sorumlu araştırmacı tayin edilmesi gerekiyorsa bunun řu şekilde düzenlenmesi gerekir: Klinik farmakoloji uzmanı tıp doktoru, yoksa tıbbi farmakoloji uzmanı tıp doktoru. Bilimsel gerçekler böyle iken ne yazık ki yıllar içerisinde sistematik olarak etik kurullardaki farmakolog üyenin niteliğinde, tıp doktorlarının aleyhine olacak şekilde, tahribat yapılmıştır (Tablo V). Batıda klinik

farmakolog olabilmek için tıp fakóltesi 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. Farmakolojinin birçok alt dalı olmakla birlikte kabaca ilağların 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) ilağların tedavi prensiplerinin incelenmesi (25). 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.

3.6.2. Etik kurulların çalışma usul ve esasları

Etik kurulların çalışma usul ve esasları ana hatları ile řu şekilde tayin edilmiştir: i) Klinik araştırma başvurularını bilimsel ve etik yönden değerlendirme ve karar verme hususlarında bağımsız olmak, ii) etik kurul üyelerinin kendilerine ulaşan her türlü bilgi için gizlilik ilkesine uymak zorunda olmaları, iii) incelenen araştırmayla ilişkisi bulunan veya araştırmada görevi olan etik kurul üyesinin bu araştırmanın etik kuruldaki tartışmalarına ve oylamasına katılamaması ve etik kurul kararını imzalayamaması, iv) etik kurul üyelerinin üye tam sayısının üçte iki çoğunluğu ile toplanması ve üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar vermesi, v) etik kurulların çalışma yöntemlerinin Kurum tarafından belirlenmesi.

3.6.3. Etik kurulların görev ve yetkileri

Etik kurullar, araştırma başvurusu hakkında görüş oluştururken asgari olarak řu noktalara dikkat ederler: i) Araştırmadan beklenen yarar, zarar ve risklerin analizini yapmak, ii) araştırmanın bilimsel verilere ve yeni bir hipoteze dayanıp dayanmadığını kontrol etmek, iii) insan üzerinde ilk defa yapılacak araştırmalarda, araştırmanın öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli

sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması zaruretini gözetmek, iv) insan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından araştırmanın insan üzerinde yapılabilecek olgunluğa erişip erişmediği ve bunun insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılmayı hususunu değerlendirmek, v) araştırma protokolünü değerlendirmek, vi) araştırma broşürünün içeriğini değerlendirilmek ve usulüne uygun düzenlenip düzenlenmediğini kontrol etmek, vii) araştırma ile ilgili olarak verilen yazılı bilgileri, gönüllü olurlarının alınması amacıyla izlenen yöntemi, kısıtlılar, çocuklar, gebeler, lohusalar ve emziren kadınlar, yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişiler üzerinde yapılacak araştırmalara ait gerekçenin yeterliliğini denetlemek, viii) araştırma sebebiyle ortaya çıkması muhtemel kalıcı sağlık problemleri de dâhil olmak üzere yaralanma veya ölüm hallerinde, sorumlu araştırmacı veya araştırmacı ya da destekleyicinin sorumluluğuna göz atmak, ix) araştırmaya bağlanabilecek bir yaralanma veya ölüm durumunda tazminat verilmesini sağlamak, x) gönüllülerin araştırmaya alınmasına ilişkin düzenlemeleri değerlendirmek ve xi) araştırmada görev alan araştırma ekibinin araştırmanın niteliğine göre uygunluğuna karar vermek.

Etik kurul kendisine yapılan başvurulardan onay alanları, gerektiğinde araştırma sırasında ve yerinde izleyebilir. Etik kurulun inceleme süreci içerisinde ek bilgi ve açıklamalara ihtiyaç duyulması hâlinde, gerekli olan tüm istekler tek bir seferde başvuru sahibine iletilir. İstenilen bilgi ve belgeler etik kurula sunuluncaya kadar inceleme süreci durdurulur.

Bu kısımda “e” bendinde bahsi geçen “genetik olarak modifiye edilmiş organizma taşıyan ürünler ile hücresel tedaviler veya gen tedavisi içeren ürünler kullanılarak yürütülecek araştırmalar” ve “ilaç dışı klinik araştırmalar” Yönetmeliğin kapsam kısmında ya da tanımlar bölümünde belirtilmemiştir. Geçmiş yönetmeliklere bakıldığında bu iki tip araştırma hakkında ipuçları bulunmaktadır. İlk olarak 2008 yılında ıkarılan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik’te ilaç dışı klinik araştırmalardan bahsedilmiş ve endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürün ile ileri tedavi edici tıbbi ürün bu bağlamda tarif edilmiştir (2). Daha sonra bu yönetmelikte 2010 yılında bir değişiklik yapılarak ilaç dışı klinik araştırmalar tanımlanmıştır (4). Ancak her iki yönetmelik mahkemece iptal edildiğinden yürürlükten kaldırılmıştır. Ancak daha sonra ne 2011

yılında ne de 2013 yılında çıkarılan yönetmeliklerde ilaç dışı klinik araştırmalar kavramı kullanılmamıştır (8, 9). 2014 ve 2015 revizyonu da dahil olmak üzere en son çıkarılan 2013 yönetmeliğinde de, yukarıda işaret edildiği üzere, durum bu şekilde devam etmektedir. Bu nedenle geçmiş yönetmeliklerden hareketle dolaylı olarak ilaç dışı klinik araştırmaların, Yönetmelikte “e” bendinde ismi geçtiği için, bir sınıflaması yapılması gerekmektedir (Bakınız Tablo VI). Yeni bir cerrahi metot araştırması ise hiçbir yönetmelikte ilaç dışı klinik araştırmalar içerisinde değerlendirilmemiş, 2008, 2010 ve 2011 yönetmeliklerinde ayrıca sınıflandırılarak etik kurul onayı ve Kurum iznine tabi kılınmıştır (2, 4, 8). Öte yandan güncel olan Yönetmelikte ise yeni bir cerrahi metot araştırması bahsi geçmemekle birlikte, Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu’nun ek-10’uncu maddesindeki “herhangi bir tedavi yöntemi veya araçlarının veyahut ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç ve terkipleri, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ile tıbbi cihazların bilimsel araştırma amacıyla insanlar üzerinde kullanılabilmesi için, Sağlık Bakanlığından izin alınması gerekmektedir” ifadesi dikkate alındığında bu tip çalışmaların da etik kurul onayı ve Kurum izni gerektireceği anlaşılacaktır (6).

Yönetmelikte bahsi geçmeyen ancak Kurumun resmi internet sitesinde “sıkça sorulan sorular” başlığı altında düzenlenen geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları ile yapılan araştırmalarda etik kurul onayından sonra Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nden izin alınması gerekmektedir (26). Bu konuyla ilgili ıkarılan “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği”ne göre sertifikalı tabip/diş tabibi “geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları ile ilgili olarak Bakanlıkça tescil edilmiş sertifikaya sahip tabip” tanımına karşılık geldiğinden bu uygulamaları ancak bu kişiler yapabilir (26). Dolayısıyla da bu tip klinik araştırmalarda sorumlu araştırmacı sertifikalı tabip/diş tabibi olmak zorunda olup uygulama alanında temel eğitimi bulunan sağlık meslek mensupları merkez ve ünitelerde sertifikalı tabiplere uygulamada yardımcı olabildiklerinden araştırmacı olarak atanabilirler (26). Bu yönetmeliğin ekleri incelendiğinde bu kapsamdaki uygulamaların çeşitlerinin tanımlandığı ve kimler tarafından yapılabileceklerinin aydınlatıldığı görülecektir (26). Benzer olarak insana doğrudan müdahale gerektirmeden yapılacak çalışmaların kapsamı ve bu çalışmaların yapılabilmesi için nereden onay alınması gerektiği de tanımlanmıştır. Buna göre Sağlık Bakanlığı ve bağlı kuruluşlarından

izin alması zorunlu olan araştırmalar dışındaki, araştırmaya dâhil olan gönüllünün hastalığı için aldığı tedaviyi değiştirmemek veya etkilememek, araştırmaya dâhil olan gönüllüler sağlıklı bireyler ise yeni bir tedavi vermemek veya uygulama yapmamak kaydı ile tanımlamaya yönelik olarak yapılan Yönetmelik kapsamında olmayan ve Kurum denetiminde olmayan bağımsız etik kurulların denetleyeceği çalışma tipleri de mevcuttur (Tablo VII). Bu tip çalışmalar üniversitelerde senato kararı, kamu hastaneleri kurumlarında genel sekreterliğin onayı ile kurulan etik kurullarca veya Kurumca onaylı klinik araştırmalar etik kurulu ya da konusuna göre kozmetik klinik araştırmalar etik kurulunca değerlendirilir (14).

3.7. Yedinci Bölüm

3.7.1. Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun yapısı

Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu, Sağlık Bakanlığı Müsteşarı veya uygun göreceği bir Müsteşar Yardımcısının başkanlığında tıbbın cerrahi, dâhili ve temel bilimlerinden Kurumca seçilen uzmanlığını almış veya doktorasını yapmış üçer kişi, birer klinik psikolog ve ilahiyatçı ile Kurum 1. Hukuk Müşaviri veya görevlendireceği bir hukuk müşavirinden oluşur.

3.7.2. Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun görevleri, çalışma usûl ve esasları

Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu aşağıdaki görevleri yerine getirir: i) Klinik araştırmalarla ilgili olarak etik kurullarca tereddüt edilen ve sadece Kuruma yazılı olarak görüş almak üzere iletilen hususlarda bilimsel ve teknik yönden görüş bildirmek, ii) gönüllüler ve araştırmanın taraflarınca klinik araştırmalarla ilgili tereddüt edilen ve sadece Kuruma yazılı olarak görüş almak üzere iletilen hususlarda görüş bildirmek, iii) klinik araştırmalar politikalarına esas olmak üzere Bakanlığa görüş bildirmek.

3.7.3. Gözlemsel ilaç çalışmaları

Gözlemsel ilaç çalışmaları etik kurul onayı ve Kurumun izni olmadan yapılamaz. Bu tür çalışmalar ile ilgili esaslar Kurum tarafından yayınlanacak kılavuzla belirlenir.

3.7.4. Eğitim

Kurum, iyi klinik uygulamaları ve klinik

araştırmaları konularında eğitim almış nitelikli sorumlu araştırmacı veya araştırmacı, sağlık personeli ve bu alanda çalışan diğer kişilerin yetiştirilmesi amacıyla kurslar veya seminerler düzenleyebilir ya da Kurum tarafından yayınlanacak kılavuz gereğince düzenlemek isteyen kurum ya da kuruluşlara düzenleme onayı verir.

4. Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği

Genel olarak Yönetmeliğin tıbbi cihaza adapte edilmiş şekli olan ve 2014 yılında yayımlanan bu yönetmeliğin madde 2'deki kapsam kısmı incelendiğinde gözlemsel tıbbi cihaz çalışmaları ile tüm tıbbi cihaz klinik araştırmalarının dâhil olduğu görölmektedir (Tablo II) (27). 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 Yönetmeliğinin ekinde yer alan Ek VIII'e uygun olarak hazırlanan beyanın Kuruma sunulmasının zorunlu olduğu" ifade edilmiştir. Madde 5/1/1'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.

5. Tıbbi Cihaz Yönetmeliği

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

“Tıbbi Cihaz Yönetmeliği” dikkate alınması gereken bir başka belgedir (28). 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 řu şekilde 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 ya da yaralanma veya sakatlığın tanısı, izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya mağduriyetin giderilmesi ya da anatomik veya fizyolojik bir işlevin araştırılması, değiştirilmesi veya yerine başka bir şey konulması veyahut 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, teçhizat, yazılım, aksesuar veya diğer malzemeler”. 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 vücudundan 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 (Conformité Européenne) 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.

6. 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 vücudunun 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 vücuduna ya da doğal bir vücut girişine veya boşluğına yerleştirilen ve yerleştirildiği yerde kalması gereken aktif tıbbi cihazlar” şeklinde tanımlanmıştır (29). Klinik araştırmalarla ilgili hükümler de Tıbbi Cihaz Yönetmeliği ile büyük oranda benzerlikler göstermektedir.

7. 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 usul ve esaslar ile Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kurullarının teşkili, görevleri, çalışma usul ve esaslarını düzenlemek amacıyla 2015 yılında TITCK tarafından bu yönetmelik çıkarılmıştır (30). Tanımlar kısmında kozmetik hammadde ve kozmetik ürün sırasıyla řu 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 karışım. 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 diğer 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 TITCK tarafından Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kurulu teşkil edilir (Tablo VIII). Bu araştırmaların başvuruları, gerçek veya tüzel kişilerden oluşacak destekleyici, destekleyicinin görevlendireceği sözleşmeli araştırma kuruluğu veya sorumlu araştırmacı tarafından Kuruma, yani TITCK’ 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.

8. Sonuçlar

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 TITCK’in internet sitesinde birçok yardımcı kılavuzun olduğu görülmektedir. Bu kılavuzlar da dikkate alındığında

klirik araştırmalar mevzuatının ciddi bir hacme ulaştığı ve konuyla ilgilenen tarafların okuma yükünün her geçen gün arttığı tespiti yapılabilir. Başta İyi Klinik Uygulamaları kılavuzu olmak üzere konuyla yakından ilişkili kılavuzlar başlık halinde Tablo IX'da özetlenmiştir. Bunların yanında TİTCK internet sitesinde onlarca başvuru formu da bulunmaktadır ki etik kurul yeleri, destekleyici ve araştırmacıların bunlara hakim olması da önem arz etmektedir (Tablo X). 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.

KAYNAKLAR

1. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 29/01/1993; Sayı: 21480.
2. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 23/12/2008; Sayı: 27089.
3. T.C. Danıştay Onuncu Daire. Esas No: 2009/3991; Tarih: 13/11/2009.
4. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 11/03/2010; Sayı: 27518.
5. T.C. Danıştay İdari Dava Daireleri Kurulu. Karar: YD itiraz no: 2010/164; Karar tarihi: 15/07/2010.
6. 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu kanuna eklenen ek madde 10. Kabul tarihi: 06/04/2011; Kanun no: 6225.
7. Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname. Resmi Gazete yayım tarihi: 02/11/2011; Sayı: 28103.
8. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 19/09/2011; Sayı: 28030.
9. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 13/04/2013; Sayı: 28617.
10. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 25/06/2014; Sayı: 29041.
11. İlaç Ve Biyolojik rnlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 13/09/2015; Sayı: 29474.
12. Avrupa Birliği'nin İyi Klinik Uygulamaları hakkındaki 2001/20/EC sayılı direktifi
13. Avrupa Birliği'nin İyi Klinik Uygulamaları hakkındaki 2005/28/EC sayılı direktifi
14. [http://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilaç/KlinikAraştırmalar/KlinikAraştırmalarSSS.pdf](http://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilaç/KlinikAraştırmalar/KlinikAraştırmalarSSS.pdf)
15. Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 06/09/2014; Sayı: 29111.
16. Kozmetik rn veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik alışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 20/09/2015; Sayı: 29481.
17. Avrupa Birliği'nin Sahipli Tıbbi rnler hakkındaki 65/65/EEC sayılı direktifi.
18. Beşeri Tıbbi rnlerin Ruhsatlandırma Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 19.01.2005; Sayı: 25705.
19. Türk Medeni Kanunu. Kabul Tarihi: 22.11.2001; Kanun No: 4721.
20. Beşerî Tıbbi rnlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 03.07.2015; Sayı: 29405.
21. İlaların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 15.04.2014; Sayı: 28973.
22. <http://www.titck.gov.tr/Mevzuat/MevzuatGetir?id=2637>
23. Türk Ceza Kanunu. Resmi Gazete yayım tarihi: 12/10/2004; Sayı: 25611.
24. Helsinki Deklarasyonu. 2013: Yedinci revizyon; 64. Toplantı, Fortaleza.
25. Principles of Clinical Pharmacology. Atkinson AJ, Huang S-M, Lertora JJJ, Markey SP. Third edition, 2012. Academic Press, Elsevier, UK.

- 26.** Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 27/10/2014; Sayı: 29158.
- 27.** Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 06/09/2014; Sayı: 29111.
- 28.** Tıbbi Cihaz Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 07/07/2011; Sayı: 27957.
- 29.** Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği. Resmi Gazete yayım tarihi: 07/06/2011; Sayı: 27957.
- 30.** Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayım tarihi: 20/09/2015; Sayı: 29481.