AVRUPA'DA KLİNİK ARAŞTIRMA YAPMAK
Yeni Avrupa Kılavuzu'nun Etkileri

Jean-François DREYFUS
Uluslararası Bağımsız Klinik Araştırmalar Danışmanı
(Sanofi-Synthelabo ve birçok ilaç şirketine hizmet vermektedir).

Çeviren: Murat KİRTİŞ
Omega-CRO

Bu makale, "Klinik Araştırmalar Hakkında Yeni Avrupa Kılavuzu *(European Guideline on Clinical Trials)*" ile ilgili bir dizi yazının ilki niteliğindedir. Buradaki amacımız sadece 1 Mayıs 2004'te Avrupa Topluluğu'nda yürürlüğe girmesi beklenen düzenlemelerle ilgili yorumda bulunmak değil, aynı zamanda bu gibi metinlere neden ihtiyaç duyulduğunu açıklamak ve bunların nasıl yürütüleceğine dair detaylı bilgi vermektir.

Avrupa Birliği'ne dahil ülkelerde günümüzde yaklaşık 350 milyon kişi yaşamaktadır ve 2004'te yeni ülkelerin katılmasıyla bu sayı muhtemelen 400 milyona ulaşacaktır. Bu nedenle, en azından potansiyel olarak, dünyadaki en geniş ilaç pazarını temsil etmektedir ve bütün Avrupa Birliği ülkelerinde uygulanan, tescil ruhsatı veren bir tescil komisyonunun oluşturulması, ürünlerin nasıl geliştirileceği konusunda CPMP'nin en azından FDA kadar önemli hale gelmeyi amaçladığını göstermektedir. Her ne kadar gelecek güzel gözükse de, günümüzde durum pek de iç açıcı değildir. Esasen, her ülke klinik araştırmalar konusunda öyle veya böyle kendi kurallarını oluşturmuştur ve ortak bir yöntem belirlemenin zamanının geldiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, uluslararası danışman konumunda olmamız, Avrupa'da çokuluslu bir çalışma yapmak istenildiğinde karşılaştığımız güçlükler bize deneyim kazandırmaktadır.

Bu nedenle, ülkeler arasında, genellikle beklenmeyen bazı farklılık örnekleri vererek başlamak istiyorum. Sistemini eleştirerek belirli bir ülkeyi ön plana çıkarmaktan çok genel hususlarla ilgilendiğimizden, her ülkeyi bir harf ile gösterdim ve bu bölümde birkaç defa bahsi geçen ülke varsa, o ülkeyi temsil eden harfi iki veya daha çok kez kullandım. Konuyu tartıştığım uzmanlar bana çeşitli örneklerden söz ettiler, ancak, ben doğrudan

içinde bulunduğum olayları ele almayı tercih ettim. Ancak, bazı detaylar ülkeyi ele verebileceğinden, durumu anlatırken anlamını değiştirmemeye özen göstererek, ufak değişiklikler yaptım. Bu yaklaşımın bazı sakıncaları olabilir; örneğin, en azından son zamanlarda, Avusturya, Yunanistan, İtalya, Portekiz, ve İspanya'da çalışmadığımdan, bu ülkelerde işlerin nasıl yürüdüğüne dair pek bir şey söyleyemeyeceğim. Ancak, bu ülkelerde deneyimimin olmaması 10-20 yıl önce pek çoğunda karşılaştığım zorlukları ve ilaç geliştirme aşamaları ile ilgili tatsız tecrübelerin çabuk unutulmadığını doğrular niteliktedir. Öte yandan, vereceğim örneklerin bazıları henüz Avrupa Birliği (AB) üyesi olmamış (en azından 1 Mayıs 2004'e kadar) Polonya, Slovakya ve Çek Cumhuriyeti gibi ülkelerde yaşanmış olduğunu da belirtmeliyim.

– "Yetkililerimiz tüm dünyaya açıkladıkları 2 aylık gecikmeye cevap bulamadıklarından, itibar kaybetmemek için bir sürü soru soracaktır. Fakat, şirketimiz ilacınızı kaçak olarak ülkeye sokup çalışmaya başlayabilir. Biz bunu daha önce bir Amerikan şirketi için de yaptık. İthal izin belgesini aldığınız zaman her şey normale dönecektir. Gümrük memurlarımız buna göz yumar.

– "Peki ilacın ülkede olmaması gereken süre içinde ciddi bir advers olay meydana gelirse ne olacak?"

– "Burası Amerika değil. Bizim insanımız mahkemeye gitmez. Onlara bir miktar para verip, durumu sigortaya bildirmeden önce biraz daha beklemelerini söyleriz. Aslına bakarsanız, sizin adınıza yerel bir şirketle anlaşma yapmalıyız. Onlar da buna göz yumacaktır."

Tanrı'ya şükür yukarıda anlattığım benim karşılaştığım bu tipte tek olay ve kabul etmeliyiz ki bunları söyleyen kişi tamamen haksız da değil. Şöyle ki: zaman içinde yetkililerden üç talep geldi; biri sigorta poliçesinin resmi çevirisi, diğeri BSE güvenlik sertifikası ve üçüncüsü de uygulanan prosedürlerin BSE riski derecesinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacağına dair ürünün son üreticisinden sertifika. Şişelemeye geçmeden önce ürüne sadece laktoz eklediğinden, hiçbir anlamı olmamasına rağmen eklenen laktozun BSE riski taşımadığını gösteren bir sertifika verilmesini talep ettik. Fakat daha sonra, tedarikçi firmanın sistem denetlemesi yapması bir kaç hafta alacağından vazgeçtik ve projeyi iptal ettik.

Bazı yönetimlerin sorun çıkarmasının önüne geçmek amacıyla Belçika, Fransa, Almanya ve Hollanda gibi kimi ülkeler, yetkilerini bir Etik Kurul'a devrettiler. Bu kurul bir projeyi onayladığı takdirde durum sağlık otoritelerine bildirilir ve onlar da ithal lisansımızı çıkarırlar. Yine de böylesi bir basitleştirme her zaman olması gerektiği gibi tatminkar sonuçlanmaz.

- A ülkesinde, ilaç AB dışında

bile üretilmiş olsa ithal yetki belgesi veriliyor. "Nasıl olur? Bu bir Avrupa düzenlemesi!" "Evet haklısınız, ama ürününüz ülkemizde yeniden üretileceğinden, sadece aynı kurallara tabi olmayan içerikleri ithal ediyoruz".

- B ülkesinde, doğru kurallara göre hareket edip etmediklerinin belirlenmesi için etik kurullar her 3 yılda bir denetimden geçiyor. Son yapılan denetim, bir etik kurulun 3 yılda toplam 83 protokol incelemiş olması dışında oldukça tatmin ediciydi. Bir etik kurulun varlığının resmiyet kazanması için yılda en az 25 protokol incelemesi yapmış olması gerekir. Aslında söz konusu sayıya ulaşılamadığı için bu kurulun bir diğer kurul ile birleştirilmesi gerekirdi. Çünkü konuştuğum bir araştırıcı, bu etik kurula yapılan protokol inceleme başvurularının %90'ının kendi çalıştığı kurumdan geldiğini belirtmişti. Şimdi, bu kurumun memnuniyetsiz olması ya da en azından işlerinin yavaşlaması durumunda başka bir etik kurula yöneleceklerini, ve böyle bir durumda kurulun dağılacağını bilen bu Etik Kurul'un gerçekten bağımsız olduğunu düşünebilir miyiz? Yerel Etik Kurul Başkanı sıfatını taşımak küçük bir kasabada yaşayan bir hekim için ne derece önemlidir? Ayrıca, ilişkiler tek yönlü de değildir. Etik Kurul incelemelerini hızlandırmak için kullanılan formata uyum gereklidir. Dolayısıyla o kuruma bağlı medikal yazarlar tarafından hazırlanmış protokollerin incelenmesi daha güvenilir olacaktır ve tabii ki bu hizmet de ücretsiz değildir.
- C ülkesinde, inceleme için kurula gelen bir protokol tek bir şartla onay almıştı ve bu şart, en sık karşılaşılan advers olay için daha iyi bir derecelendirme sistemi oluşturulmasıydı. Bu saptama için kurul başkanına bir cevap verilirse yeni bir toplantı yapmaya gerek kalmayacak ve protokol onay alacaktı. Neyse ki NCI ve NIH'in hazırladığı derecelendirme sistemi zaten mevcuttu. Cevap yazılı olarak kurul başkanına 24 saat içinde, bir Cuma günü öğleden sonra iletildi. Ne yazık ki başkanın hafta sonu biraz boş zamanı vardı. Bazı hesaplamalar yaptı ve doz hesaplamalarının 10 misli hatalı olduğuna kanaat getirdi. Bu ülkede kimse böyle bir "tavsiyeyi" görmezden gelemezdi! Bay Başkan'a etik kurulun bir dahaki toplantısına kadar, Başkanın görüşüne karşı bir görüş ileri sürebilmek için ağırlığı olan eksternal bir konsiltan tarafından, saygın kaynaklardan derlenen yeterli verilerin sunulması iki hafta alacaktı.
- D ülkesinde teorik olarak tüm sorumluluk etik kurulda olmasına rağmen Sağlık Yöneticileri, ithal izin belgesi ile ilgili geçmişte sahip oldukları yetkileri korumaya çalışmaktaydı. Tüm diğer Avrupa ülkelerinde bir ürünün analitik özellikleri bilirkişi tarafından üretici firmanın

belgeleri incelendikten sonra sertifikalandırılmaktayken, burada kılavuzların maddelerine takılıp kalmışlardı ve analitik işlerin tercihen yerel ve güvenilir bir firma tarafından yapılması gibi bir gereklilik vardı.

- E ülkesinde ise sadece ürünün BSE riski taşımadığı garanti ediliyorsa ithal izin belgesi veriliyor. Bundan, yapılan tüm çalışmalar toplu halde risksiz kabul edilerek hepsi için tek bir viral güvenlik belgesinin geçerli olacağını anlayabilirsiniz. Fakat durum öyle değil ve her yeni çalışma için yeni bir belge alınması gerekiyor. Bu da, yetkililerin her yeni çalışma protokolüne tam anlamıyla bir inceleme yaparak izin vermesine imkan tanıyor.
- E ülkesinde bir Etik Kurul'un olumsuz kararları sponsor ile görüşebilmek için bazı şartlar, en azından yukarıda belirtilenler oluşuncaya kadar, sponsora kararın olumsuz olabileceği izlenimini verebilmek için, oylama sonuçlarının gizli kalması kararı alabileceğini biliyor muydunuz?
- F ve G ülkelerinde her protokolün yerel Etik Kurul tarafından onaylanması gerekirken, H ülkesinde, çalışma nerede yapılacaksa yapılsın, sadece tek bir Etik Kurul bulunduğu ve bunun yarı resmi bir kuruluş olduğundan haberiniz var mıydı? Gerçi bu tekelci durumun bazı dezavantajları tabii ki vardır, ama birden fazla Etik Kurul'un konsültasyonu da bir takım tutarsızlıklara (bir etik kurul protokolü onaylarken bir diğerinin reddedetmesi gibi) hatta yasal bir takım çelişkilere (bir etik kurulun; "değiştirilmesi imkansız ve kritik" dediği bölümde bir diğer etik kurulun değişiklik yapılmasını istemesi gibi) yol açabilmektedir. Bir ülkede, bu gibi sorunları ortadan kaldırmak adına, başvuru yapılacak ilk kurula bir takım öncelikler tanınmıştır: Başvurulan yeni kurullar kararlarına dayanak olarak ilk başvurulan etik kurulun kararlarını referans göstermek durumundadır. Bu tür sorunlarla başa çıkmanın bir diğer yolu da temyiz mahkemesine benzer bir üst kurul oluşturmak suretiyle, yanlış temellere dayanan kararları değiştirmek ve birbiriyle çeliştiği iddia edilen kararları da uyumlu hale getirmektir.
- I ülkesinde toplam olarak birkaç düzine etik kurul bulunmakta, her bölge için bunlardan sadece 2-3'ü yetkiliyken ülke genelinde yetkili tek bir kurul bulunmaktadır ve kararları nihaidir.
- Sağlık yetkililerinden izin alma süresi farklılık göstermektedir. Teorik olarak bu süre 30 gün ila 2 ay arasındadır. Bazı etik kurullar takvim günlerini, bazıları ise iş günlerini esas aldıklarından, kimi zaman 5 haftalık süre 30 günlük süreden daha kısa olabilmektedir.
- J ülkesinde olduğu gibi, yetkililerin protokolün yerel dile

çevrilmesini istediği durumlarda ya da başvuru belgelerinin özel bazı bilgiler içermesi ve özel bir formatta hazırlanmış olması gerekliliği halinde bu gecikme bir dereceye kadar saklanabilmektedir. Yetkililerden gelecek bazı sorular olması durumunda nominal süre süresiz olarak uzayabilir; bu durum esasında saati durdurur. Bazı ülkelerde yetkililerin soru sorabilme sayısına belli bir limit (çoğu zaman bu sayı 1'dir) getirilmiştir; yanıt verme süresi belirlenmiş (örn. 28 gün içinde) veya belirlenmemiş olabilir. İlk örnekte, sağlık yöneticileri soru yöneltmeden önce son dakikaya kadar bekleme eğilimindedir ve böylece belirlenen onay sürecinde bir ay kadar ek bir süre sağlanmış olur. Sorulan soruların sayısı ve belirsizliği (soruyu sorana, taleplerinin karşılanıp karşılanmadığına karar verirken, kaybettiği zamanı telafi etme şansı verir) genel olarak yetkililerin bu çalışmanın ülkelerinde yapılmasını isteyip istemediklerinin iyi bir göstergesidir. Her ne kadar bazen tek bir basit soru dahi birkaç günlük gecikmeye yol açabilir ve birkaç gün kaybedilmesi bazı başvuru sahiplerinin başvurularını geri çekmelerine neden olabilirse de, soruların sayısı da aynı zamanda yetkililerin iyi niyetinin bir ölçüsü olabilir.

- Burada hemen belirtmeliyim ki, ithal izni alma ve gümrük işlemleri ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Bazı ülkelerde araştırıcının bizzat hazır bulunması gerekirken, bazılarında onu temsil eden biri de kabul edilmekte, bazı ülkelerde ise bu işler için gerekli lisansa sahip firmalarla anlaşmalı olmak şartı aranmaktadır.

Genel olarak dışarıdan bakan bir gözlemci için, bazı Sağlık Otoriteleri, ülkelerinde klinik araştırmaları aktif kılmak için bir klinik araştırma yapabilmeyi kolaylaştırmaya gayret ederken, diğer bazıları sağlığı koruma sorumlulukları gereği, bazan bir ilaç araştırması yapma sürecini tümüyle bloke etme isteğinde gibi görünmektedir.

YENİ KILAVUZ

Yeni Avrupa Kılavuzu, lokal düzenlemelerin Uluslararası Uyum Komitesi (*International Conference on Harmonization*; ICH) tarafından belirlenen İyi Klinik Uygulamalar (İKU) ilkelerine uygun olarak hazırlanıp hazırlanmadığının tespit edilmesi amacıyla Avrupa Parlamentosu'nda oylandı. İKU, klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, veri toplanması ve sonuç raporlarının hazırlanması sırasında uyulması gereken bir dizi etik ilke ve bilimsel gerekliliker olarak kabul edilmektedir. Bunların uygulanması, araştırmaya katılacak insanların haklarının, güvenliklerinin ve sağlıklarının koruma altına alındığının ve sonuçların güvenilir olduğunun garantisi hükmündedir. Lisans alacak ilaçların mutlaka klinik araştırmadan geçmesini yasalaştıran 1965; klinik

araştırma protokollerinde ve kayıt dosyalarında uyulması gereken standartları, klinik araştırmalar ve bunlarda kullanılacak ilaçlar için iyi klinik uygulamaları tanımlayan 1975 ve kişisel verilerin nasıl muhafaza edileceğini açıklayan 1995 kılavuzunun ardından gelen bu yeni versiyon, olağan gelişim sürecinin bir parçasıdır.

Bu yeni kılavuz müdahalesiz *(non-interventional)* olanlar hariç, tüm klinik araştırmalarda (biyoeşdeğerlik çalışmaları da dahil) uygulanmaktadır. Bazı durumlarda müdahaleli ve müdahalesiz çalışmalar arasındaki fark çok az olduğundan aşağıda verilen 15 terimle birlikte Kılavuzda şu terimler de tanımlanmıştır: klinik araştırma (deneme), çokmerkezli klinik araştırma, deneysel ilaç, sponsor, araştırıcı, araştırıcı broşürü, protokol, katılımcı, bilgilendirilmiş olur, etik kurul, denetim (yoklama), advers olay, ciddi advers olay ve beklenmeyen advers olay. Bununla beraber, kaynak belgelerin tanımlanması gibi diğer bazı zor konular Kılavuz'da yer almamaktadır.

Yetişkinler, çocuklar ve yazılı olur veremeyecek durumda olan yetişkinler üzerinde klinik araştırma yapmayla ilgili genel etik kuralların Kılavuz'un hemen başında yer alması tesadüfi değildir. Son iki grup için uyulması gereken kurallar aşağıdaki gibidir:

- Ancak başka hasta gruplarında benzer sonuçlar elde edilemeyecekse yapılabilir.
- Hasta yararı toplum yararından önce gelmelidir.
- Beklenen faydalar beklenen risklerden daha önemli olmalı ve çalışma esnasında doğabilecek rahatsızlıklar (özellikle ağrı) en aza indirilmelidir.
- Olur alınması sırasında özel bazı prosedürler uygulanmalıdır:
  - Mümkünse hasta bilgilendirilmeli ve rızası alınmalıdır.
  - Etik kurullar tarafından özel bir kontrol mekanizması kurulmalıdır (örneğin çocuklara yönelik bir araştırmada etik kurulda çocuk psikolojisi uzmanı da bulunmalıdır).

Etik Kurullar'ın Artan Rolü

Birçok sorumluluğu üzerinde bulunduran etik kurulların artan rolüne ilk kez bu kılavuzda değinilmiştir. Verilen tüm görevleri yerine getirebilmek için etik kurulun (Sağlık Yöneticileri tarafından denetlenen yarı resmi organlar haline geldikleri için) daha profesyonel çalışmak, teknik ve insan kaynaklarını artırmak (kendilerine başvuruda bulunmuş olanlardan çok daha fazla sayıda gönüllü bulmak) zorunda kalacağı çok açıktır.

Yine de Etik Kurullar'ın temel sorumluluğu, bir araştırma başlamadan önce, özellikle aşağıdaki hususları gözönünde bulundurarak araştırma ilgili fikir beyan etmektir:

- Çalışmanın ve tasarımının uygunluğu,
- Risk/yarar oranı değerlendirmesinin doğruluğu,

- Araştırma sonuçlarının gerekçelendirilmiş olması durumu,
- Protokol kalitesi ve uygunluğu,
- Araştırıcı ve ekibinin uzmanlığı (çalışmanın tüm katılımcılarından özgeçmiş almanın gerekçesi),
- Araştırıcı broşürü,
- Araştırma merkezinin uygunluğu (çalışma başlamadan önce merkez ziyaretinin yapılmış olmasının gerekçesi),
- Bilgi verilmesi ve bilgilendirilmiş olur alınmasıyla ilgili prosedürler,
- Çalışmaya bağlı ölüm ya da sakatlık olması gibi durumlarda hastalara tazminat ödenmesi,
- Sponsor ve araştırıcı sigortaları,
- Hasta ve araştırıcılara vaad edilen ödül (para ya da diğer) ve kurum ve sponsor arasındaki sözleşme (Fransa'da bu denetim, Kılavuz'da yer aldığı şekilde büyük olasılıkla Hekimler Kurulu'na verilecek),
- Hasta alım süreci.

Etik Kurul kendisine yapılan başvuruyu en fazla 60 gün içerisinde cevaplandırmalı ve sponsora/araştırıcıya ve sağlık yöneticilerine tavsiyede bulunmalıdır. Bu süre içerisinde etik kurul sadece bir kereliğine mahsus açıklama talebinde bulunabilir. Bu durumda, söz konusu açıklama yapılana kadar geçen süre 60 günlük süreye eklenir. Ayrıca, etik kurulun dışarıdan fikir alış verişinde bulunmasını gerektirebilecek gen tedavisi, genetik olarak modifiye edilmiş organizmalar veya hücre tedavisi ile ilgili araştırmalar için bazı özel prosedürler bulunmaktadır.

Çokmerkezli araştırmalarda her ülke için tek bir etik kurula başvurulmalı ve onun görüşü tüm ülke için geçerli olmalıdır.

Çalışmaya Başlama İzninin Alınması veya Protokol Revizyonu

Serbest rekabet, Avrupa Komisyonu'nun sürekli meşgul olduğu bir konu olduğundan, yerel firmaların klinik araştırma yapmalarını kolaylaştırmak için, üye ülkelerin klinik araştırmalara başlanması ile ilgili prosedürleri arasındaki farkları ve kimi ülkelerde bulunan bazı gizli engelleri en aza indirgemek amacıyla özel bir süreç belirlenmiştir. Sponsor, araştırma başlamadan önce sağlık yetkililerine ilaç üretimi ile ilgili verileri, farmakolojik ve toksikolojik bilgileri, klinik özellikleri ve protokolü kapsayan bir takım standard belgeler sunmak zorundadır. Yetkililerin itirazları düzeltilebilecek nitelikteyse, sponsor bir kereye mahsus olmak üzere başvurusunu gözden geçirerek tekrarlama hakkına sahiptir. Bu yapılamazsa başvuru reddedilir ve klinik araştırma başlayamaz. Yukarıda belirtilen prosedürlerle ilgili azami süre 60 gündür ve çalışmaya başlamak için yazılı resmi karar gerekli değildir. Yazılı resmi onay alınması gerekli olan insan kaynaklı biyolojik tedavi, gen tedavisi, hücre tedavisi ve genetik olarak modifiye edilmiş organizmalar kullanılarak yapılan tedaviler için daha uzun

gecikmeler söz konusudur.

İlk başvuru kontrolden geçmişse bu prosedür atlanabilir, fakat protokolle ilgili önemli değişiklikler denetlenmelidir ve Sağlık Yetkilileri ve Etik Kurul bundan haberdar edilmelidir. Etik Kurullar en fazla 35 gün içerisinde karara varmalıdır. Kararın olumlu olması ve sağlık yöneticilerinden de herhangi bir itiraz gelmemesi durumunda protokol değişiklikleri uygulanır. İtiraz varsa, ya önerilen düzeltmede değişikliğe gidilir veya geri çekilir. Gerekli durumlarda hastaların güvenliği açısından gerekli acil önlemler alınır ve durum en kısa zamanda Etik Kurul ve Sağlık Yetkilileri'ne bildirilir.

Sağlık Yetkilileri'nin Sonuçlardan Haberdar Edilmesinin Hızlandırılması

Belirtilen prosedürlerin bazıları Avrupa Sağlık Otoritesi'nin ilaç lisansı verme görevini rahatça yerine getirmesine yöneliktir. Lisans başvurusu sırasında, ürünün gerektirdiği niteliklerle uyumlu olmayan bazı sonuçların gizlenmesi her zaman için Komisyon'un en rahatsız olduğu konulardan biri olmuştur. Bu soruna karşı alınan iki önlem vardır: sponsor, çalışmaların normal sonlanması halinde 90 gün, zamanından önce gerçekleşen sonlandırmaları ise 15 gün içerisinde Avrupa Komisyonu ve Etik Kurul'a bildirmek zorundadır. Klinik araştırmalarla ilgili bir Avrupa veri tabanı oluşturulmuştur. İlk başvuru ve değişiklik başvurularından, etik kurul görüşlerinden, çalışma sonu notlarından, yoklama raporlarından ve advers olay kayıtlarından alıntılar içeren ve Avrupa Birliği dahilindeki Sağlık Otoriteleri'nin istedikleri zaman ulaşabildiği bu veri tabanı, Birlik dışından olanlara kapalıdır.

İlaçlar

İlaçlarla ilgili olarak üç ana ilkeye uyulmalıdır:

- Klinik araştırmalarda kullanılacak olan ilaçlar için üretim veya ithal izni gerekliliği,
- İlaçların, AB içinde üretilmişse İyi Üretim Uygulamaları'na (*Good Manufacturing Practices - GMP*), AB dışında üretilmişse benzeri bir standarda uygun olarak üretildiğini onaylayacak sürekli olarak görevlendirilmiş yetkili bir kişinin gerekliliği,
- Çalışma ilacının hastalara ücretsiz olarak temin edilmesi.

Klinik araştırmanın durumuyla ilişkili belli bazı hususlara özen gösterilebilmesi için İyi Üretim Uygulamaları'na ilaveten özel bazı uygulamalara da gidilmelidir. Bunlar arasında, ürün analizi ve formülasyonu, dokümanlarının düzenli olarak güncellenmesi, eski dokümanların en az 2 sene süresince saklanması, araştırmada kullanılacak ilaçların her hasta için ayrı paket olarak hazırlanması, ve araştırma merkezinin anlaşılabileceği şekilde ve eğer araştırma çift körse hangi ilacın kullanıldığının kodlandığı bir etiketleme sistemi, paketlerin üzerinde "Klinik Araştırma İlacı" ya da "Çocuklardan Uzak Tutunuz" gibi özel bazı açıklamalar yazılması ve

envanter tutma gerekliliği, eğitimli bir monitör (CRA) tarafından çalışma sırasında son kullanma tarihinin değiştirilebilme olasılığı *(overlabelling)*, ve istisnai durumlarda ilacın bir merkezden diğer merkeze doğrudan nakledilmesi olasılığı sayılabilir.

Advers Olaylar

Sözlükte **"istenmeyen olaylar"** (örneğin doğrudan araştırma ilacına bağlı olmayanlar da dahil olmak üzere, araştırmaya katılanlarda meydana gelen olaylar) ve uygulanan doz ne olursa olsun araştırma ilacıyla ilişkili olan **"istenmeyen etkiler"** olarak iki farklı kavram verilmiştir.

"Ciddi advers olay" ve "ciddi advers etki" için klasik tanım şu şekildedir: ölüme, hayatı tehdit eden durumlara, hastanede yatmaya veya bu sürenin uzamasına, kalıcı ya da şiddetli sakatlığa, doğuştan şekil bozukluklarına neden olma veya yol açma.

Öte yandan Kılavuz, şiddeti ya da sıklığı ilaçla ilgili verilerle paralel olmayan "beklenmeyen (istenmeyen) ters etki" üzerinde önemle durmaktadır.

Ciddi advers olaylar, protokol veya araştırıcı broşüründe farklı bir açıklama yoksa araştırıcı tarafından hiç vakit kaybedilmeden sponsora bildirilmelidir. "Beklenmeyen Ciddi Advers Olay (BCAO)" ifadesi araştırıcı ve sponsorun yapması gerekenlerin belli olması amacıyla kullanılmaktadır. Basitçe anlatmak gerekirse, hastanın hayatı tehlikedeyse sponsor Beklenmeyen Ciddi Advers Olay'ı en geç 7 gün içerisinde Sağlık Yöneticileri'ne ve Etik Kurul'a bildirmek zorundayken, diğer tip "Beklenmeyen Ciddi Advers Olay"lar için bu süre 15 gündür. Bildirilen "Beklenmeyen Ciddi Advers Olay", Avrupa veritabanına eklenir.

Sponsor tüm hastalar için BCAO kaydı tutmak, meydana gelen BCAO'ları bütün araştırıcılara duyurmak ve yılda en az bir kere sağlık otoritelerine tüm advers olaylarla ilgili özet rapor sunmak zorundadır.

BAZI KISA YORUMLAR

Yeni kılavuz, Avrupa Birliği'ne bağlı çeşitli devletlerde yapılan klinik araştırmaların yürütülme şeklindeki farklılıklara bir son vermeyi amaçlamaktadır. Böylece Düzenleyici Otoriteler, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ile yapılan görüşmelerde daha güçlü olacaklardır.

Bu amaca nasıl ulaşılacağı sponsor bakış açısı ile halen çok net değildir.

Hazırlanan ilk uygulama metinleri yine esnekliğin bir miktar yitirileceğine ve değişikliklerin yerine getirilmesi için gereken yatırımların küçük organizasyonların klinik araştırma yapmasının imkansız hale getireceğine inanmamıza yol açmıştır.

Son olarak, yeni kılavuzun, tüm gereklerin yerine getirilmesi halinde de, araştırıcının ve sponsorun cezai ve sivil sorumluluklarının kaldırılmadığını vurguladığını yinelemek istiyorum.