



Araştırıcı Gözüyle Klinik Araştırmalar Yönetmeliği

Prof. Dr. Ahmet Demirkazık
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

“İlaç Araştırmaları Yönetmeliği”nin Ocak 1993'te yayınlanmasından tam 3 yıl sonra -üzerimizde “aman bir sonraki yıla kalmamasın” izlenimi bırakan- “İyi Klinik Uygulamalar” (İKU) Kılavuzu 29 Aralık 1995'te Resmi Gazete'de yayınlanmıştı. “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik”te -adında ve içeriğinde defalarca değişimler yapılarak- yıllarca bekleyişten sonra (sanki yine bir sonraki yıla kalması istenmemiş gibi) nihayet 23 Aralık 2008'de yayınlanmıştır.

“Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği”nden (AİFD), Tıp Fakültelerinin ilgili bilim dallarından defalarca görüşler alınan ve “Merkez Etik Kurul Üyeleri ve Bakanlık Bürokratlarının” üzerinde bir kaç kez çalıştığı bu Yönetmeliğin “Nisan 2001 Avrupa Birliği Direktifi” (4 April 2001 European Parliament Directive)” doğrultusunda hazırlandığı bilinmektedir.

Yönetmeliğin birinci bölümünde **Amaç, Kapsam, Dayanak** ve **Tanımlar** verilmektedir. Bu yönetmelikte öncekine göre değiştirilen esas unsur, birinci maddesinde açıklandığı gibi insanlar üzerinde gerçekleştirilecek her türlü klinik araştırmayı kapsamaması olmuştur (*Bu Yönetmeliğin amacı; Avrupa Birliği standartları ve İyi Klinik Uygulamaları çerçevesinde gönüllü insanlar üzerinde gerçekleştirilecek her türlü klinik araştırmanın tasarımı, yürütülmesi, kayıtlarının tutulması, rapor edilmesi, geçerliliği ve diğer hususlarda bilimsel ve etik standartların sağlanması ve gönüllülerin bu Yönetmelik kapsamındaki haklarının korunmasına dair usul ve esasları düzenlemektir*). Önceki (Ocak 1993) yönetmelik sadece ilaç araştırmalarını düzenlemekteydi. Bu yönetmelik (Aralık 2008) ise “insan üzerinde yapılacak tüm klinik araştırmaları” kapsamaktadır. “Ocak 1993 yönetmeliği” sadece ilaç araştırmalarını düzenlediği için, ilaç dışında insan üzerinde yapılacak tüm klinik araştırmalara karar verme yetkisi “Yerel Etik Kurul”lardaydı. Bu konu araştırmacılar tarafından -hatta bazı yerel etik kurul üyeleri tarafından da- pek bilinmediği için hangi araştırmaların “Bakanlığa gönderilerek izin alınacağı” konusu araştırmacıların kafalarını karıştırmaktaydı. “Aralık 2008 Yönetmeliği” ile, ilaç dışı bazı araştırmalar için Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden izin alma zorunluluğu ortaya çıkmıştır. Yönetmelikte adı geçen tanımların açıklamalarına (bunların bazıları 1995'te yayınlanan İKU

Kılavuzu'nda da vardır) **Tanımlar** bölümünde yer verilmiştir. Tanımlar arasında “ticari olmayan klinik araştırmalar” dikkati çekmektedir. Daha önce İKU Kılavuzu'nda da olmayan bu tanım “Avrupa Birliği Direktifi” ile uyumlu olarak verilmiştir ve “araştırmacının başlatacağı” bazı araştırmaların yapılabilmesine olanak sağlayacağı için ümit verici görünmektedir. Daha sonra Bakanlık tarafından hazırlanacak bir kılavuz ile bu uygulamanın ayrıntılarının verileceği bilinmektedir.

Bu yönetmelikle birlikte ortaya çıkan diğer yeni tanımları endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürün, ileri tedavi edici tıbbi ürün, ilaç dışı standart tedavi, tedavi amaçlı deneme şeklinde sıralayabiliriz. Bu tanımların açıklamalarına aşağıda yer verilmiştir. Burada adı geçen ürün veya kullanılacak yöntemlerle yapılacak araştırmalar için de araştırmacının Bakanlıktan izin alması gerekeceği tahmin edilebilir. Endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürün ve ileri tedavi edici tıbbi ürün ile yapılacak çalışmalarda araştırmacının Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne başvurması gerektiği anlaşılmaktadır. Fakat, ilaç dışı standart tedavi ile tedavi amaçlı deneme de, ilaç dışı ve gen/hücrel tedavi dışı bir yaklaşım olacağı için, yine Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden onay gerektirecek gibi görünmektedir.

Endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürün: Bir hastanede ve uzman hekimin sorumluluğunda uygulanabilen, reçeteye veya hastaya özel sipariş ile hazırlanan, üretiminde endüstriyel bir bileşen bulunmayan, sadece o ülke içerisinde kullanılacak olan, özel kalite standartlarına göre hazırlanmış canlı hücrel ürünlerle, otolog dokularını,

İleri tedavi edici tıbbi ürün: Endüstriyel olarak üretilmiş gen tedavi tıbbi ürünleri, kök/somatik hücre tedavi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerini,

İlaç dışı standart tedavi: Etkililiği ve güvenliliği 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 tedaviyi,

Tedavi amaçlı deneme: 26/9/2004 tarihli ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanununun 90. Maddesinin dördüncü fıkrası kapsamında tanımlanmış bilinen tıbbi müdahale yöntemleri ile tedavisi mümkün olmayan hastalarda veya bu tedavi yöntemlerinin

yüksek riskli olduğu durumlarda; bilimsel araştırma sonuçlarının henüz kesin bir nitelik taşımadığı durumlarda dahi hastalığın tedavisi konusunda elde edilmiş somut bazı faydalarından yola çıkılarak, hastanın veya yasal temsilcisinin rızası alınmak suretiyle, uzman hekim tarafından, hastanede yapılan ve bilimsel kurallara uygun olan tedaviyi, ifade eder.

Yine burada tanımları verilen gözlemsel çalışma ve insani amaçlı ilaca erken erişim programının ise ayrı kılavuzlarla düzenlendiği görölmektedir.

İkinci bölümde **Araştırmaya İştirak Edecek Gönüllülerin Korunması, Araştırma İçin Olur Alınması ve Sorumluluktan** bahsedilmektedir. “Avrupa Birliği Direktifi” doğrultusunda hazırlanmış olan bu bölüm, gönüllülerin korunmasıyla ilgili ve 1995 İKU kılavuzunda da ayrıntılı verilen bilgileri içermekte olup, araştırmacıların üzerinde olumlu ya da olumsuz denebilecek bir etkisi yoktur.

Üçüncü bölümde **Etik Kurulların yapısı ile görev ve yetkileri** anlatılmaktadır. Etik Kurulun, ilaç klinik araştırmaları hakkındaki görüşünü İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne, kök hücre nakli, doku nakli, genetik araştırmalar ve yeni bir tıbbi cihazın denenmesi ile ilgili araştırmalara ait görüşünü Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne bildireceği, bunların dışında kalan araştırmalar hakkındaki görüşlerini yalnız başvuru sahibine bildireceği ve bu araştırmaların başlatılabilmesi için Etik Kurul onayının yeterli olduğu belirtilmektedir. Ancak, halen ülkemizde zorunlu olan “uzmanlık tezlerinin yapılabilmesinde” sorunlar ortaya çıkacak gibi görünmektedir. Çünkü, uzmanlık tezlerinin önemli bir kısmı, bir hastalık ya da klinik durumda hastadan sadece bir kaç ml. kan alınarak yapılabilen translasyonel çalışma (*translational research*) denebilecek gruptandır. Bir araştırma görevlisinin, kendi uzmanlık tezi için yapacağı bilimsel çalışmalara harcayacağı zaman kadar, etik kuruldan izin almak için zaman ve çaba harcaması gerekecek gibi görünmektedir. Tanımlar kısmında verilen endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürün, ilaç dışı standart tedavi, ileri tedavi edici tıbbi ürünle yapılacak araştırmalar



için Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden onay gerekeceği tahmin edilebilir. “Tedavi amaçlı deneme”nin ise bir bilimsel araştırma mı “Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi”nin 11. Maddesinde belirtilen mükerrer durumları mı içerdiği konusu çok açık görünmemekte, prospektif mi retrospektif mi değerlendirileceği çok iyi anlaşılammaktadır. “Tedavi amaçlı deneme”lerin de içeriğine göre Bakanlık onayı gerektireceği tahmin edilebilir.

Araştırmacıları Etik Kurulun kompozisyonundan daha çok, “aynı kurumdan beş üyeden fazla bulunmaması ve Etik Kurul sekreteryasının Etik Kurulun bulunduğu ilin sağlık müdürlüğü veya Bakanlığın uygun göreceği sağlık kurum ve kuruluşunda teşekkül ettirilebileceği” konusu endişelendirmiştir. Her ne kadar Bakanlık bu durumun gerekçesini “Etik Kurulların bağımsız çalışması için gerekli görüldüğü” belirtmişse de, kurulların belirleyicisi Bakanlık olacaktır. Araştırmacılar da, Bakanlığın bu düzenlemesinin “pek de bağımsız bir yaklaşım taşımadığı” kaygısına kapılmışlardır. Daha önceki yıllarda ülkemizde 80'den fazla Yerel Etik Kurul bulunmakta idi, bu kurullarda görev alan bazı üyeler yeterli nitelikte değildi. Bu nedenle, yeni düzenleme yapılırken potansiyel Etik Kurul adaylarının standart bir kurs alma zorunluluğu getirilmesi olumludur. Ancak, Etik Kurul kompozisyonu ve sekreteryası konusunda -asıl araştırma merkezleri olan üniversitelerin söz sahibi olamayıp- bilimsel araştırmayla pek ilgisi olmayan İl Sağlık Müdürlüğü'nün işe karışması araştırmacıları şaşırtmıştır. Bu yeni düzenlemeye göre çalışılırken, farklı kurumlardaki “raportör olacak” Etik Kurul üyelerine dosyaların önceden ulaştırılabilmesinde de ciddi sorunlar yaşanacaktır. Özellikle büyük şehirlerde Etik Kurulların toplantılarının çoğunluk sağlamada sıkıntıları olabileceği için düzenli toplantı yapabilmeleri zor olacak ve araştırmaların onaylanma süreçleri de uzayabilecek gibi görünmektedir.

Etik Kurulun Görev ve Yetkileri arasında “faz IV çalışmalar sigorta kapsamı dışındadır” denilmesi

“araştırmacının başlatacağı faz IV araştırmaların” yapılmasını kolaylaştıracaktır. Fakat son maddesinde “Etik Kurullar Bakanlık talimatlarını derhal yerine getirmekle yükümlüdür” ifadesi de araştırmacıları Etik Kurulların bağımsızlığı konusunda şüpheye düşürmekte, acaba ne demek isteniyor? bağımsız değil miydi etik kurullar?” dedirtmektedir.

Dördüncü bölümde tanımlanan **Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu'nun kompozisyonu ile görev ve yetkileri**, daha önceki Merkezi Etik Kuruldan pek farklı değildir. Etik Kurulun kararı ile araştırma başlatılmayacak, Etik Kurul kararı Danışma Kuruluna gelmeden araştırma hakkındaki son karar verilmeyecektir. Bu durumda paralel başvuru yapılabiliyor olması, sadece araştırmacının onaylanma sürecini biraz kısaltacak gibi görünmektedir.

Beşinci bölümde **Araştırmaların Yürütülmesi ile İlgili Esaslar** verilmektedir.

Klinik araştırma yapılacak yerler ve standartları bölümünde, Aralık 1993 yönetmeliğindeki kapsam genişletilmiş, “Üniversiteler ve eğitim hastaneleri dışındaki aşağıdaki tanımlamaya uyan devlet hastanesi ve özel hastanelerde de araştırma yapılabilmesi” mümkün hale gelmiştir. Bu yaklaşım, daha geniş katımlı araştırmaların yapılmasına olanak sağlayacak fakat denetlenmesi zor olacaktır. Bu konu ile ilgili olarak madde 15 (1)'de “Klinik araştırmalar gönüllülerin emniyetini sağlamaya ve araştırmacının sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesine, takibine ve gereğinde acil müdahale yapılabilmesine elverişli ve araştırmacının niteliğine uygun personel, teçhizat ve laboratuvar imkanlarına sahip olan hastanelerde yapılabilir” denmektedir.

Araştırma başvurusu ve izni beşinci bölümün 17. Maddesinde anlatılmaktadır. Etik Kurul ve Bakanlığa aynı anda başvuru yapılabilmesi, klinik araştırmaların daha çabuk başlamasını sağlayabilecek olması nedeniyle araştırmacılar açısından önemli bir gelişme olarak kabul edilmektedir. Yine çok

merkezli araştırmalarda sadece koordinatör merkezini başıyordu Etik Kurul izninin yeterli olması, araştırmacıları ve destekleyicileri memnun etmişse de, kurumların bu durumdan -kurumlarında hangi araştırmaların yapıldığından haberdar olamamak nedeniyle- hoşnut olmadıkları bilinmektedir. Üniversite veya eğitim araştırma hastaneleri de “kendi hastanelerinde yapılan araştırmaların Etik Kurul onayını bilmek isteyecek”; fakat araştırmanın yazışma ve takibi de Yönetmeliğe uygun olarak destekleyici veya sözleşmeli araştırma kurulu tarafından yapılıyorsa, araştırıcı bu durumda hep suçlu gibi görünecektir.

Ancak kuş gribi, ağır akut solunum yetersizliği sendromu (SARS) ve kırım-kongo kanamalı ateş hastalığı gibi tedavisi henüz yeterince bilinmeyen ve üzerinde klinik araştırma yapılması gerekli olan hastalıklar ile yetim ilaçlar (*orphan drug*) üzerinde yapılacak araştırmalar için başvurunun neden doğrudan Bakanlığa yapıldığı, bu durumda bu araştırmaların Etik Kurul onaylarının olup olmayacağı da araştırmacılar tarafından pek anlaşılamamıştır (Bu durumda bu araştırmaların etik kurul onayları olmayacak mı?).

Madde 17'nin 6. bendinde “*Aynı bölgede birden fazla Etik Kurul var ise destekleyici veya araştırmacılar bu Etik Kurullardan dilediklerine başvurabilir*” denilmektedir. Etik Kurullar arasında bir rekabet söz konusu olmayacağına göre -sözlü sınav jürilerinde bahsedildiği gibi “kolay etik kurul”, “zor etik kurul” gibi tanımlamalar ortaya çıkabileceğinden- araştırıcının hangi kriterlere göre Etik Kurul seçeceği kafaları karıştırmabilecektir.

Altıncı bölümde **Destekleyicinin ve sorumlu araştırmacının araştırma ürünü ile ilgili sorumluluğu, Araştırma Ürünlerinin İmalatı, İthalatı ve Etiketlenmesi, Araştırma ürünlerinin geri çekilmesi** tanımlanmaktadır. Burada yönetmelikle ilgili bir sorun yoktur. Fakat araştırmacılar buradaki sorumlulukları paylaşacak kendi kurumunun kadrosunda olan tam zamanlı çalışan farmakolog, koordinatör ve çalışma sekreteri bulamadığı için, çalışmalara planladığı kadar hasta alamayacak veya çalışmaya hiç giremeyecektir.

Yedinci bölümde, **Advers Olayların ve Ciddi Advers Etkilerin Bildirimi** anlatılmaktadır. Ciddi advers olayların bildirimi daha önce 24 saatte

yapılması gerekirken, bu yönetmelikte daha gerçekçi bir süre (7 gün) getirilmiştir. Yine önceki yönetmelikte “6 aylık bildirim” zorunluymken bu yönetmelikte yıllık bildirim istenmektedir. Bu olumlu değişikliklerin “Avrupa Birliği Direktifi” ile uyumlu olarak yapıldığı bilinmektedir ve araştırıcı ve destekleyicileri rahatlatıcı niteliktedir.

Yeni Yönetmelikten bir ay kadar sonra aşağıda adı görülen kılavuzlar da yayınlanarak yürürlüğe girmiştir:

Klinik Araştırmalar için Bakanlığa Başvuru Şekli, Önemli Değişikliklerin Bildirimi ve Çalışmanın Sona Erdiğinin Beyan Edilmesine İlişkin Kılavuz (28 Ocak 2009)

Klinik Araştırmalarda Meydana Gelen Advers Reaksiyon Raporlarının Toplanması, Doğrulanması Ve Sunulması Üzerine Kılavuz (28 Ocak 2009)

Klinik Araştırmalarda Gönüllülerin Sigortalanması Hakkında Kılavuz (10 Şubat 2009)

Sonuç olarak yürürlüğe giren Yeni Yönetmelik ve arkasından gelen kılavuzlar ile halen geçerli olan eski İKU kılavuzu, önümüzdeki günlerde hep birlikte uygulanacaktır. Yeni Etik Kurullar, bu yönetmelik ve kılavuzlar doğrultusunda çalışacaklar ve önümüzdeki günlerde yapılan uygulamalar, Yönetmeliğin iyi-kötü yanlarını objektif olarak gösterecektir. Bir sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından yönetilen çok merkezli klinik araştırmalarda araştırıcı açısından pek sorun çıkmayabilir. Ancak, araştırmacıların özellikle kendi başlatacakları araştırmalarda, bu derecede yoğun bir sistemi kullanmaları pek mümkün gibi görünmemektedir. Bu nedenle Üniversiteler ve Eğitim Hastanelerinde Klinik Araştırma Danışma ve Koordinasyon Merkezi gibi birimlerin kurulması gerekecektir.

(Yönetmelikten olduğu gibi alınan bölümler “*italik*” olarak verilmiştir)