

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik

Dr. Hanefi Özbek

Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdür Yardımcısı

Hastalıkların tedavisi insanlık tarihi boyunca hayati bir sorun ve bu nedenle de büyük bir ilgi kaynağı olmuş, belki de bu yüzden sağlık bilimlerine (özellikle tıp bilimine) ve bu bilimle uğraşanlara, farklı toplum ve kültürlerde zaman zaman kutsallık atfedilmiştir. Hastalıklardan korunma, hastalıkların teşhis ve tedavisi gibi konulardaki bilimsel araştırma metodları, zaman içerisinde geliştirilip olgunlaştırılmış ve günümüzdeki halini almıştır. Bugün üzerinde en çok durulan konulardan biri, insanlar üzerinde yapılacak bilimsel araştırmalar sırasında “*insan haklarının ve insan onurunun en iyi nasıl korunacağı*”dır. Bu amaçla hem mevcut otoriteler hem de toplumların ilgili kesimleri büyük çabalar sarf etmektedirler. Türkiye’de de gerek otorite gerekse ilgili kesimler bu konuda önemli gayret göstermiş ve bu bağlamda pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar içerisinde herkes için, dolayısı ile her kesim için bağlayıcı olan klinik araştırmalarla ilgili mevzuattır. Türkiye’de 23 Aralık 2008’de çıkarılan “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” ve bu Yönetmeliğe bağlı Kılavuzlar, otoritenin bu alanda çıkarmış olduğu en güncel mevzuattır. Yeni Yönetmelikle birlikte nelerin değiştiği, ne gibi yeniliklerin getirildiği konusu hakkında sayfalar dolusu yazmak mümkündür ancak, burada önemli noktalara değinilmekle yetinilecektir.

Yeni Yönetmelikle birlikte ilaç klinik araştırmaları ve ilaç dışı klinik araştırmalar aynı yönetmelik kapsamında ele alınmıştır. Önceden klinik araştırmalar ile ilgili “İlaç Klinik Araştırmaları Etik Kurulu (Yerel Etik Kurul)” ve “İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” şeklinde iki ayrı kurul var iken; yeni yönetmelik ile “Etik Kurul” adı altında tek kurul oluşturulmuştur. Bugüne kadar alınan eleştiri ve katkılara bakılacak olursa; bu birleştirme işlemi “iyi olmuştur”, “kötü olmuştur”, “iyi olmuştur ama ilaç dışı klinik araştırmalara yeterince yer verilmemiştir”, ... vb. yorumlar yapılabilir ancak bu sorunun doğru cevabı Etik Kurullar kurulup sistem çalışmaya başladıktan sonra kendiliğinden belirecektir.

Gözlemsel çalışmalar Yeni Yönetmeliğin kapsamı dışında bırakılmıştır. Buradaki amaç, tüm gözlemsel çalışmaların değil sadece ilaç dışı gözlemsel klinik araştırmaların yönetmelik kapsamı dışına alınmasıdır. Fakat alınan geri bildirimlerin birçoğu konunun tam anlamadığımı göstermektedir. Yönetmelik revizyonu sırasında bu konunun daha açık bir şekilde yazılması problemi çözecektir. Gözlemsel İlaç Çalışmaları ile ilgili olarak 2008 yılında çıkarılan ve halen yürürlükte olan bir kılavuz mevcuttur.

Eski yönetmelikte Bakanlık, ilaç, klinik araştırma, Etik Kurul ve Yerel Etik Kurullar olmak üzere toplam beş adet tanım vardır. Yeni Yönetmelikte ise tanım sayısı 29 adet olup, özellikle “*advers etki, advers olay, denetim, destekleyici, gönüllü, tedavi amaçlı deneme, ticari olmayan ilaç klinik araştırmaları*” gibi yeni ve gerekli tanımlar eklenmiştir.

Avrupa Birliği kriterlerine uyum konusunda gerekli tüm düzenlemeler bu yönetmelikte ele alınmış ve bu konuda herhangi bir olumsuz geri bildirim olmamıştır.

Gönüllüler, geniş bir şekilde ele alınmış olup çocuk, kısıtlı, hamile ve loğusa gibi gönüllüler üzerinde yeterince ve geniş bir şekilde durulmuştur.

Etik Kurullar, bunların yapısı, kurulması, işleyişi, başvuru süreci, üye adaylarının eğitimi vb. gibi konular ele alınmış; Etik Kurulların standardizasyonu ve bağımsızlığı konusunda önemli kurallar getirilmiştir. Örneğin; bundan



sonra tüm Etik Kurullar aynı standart işleyiş yöntemine göre çalışmak zorundadırlar, Etik Kurullara başvuru için Bakanlığın belirlediği tek bir standart başvuru formu kullanılmak zorundadır, vb.

Etik onay süreci “tek etik kurul-tek etik onay” olacak şekilde düzenlenmiş, araştırma başvuru dosyalarının ayrıca Merkezi Etik Kurul'dan da onay alması zorunluluğu kaldırılmıştır.

İlaç firmalarının desteklemeyi arzulamadığı klinik araştırmaların ve ayrıca *uzmanlık tezlerinin* karşılaştığı sorunların çözümü için “ticari olmayan ilaç klinik araştırmaları” tanımlanmış ve konuyla ilgili bir kılavuz hazırlanabileceği belirtilmiştir.

Merkezi Etik Kurul kaldırılmış, yerine “Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu” getirilmiştir. Bu kurul daha ziyade bir üst kurul olarak çalışacak, eskiden olduğu gibi tüm başvuru dosyalarına değil sadece Bakanlığın uygun gördüğü sorunlu dosyalara bakacak olup, bazı acil durumlarda Etik Kurul onayının hızlandırılmasını sağlayacaktır. Sonuç olarak, Etik Kurulların etkinliği artmıştır.

Yeni Yönetmeliğe göre hem “Etik Kurul üyeleri” hem de “Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu üyeleri” gizlilik sözleşmesi imzalamak zorundadırlar. Gizlilik prensibinin sağlanması için gerekli olan önemli bir eksiklik böylece giderilmiştir.

Etik Kurulların daha bağımsız olabilmeleri için yeni düzenlemeler getirilmiştir. Ancak tam bağımsızlığın sağlanabildiğini söylemek için henüz erkendir. Bunun için yeni kurulmaya başlanan Etik Kurulların işlemeye başlaması ve görülen aksaklıkların belirlenerek öncelikle bunların düzeltilmesi, ayrıca Etik Kurulların mali bağımsızlığının sağlanması da gerekmektedir. Etik Kurulların tam bağımsızlığının sağlanması yönünde bundan sonra da gerekli adımlar mutlaka atılacaktır.

Klinik araştırma yapılmasına izin verilen yerler arasına özel hastaneler de katılmıştır. Yeni Yönetmeliğe göre özel hastanelerde de “belirli şartları taşımaları” durumunda klinik araştırma

yapılmasına izin verilmiştir. Bu düzenleme kimi çevrelerce çok iyi karşılanırken kimi çevrelerce de uygun olmadığı yönünde geri bildirimlerde bulunulmuştur. Uygulama sonucunda elde edilecek verilere bakılarak bu konu tekrar ele alınacaktır.

Biyoyararlanım ve biyoesdeğerlik çalışmaları konusu üzerinde önemle durulmuş, bu tür çalışmaların yurt dışında yapılmasından ziyade yurt içinde yapılması için özel merkezlere de belirli şartları taşımaları durumunda izin verilmiştir.

Özellikle uluslararası araştırmaların önündeki en önemli problemlerden biri olan *Etik Kurul onay sürecinin* hızlanması için gerekli tüm önlemler alınmış, onay süresi Etik Kurullar için 45 gün, Bakanlık için 60 güne sınırlanmıştır. Bu bağlamda hem Bakanlığa, hem de Etik Kurula paralel (aynı zamanda) başvuru yapma imkanı sağlanmıştır.

Denetim konusunda hükümler getirilmiş, Etik Kurulların, onay verdikleri araştırmaları haberli veya habersiz olarak yerinde denetleyebilmelerine olanak verilmiştir.

Yönetmelik hükümlerine uyulmaması durumunda araştırmacılara, destekleyicilere ve Etik Kurullara önemli yaptırımlar getirilmiştir.

Advers etki ve advers olay bildirim konusu yeni yönetmelik kapsamında detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

Klinik araştırma için insanlar üzerinde (gönüllüler üzerinde) denenecek ilaç, tıbbi cihaz vs. gibi araştırma ürünlerinin İyi Üretim Kurallarına (*Good Manufacturing Practice-GMP*) uygun olması zorunlu tutulmuştur.

Yeni Yönetmelikte Etik Kurul üyelerinin, klinik araştırmacıların ve klinik araştırma hemşirelerinin eğitimi konusunda önemli hükümler mevcuttur. Ayrıca, ilaç firmalarının yapmakta olduğu veya yapacağı eğitimlerin denetimi ve kontrolü konuları da ele alınmıştır.

Buraya kadar yeni yönetmelikle birlikte getirilen yenilikler kısaca verilmeye çalışılmıştır. Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği 1 Ocak 2009'dan bu güne kadar (8 Mayıs 2009'a kadar) olan gelişmeler aşağıda sıralanmıştır.

Etik Kurul üye adaylarına “Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşım” kursu verilmiştir. Bu kurs

toplam 13 kez (dokuz kurs Ankara'da, dört kurs ise İstanbul, İzmir, Antalya ve Kayseri'de) yapılmıştır. Sonuç olarak, 1.037 kişi bu kurslardan “katılım belgesi” almıştır. Etik Kurul üye adaylarına yönelik böyle bir kurs dünyada ilk kez verilmektedir. Bu eğitimler devam edecek olup Haziran ayının sonuna kadar Ankara, Gaziantep, Erzurum, Edirne ve Konya illerinde yapılmış olacak ve toplam olarak yaklaşık 1.500 kişinin katılımı sağlanmış olacaktır.

Yönetmelik gereğince çıkarılması gereken kılavuzlar çıkarılmış, Etik Kurulların ve araştırmacıların ihtiyacı olan klinik araştırma formları İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü internet sayfasında (www.ieg.gov.tr) yayımlanmıştır. Bu kılavuz ve formlarda görülen eksiklik ve aksayan yönler, geri bildirimlere göre tespit edilmiş ve hemen düzeltilme yoluna gidilmiştir.

Etik Kurul kurmak amacıyla yapılan başvurular değerlendirmeye alınmış ve yeni Yönetmeliğe göre ilk Etik Kurullar oluşturulmaya başlanmıştır. Buna göre Ankara, İstanbul, İzmir ve Kayseri'de birer Etik Kurul oluşturulmuştur. Bazı başvurularda ise eksiklikler tespit edilmiş olup, başvuru sahiplerince eksiklikler giderildikten sonra bu başvurular yeniden değerlendirilecektir.

Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu için aday belirleme çalışmaları bitmek üzere olup Mayıs ayının sonuna doğru bu kurul da oluşturulacak ve Merkezi Etik Kurul feshedilecektir.

Yeni Yönetmelik ve çıkarılan kılavuzlarla ilgili olarak yapılan veya bunlarla ilgili konuların geçtiği hemen her toplantıya Bakanlık temsilcilerinin katılımı sağlanmıştır. Toplantılarda ilgili her kesimin görüşleri, eleştirileri alınmaya çalışılmıştır. Bu eleştirilerin, görüşlerin ve katkıların yazılı bir şekilde Bakanlığa sunulması tarafımızdan ısrarla istenmiş, buna rağmen şimdiye kadar sadece birkaç adet yazılı geri bildirim olmuştur. Yönetmelikte olabilecek muhtemel aksaklıkların ve eksikliklerin giderilebilmesi için bu geri bildirimlere ihtiyaç vardır. Yönetmeliği zaman zaman bu şekilde revize ederek olgunlaştırmak ve nihayet klinik araştırmaları “Yönetmelikle” değil “Kanunla” yürütmek amaçlanmaktadır.

Buraya kadar Yönetmelik yürürlüğe girdikten sonra yapılabilenler kısaca sayılmıştır. Bundan

sonra yapılması düşünülenler ise aşağıda belirtilmeye çalışılmıştır.

“Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşım Kursu” devam edecek olup 2009 sonbaharında Trabzon, Sivas, Elazığ, Malatya, Bolu illerinde de yapılması planlanmaktadır. Bu kursun her sene birkaç kez düzenlenmesi, böylece “Etik Kurul üye adaylarının” belirli bir sayının altına düşmemesi hedeflenmektedir.

“Klinik araştırmacı eğitimi” büyük önem taşımaktadır. Bugüne kadar farklı ilaç firmalarınca bu kurslar düzenlenmiş olup yaklaşık üç bin kişinin eğitim aldığı tahmin edilmektedir. Bu eğitimi standartlaştırarak, ucuz ve kolay ulaşılabilir hale getirip tüm Türkiye'ye yaymak ve 2011 yılına gelindiğinde tüm klinik araştırmacı popülasyonunun en az % 50'sine ulaştırmak hedeflenmektedir.

Ülkemizde “Klinik Araştırma Hemşiresi”ne büyük ihtiyaç vardır. Bu konuda da standart bir eğitim belirleyip, bu kursların etkin ve yaygın bir şekilde yapılarak bu ihtiyacın karşılanması planlanmaktadır.

Klinik araştırma başvurularının hem Bakanlığa hem de Etik Kurula internet üzerinden (*on-line*) yapılabilir hale gelmesi, Etik Kurulların birbirine ve Bakanlığa internet yoluyla *on-line* bağlanabilmesi için paket program yapılması çalışmaları devam etmektedir.

Toplantılarda zaman zaman “Türkiye'de bugüne kadar kaç adet klinik araştırma yapıldı, bunların dağılım grafiği nasıl?” şeklinde sorular gelmektedir. Bu sorulara verilen cevaplar yanlış değil ancak eksiktir. Çünkü birçok Yerel Etik Kurulun gerekli bildirimleri Bakanlığa yapmadığı, bazı araştırmacıların retrospektif araştırmalar gibi konularda Etik Kurul onayı almadan çalışma yaptığı tahmin edilmektedir. Bunları önlemek için gerekli tüm yaptırım önlemleri alınmıştır. Ancak yaptırımla bu işin çözümü tam olarak mümkün değildir. Tüm dünyada yapılan bazı uygulamaları Türkiye'de de yaparak bu sorun çözülebilir. Bu amaçla Bakanlık, internet üzerinden yürütülecek olan klinik araştırma kayıt sistemi üzerinde çalışmalarını yürütmektedir. Buna göre klinik araştırma yapmak isteyen herkes Bakanlık internet sitesine girerek araştırmasını buradaki ilgili bölüme kaydedecektir (Avrupa Birliği

Klinik Araştırmalar Veri Tabanı'nda (EudraCT) olduğu gibi). Bu kayıt sırasında araştırmacıya bir numara verilecektir. Araştırmacı, bu numara olmadan Etik Kurula, Bakanlığa ve bilim dergilerine başvuramayacaktır. Böylece tüm klinik araştırmaların kayıt altına alınması sağlanmış olacaktır. 2009 yılı içerisinde bu uygulamaya geçilmesi planlanmaktadır.

Etik Kurulların, yürümekte olan klinik araştırmaların ve araştırma merkezlerinin denetimini sağlamak için Bakanlık bünyesinde bu konularda yetiştirilmiş uygun bir denetleme ekibinin kurulması planlanmaktadır.

Sonuç olarak, Yeni Yönetmelik ile ilgili şunlar söylenebilir: Uzun yıllar beklendikten sonra genel anlamda oldukça yeterli bir Yönetmelik ve ilgili kılavuzlar çıkarılmıştır. Küçük revizyonlarla aksayan yönleri düzeltmek ve Yönetmeliği güncel tutmak zor değildir. Yönetmeliğin işleyişi ile ilgili olarak 30 Haziran 2009 sonrasını beklemek gerekmektedir. Çünkü bu tarihten itibaren Yerel Etik Kurulların hepsi otomatik olarak kalkmış ve yeni Etik Kurullar kurulmuş olacaktır. Etik Kurulların performansı, klinik araştırmacıların yeni kurallara uyumu değerlendirildikten sonra ortaya çıkan eksikliklerin, aksayan yönlerin düzeltilmesi aşaması başlatılacaktır.

Şu ana kadar Bakanlık yoğun bir çaba göstermiş, yeni Yönetmeliği ve içeriğini her fırsatta ve her ortamda anlatmış, bu konuda gerekli olan eğitimleri büyük bir hız ve çaba ile Türkiye'nin her yerine ulaştırmaya çalışmıştır. Sistemin bir an önce oturtulup klinik araştırmaların ve klinik araştırmacıların önünün açılması gerekmektedir. Bunun sonucu olarak ülkemizde de dünya çapında klinik araştırmaların yapılması, yeni ilaçların geliştirilmesi ve araştırmacılarımızın en önemli eksiklerinden biri olan araştırma birikimlerinin artırılması arzulanmaktadır. Hastalıklara karşı daha etkili ve daha az zarar veren yeni teşhis, tedavi ve korunma yöntemlerinin bulunması, hem ülkemiz insanlarının hem de tüm insanlığın daha sağlıklı bir dünyada yaşamaları için gereklidir.