

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARININ TÜRK VE AVRUPA BİRLİĞİ
MEVZUATINDA KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Rabia GÖKDOĞAN TAŞCI

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nilüfer N. TURAN DURAL

ANKARA

Ekim 2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

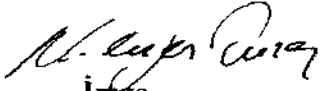
Farmakoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/2/2008


Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU
Gazi Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi Farmakoloji
Anabilim Dalı
06330 Hipodrom-Ankara
Ünvanı Adı ve Soyadı

Gazi Üniversitesi

Jüri Başkanı


imza
Doç. Dr. Nilüfer TURAN
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi


imza
Prof. Dr. Alper İskit
Ünvanı Adı ve Soyadı
Hocettepe Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve onay	I
İçindekiler	II
Tablolar	III
Önsöz	IV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Klinik Araştırma Nedir?	3
2.2. Klinik Araştırmaların Tarihçesi	6
2.3. Avrupa Birliği'nde İlaç Yönetiminin Yapısı	15
2.4. Avrupa Birliği'nde Tıbbi Ürünleri Düzenleyen Kurallar	16
2.5. Türkiye'de İlaç Kullanılarak Yapılan Klinik Araştırmalar	19
2.6. Çocuklarda Yapılan Klinik Araştırmalar	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Gereç	27
3.2. Yöntem	29
4. BULGULAR	30
4.1 Uluslararası Uyum Konferansı Kılavuzları	30
4.2. Avrupa Birliği Direktifleri ve Kılavuzları	30
4.3. Türkiye Mevzuatı	33
5. TARTIŞMA	39
6.SONUÇ	42
7. ÖZET	43
8. SUMMARY	44
9. KAYNAKLAR	46
10. EKLER	49
11. ÖZGEÇMİŞ	102

TABLolar

Tablo 1: Türkiye’de klinik araştırmalarla ilgili mevzuat düzenlemeleri, önemli olaylar ve tarihler	14
Tablo 2: Klinik araştırmalarla ilgili olarak yapılan genel düzenlemeler	19
Tablo 3: Türkiye’de erken faz klinik çalışmaların yıllara göre dağılımı	23
Tablo 4: Türkiye düzenlemeleri ile UUK düzenlemeleri arasındaki farklar	24
Tablo 5: AB �yesi ülkeler için yetkili makamlara yapılacak başvurularda �ye ülkede sunulması gereken bilgiler	36

1.GİRİŞ

İlaçların piyasaya çıkmadan önce kalite, güvenilirlik ve etkililik kriterlerini karşılamaları gereklidir. Bu nedenle ilaçlar ruhsatlandırma aşamasındayken bu özellikleri karşıladıklarını göstermek amacı ile yapılan tüm çalışma sonuçları belgelendirilerek yetkili mercilere sunulur.

İlaçların araştırma ve geliştirme (AR-GE) çalışmaları uzun bir süreci kapsar¹. AR-GE tedavide kullanılacak, endikasyon alanı ya da alanları hedeflenmiş yeni moleküllerin keşfinden, bunların etkin ve ruhsatlı bir ilaç formu olarak sağlık otoritesince tanınması ve denetlenmesini içeren her türlü yöntem ve uygulamayı içinde barındıran bir süreçtir². Bu sürecin büyük bir bölümünü pre-klinik ve klinik çalışmalar oluşturur. Pre-klinik değerlendirme döneminde elverişli bulunan maddelerin, ilaç olarak ruhsatlandırılıp pazarlanmaları için ilgili yetkili makamlara başvurmadan gönüllüler üzerinde belirli protokollere göre incelenmeleri gerekir¹.

Avrupa Birliği (AB) içinde ilaçla ilgili uygulamaların uyumlandırmasına gereksinim ülkeler düzeyinde sağlık bakım masraflarının ve ilaç geliştiren üretici firmalar düzeyinde araştırma geliştirme masraflarının hızla artması ve giderek etkililiği artan yeni ilaçlarla tedaviden hastaların gecikmeden yararlanabilmesinin insani ve tıbbi önemi olduğundan Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1989 yılında Paris'te Uluslararası Uyum Konferansı (UUK/ICH) fikri oluşturulmuştur. UUK'nin üç taraf ülkesi Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve Japonya'dır.¹

UUK/ICH sisteminin kuruluş amacı ilaç üreticisi tarafların yeni ilaç geliştirme ile ilgili bütün etkinliklerini ve gerekli belgelerini uyumlandırmak, böylece daha kaliteli yeni ilaçları daha kısa zamanda geliştirmek, kendi ülkelerinde yeni ilaçların düzenleme makamları tarafından değerlendirilmesini hızlandırmak, ilaç ruhsatlarının karşılıklı

olarak tanınmasını kolaylaştırmak ve hızlandırmaktır. UUK/ICH sadece üç taraf ülkeyi ilgilendirir gibi görünse de tüm dünya ülkelerinde harmonizasyon amaçlanmıştır.¹

AB üyesi devletlerin şu andaki uygulamaları, klinik araştırmaların başlatılması ve yürütülmesine ilişkin kurallar açısından belirgin bir farklılık göstermektedir. Dolayısıyla, bu durum bu tür çalışmaların AB'ye üye ülkeler içinde etkin bir şekilde yürütülmesini olumsuz şekilde etkileyen gecikmelere ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle, net, şeffaf bir prosedür oluşturarak ve bu tür çalışmaların topluluk içerisinde ilgili makamlar tarafından etkin şekilde koordine edilmesini sağlayan şartlar yaratarak, bu çalışmalara ilişkin idari hükümleri basite indirgemek ve uyumlaştırmak gerekmektedir³.

Türkiye'nin AB ile bütünleşme beklentisinde olması, onunla ticari ilişkilerinin sıkı olması ve AB'nin de UUK'ye taraf olması nedeniyle bu alandaki gelişmeler Türkiye'yi yakından ilgilendirmektedir¹.

Bu çalışmanın amacı, Türkiye ve Avrupa Birliği'nde klinik ilaç araştırmaları ile ilgili mevzuat ve kılavuzları inceleyerek, benzerlikleri ve farklılıkları ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Klinik Araştırma nedir?

AB direktiflerine göre klinik araştırma; *"İnsan denekler üzerinde kullanılan bir veya birden fazla araştırılan ürünün klinik, farmakolojik ve/veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak veya doğrulamak; bir veya birden fazla tıbbi ürünün advers etkilerini tanımlamak ve/veya bir veya birden fazla tıbbi ürünün emilim/dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek ve bir veya birden fazla tıbbi ürünün tıbbi ürünün güvenliğini ve/veya etkililiğini araştırmak amaçlarıyla yürütülen çalışmalar olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıma bir veya birden fazla üye devlette bir veya birden fazla çalışma yerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalar da dahildir"*³.

Klinik araştırmalar çeşitli tiplerde olur. Bu örnekler aşağıda verilmiştir⁴.

- a) Belirli bir hastalıktan korunmaya yönelik uygulamalar (örneğin aşı çalışmaları)⁴,
- b) Yeni tedavi yöntemlerini araştırmak veya bilinen bir tedavi yönteminin daha etkin kullanım şeklini bulmaya yönelik çalışmalar (örneğin yeni bir antibiyotik veya kanser ilacının araştırılması. Günde iki kez kullanılan bir ilacın tek seferde kullanımının aynı etkiyi daha az yan etkiye neden olarak yapıp yapmayacağı da bir klinik araştırma konusu olabilir)⁴.
- c) Yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi⁴,
- d) Ciddi hastalığı olan kişilerde yaşam kalitesini geliştirmeye yönelik çalışmalar⁴.

Klinik araştırmalar 'çalışma protokolü' adı verilen bir plana göre yürütülür. Çalışma protokolünde, hangi hastaların çalışmaya katılabileceği, yapılacak tanı testleri ve diğer işlemlerin isimleri ve yapılma zamanları, kullanılacak ilaçlar ve dozları, tedavi süresi ve araştırmanın

ölçülebilir hedefleri yazılı olarak belirtilir. Çalışmaya katılan her gönüllü çalışma kuralları hakkında bilgilendirilerek, mutlaka yazılı onayı alınır ⁴.

Klinik araştırmaların çoğu, yeni bir ilaç veya tıbbi aletin insanlarda kullanımının etkin ve güvenilir olup olmadığını göstermek için yapılır. Bu çalışmalarda yeni tedavi yönteminin halen mevcut yöntemlerle kıyaslaması yapılır. Bir hastalığın halen mevcut olan tedavi yöntemine ‘standart tedavi’ adı verilir. Klinik çalışmalar bazen standart tedavinin farklı biçimlerde kullanılmasını da araştırabilir. Bu sayede standart tedavi yönteminin daha etkin, daha kolay uygulanabilir veya daha az yan etkiye sahip olup olmayacağı araştırılır. Klinik araştırmalar, tedavi yönteminin farklı insan grupları üzerinde en etkin nasıl kullanılabileceği sorusuna yanıt aramak için de yapılabilir ⁴.

Yapılan tüm klinik çalışmalarda hekimler ve diğer sağlık çalışanları Sağlık Bakanlığı tarafından, uluslararası standartlara uygun belirlenmiş katı kurallara uygun biçimde araştırmayı sürdürürler. Bu kurallar çalışmaya katılan gönüllülerin güvenliğini sağlamaya yönelik olarak belirlenmiş olup, klinik çalışmanın gidişi etkinlik ve güvenilirlik açısından çalışma süresince ve çalışma bitiminden sonra da sürekli denetlenir ⁴.

Yeni ilaçların ve diğer tedavi yöntemlerinin insanlara yararlı olabilmesi için yaygın olarak kullanılmaya başlanmadan önce test edilmeleri gereklidir. Farklı insan grupları tedaviye farklı yanıtlar verebileceğinden, ilacın veya tedavi yönteminin değişik insan gruplarında test edilmesi önemlidir. Bu amaçla klinik araştırmalar farklı yaş, cins ve ırklarda insanların katılmaları arzu edilir ⁴.

Bazı kişiler klinik çalışmalara, standart tedavi yöntemleri hastalıklarının tedavisinde yetersiz kaldığı veya çok fazla yan etkiye neden olduğu için katılmak isterler. Klinik araştırmalar standart tedavinin başarısız kaldığı durumlarda yeni bir tedavi seçeneği sağlayabilir.

Gönüllüler, klinik araştırmalara yeni tıbbi bilgilerin elde edilmesine katkıda bulunmak amacıyla da katılmak isteyebilirler⁴.

Klinik araştırmalara her katılmak isteyen hasta alınmaz. Ancak önceden belirlenmiş kurallara uygun nitelikteki gönüllüler çalışmaya kabul edilebilirler⁴.

Klinik araştırmalar araştırma basamakları bakımından çeşitli dönemlere ayrılır. Bu dönemler:

Faz I : Bu dönem daha önce sadece deney hayvanında denenmiş ilacın ilk kez insanda denendiğı dönemdir. İnceleme genellikle sağılam gönüllü deneklerde ve 10-15 kişilik ufak sayıdaki bir grup üzerinde yapılır². İlacın farmakokinetik özellikleri (emilim, dağılım, metabolizma, atılım), toksisitesi, biyoyararlanımı, vücut fonksiyonlarına etkisi ve biyolojik aktivitesi, az sayıda sağılıklı gönüllüler üzerinde denenir. Bu araştırmaların yapılacağı yerde, her türlü acil tıbbi desteğı sağılayacak imkanların ve araştırmaların mahiyetine uygun laboratuvarların bulunması gereklidir. Bu dönem çalışmalar, klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakologlar ile uzman tıp doktorları tarafından birlikte yürütölür⁵.

Faz II : Az sayıda seçilmiş hasta üzerinde, ilacın etkili doz sınırları, klinik etkinliğı, biyolojik aktivitesi, yararı, güvenilirliğı, hastalık halinde farmakokinetik özellikleri ve toksisitesi araştırılır. Bu dönem çalışmaların deneklerle yürütölecek bölümü, uzman tıp doktorlarının sorumluluğı altında, ilgili deneyleri yapabilecek ve bir klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakoloğun bulunduğı bir ekip tarafından yürütölür⁵.

Faz III : Bu dönem çok merkezli olası en fazla hasta üzerinde terapötik etkinliğı sağılamak için yapılan çalışma dönemidir². I. ve II. Dönemlerde olumlu bulunan ilaç, daha geniş sayıda hasta üzerinde etkinliğı, emniyeti ve değışik dozları yönünden denenir⁵. İncelenecek ilaç, plasebo veya o hastalık endikasyonunda daha önce kullanılan ve etkisi

bilinen bir başka ilaçla karşılaştırılır. Karşılaştırmanın yansız (unbiased) ve rastgele olarak gruplara dağıtılmış hastalar üzerinde yapılıyor olması gerekmektedir. Karşılaştırma incelemelerinde çift-kör yöntem uygulanır. Yani incelemeyi yürüten grubun dışında o ilacı hastaya uygulayan doktor ve ilacın uygulanmasını kabul eden hasta, yapılan uygulamanın ilaç mı, yoksa plasebo mu olduğunu bilmez². Bu araştırmalar, uzman tıp doktorları tarafından yürütülür⁵.

Faz IV : İlaçların, farmasötik müstahzar olarak ruhsatlandırılmasından sonra, kabul edilen endikasyonları üzerinde emniyeti, doz farklılıkları ve yan etkileri gibi konular araştırılır. Bu araştırmalar, uzman tıp doktorları tarafından yürütülür⁵.

İlacın ruhsat sonrası faz IV çalışmalarına benzer bir biçimde etkinlik ve yan etkileri bakımından izlendiği ve takibe alındığı sürece de “pazar sonrası izleme (post marketing surveillance)” denir².

2.2 Klinik Araştırmaların Tarihçesi

İlk klinik çalışma M.Ö. 605-562 yılları arasında II. Kral Nebuchadnezzar tarafından üç yıl boyunca yaptırılan et ve şarap diyeti olarak nitelendirilir. Öğünlerine ekmek ve su katılanların daha iyi beslendiklerini gözlemiştir⁶.

1537 yılında Ambroise Paré adlı bir cerrah açık yara tedavisinde klasik tedaviye karşılık gül yağı, terebentin, yumurta karışımını uygulayarak yeni bir tedavi biçimi geliştirmiştir⁶.

1747 yılında ise James Lind'in skorbitin önlenmesi ile ilgili yaptığı deney ilk geniş kontrollü, paralel gruplu çalışma olarak bilinmektedir⁶.

Plasebo ilk defa 19. yüzyılda kullanılmaya başlanmıştır⁶.

1930'larda yeni ilaç çalışmalar için Büyük Britanya'da Terapotik Araştırma Komiteleri kurulmuştur ⁶.

1941 yılında FDA, diyabette hayat kurtarıcı olan insülinin saflığını ve etkisini incelemek ve doğrulamak ihtiyacı gsterdi⁶.

1944 yılında ise çok merkezli çalışmalar yapılmaya başlanmış böylece istatistiksel sonuçların gücü artmıştır ⁶.

İkinci Dünya Savaşı sırasında gönüllü olmayan ve aynı zamanda Alman ırkından olmayan kişilerde bazı tıbbi deneyler yapılmıştır. Bu deneyler arasında aşırı ısıya maruz bırakılma, yaşamı değersiz bulunan insanlara tenazi uygulanması, sakat bırakıcı cerrahi uygulamalar gibi girişimler yer almaktadır. Bu olaylardan dolayı 20 doktor suçlu bulunmuş ve savunmada suçlu bulunacak yasa maddesi bulunmadığı ne sürülmüştür. Bunun zerine Nuremberg Kuralları oluşturulmuştur ⁷.

Nuremberg Kuralları:

1. Kişinin gönüllü onayı kesinlikle gereklidir
2. Deney toplumun iyiliği için olmalıdır.
3. Deney, hayvan çalışmaları ve hastalığın doğal seyrinin bilinmesine dayandırılmalıdır.
4. Deney, gereksiz hiçbir fizik, mental sorun ya da hasara yol amamalıdır.
5. Deneyi yapan doktorun denek olduğu koşullar hariç, ölüm veya kalıcı sakatlığa yol açan deneyler yapılmamalıdır.
6. Deneyle karşılaşılan risk, deneyin sonuçlarının insanlara sağlayacağı yarardan fazla olmamalıdır.

7. Yaralanma, sakatlık ve ölüm olasılığına karşı gerekli hazırlıklar yapılmalı ve altyapı sağlanmalıdır.
8. Deney sadece bilimsel kalifiye kişiler tarafından yapılmalıdır.
9. Deney süresince denek çalışmayı istediği an sonlandırabilmelidir.
10. Eğer araştırmacı deneyin devamının yaralanma, sakatlık ve ölüm olasılığına sahip olduğuna kanaat getirirse deneyi durdurmaya hazır olmalıdır ⁸.

Bu konudaki yasal yaptırımların belirsizliği, bunların Alman veya Amerikan yasalarında yaşama geçmesini önledi ise de, Nuremberg kodu, tıbbi etik konusunda en önemli döküman olarak değerlendirilmektedir ⁸.

1936-1972 yılları arasında ABD, zenci ve fakir halkın dahil olduğu sifilis çalışması için hastalara bedava bakım önerilerek çalışmaya başlanmıştır. Ancak bireysel yarar dikkate alınmayarak 1940'larda bulunan penisilin çalışmaya katılan hastalara uygulanmamıştır. New York Times bu çalışmayı "Tıp tarihinde insanlar üzerinde yapılan ve tedavi edici olmayan en uzun çalışma" olarak tanımlar. Bu çalışmanın üzerine 1974'te Ulusal Araştırma Yasası çıkarılmıştır ⁷.

1937 yılında 107 kişinin ölümüne yol açan suda erimeyen sülfamidin etilen glikolde eritilmesi ve bunun kullanımı ile görülen ölümlerin belirlenmesi üzerine, ilk olarak ABD'de Food and Drug Administration (FDA) tarafından yaygın kullanımdan önce, ilaçta güvenlik araştırmalarının yapılması istenmiş ve bu ilaçların kullanımı yasaklanmıştır. Daha sonra Fransa'da 1941 yılında, ilaçta ruhsat alma zorunluluğunu getirilmiştir. Ancak bütün bu önlemlere rağmen ruhsat almış ilaçların da yaygın kullanımlarda beklenmeyen etkiler oluşturabileceği görülmüştür. Nitekim kloramfenikol agranülositozu,

talidomid fokomelisi ve diğerk bazı ilaç zararları bu önlemlerden sonra belirlenmiştir⁹.

1963 yılında New York'da Musevi Kronik Hastalıklar Hastanesinde yaşlı ve düşkün olan 22 hastaya kanser hücrelerini immunolojik olarak red edip etmeyeceklerini gözlemlemek için yazılı olur almadan kanser hücresi enjekte edilmiştir¹.

1962 yılında ise talidomid kullanılması sonucunda binlerce Batı Avrupalı bebek sakat olarak doğmuştur. Talidomid faciasından ilacın satışa sunulmadan önce hem etkililiğinin hem de güvenliliğinin kanıtlanması gerektiğini göstermiştir. Bu olaya kadar ilaçların araştırma amaçlı kullanılmasını Amerikan Gıda ve ilaç Dairesi (FDA)'ne bildirme zorunluluğu yoktu ama bu facia sonucunda ilacın satışa sunulmadan önce hem etkililiğinin hem de güvenliliğinin kanıtlanması şart koşulmuştur. Talidomid olayına tepki olarak 1964 yılında Dünya Tıp Birliği klinik araştırma yapan hekimler için etik standartları belirten ve uluslar arası olan Helsinki Bildirgesini yayımlamıştır. Bu bildirge 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 ve 2002 yıllarında revize edilmiştir^{1,10}.

Helsinki Bildirgesini takiben 1996'da Birleşmiş Milletler Genel Kurulunun Sivil ve Siyasal Haklar Anlaşmasını kabul etmesiyle hiç kimsenin özgür oluru alınmadan tıbbi ve bilimsel deneylere tabi tutulamayacağını bildirmiştir¹.

1979 yılında yayınlanan Belmont Raporu Araştırmalarda kullanılan bireylerin korunması için etik prensipler için bir rehberdir. Bu raporda kullanılan gönüllülerin korunmasına yönelik 3 temel prensip belirlenmiştir. Bu prensipler⁸:

- Kişinin kararına ve kendi başına karar veremeyecek olanların korunmasına saygı (Bireylere saygı)⁸

- Olabilecek her türlü yararın sağlanması ve olası her türlü zararın en aza indirilmesi (Yarar) ⁸
- Klinik araştırmanın getireceği yük ve yararın eşit biçimde dağıtılması (Adalet) ⁸.

Belmont raporunun yayınlanması ABD’de düzenlemeler yapılmasına yol açmıştır ⁸. Bu raporla; “İnsanlar üzerinde araştırma yapan tüm kurumların kurumsal gözlem kurulları oluşturmaları gereklidir ⁸. Bu gözlem kurullarının temel görevi üzerinde araştırma yapılan bireylerin haklarının korunması ve yararlarının gözetilmesidir.” denmiştir ⁸.

1970’lerin sonunda ABD’de 1980’lerin sonunda Avrupa’da klinik araştırmalara standart getirmek amacıyla İyi Klinik Uygulamaları (İKU) direktifleri benimsenmiştir. İKU , insan gönüllülerin katılımını içeren araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin uluslararası etik ve bilimsel bir kalite standartıdır. İyi Klinik Uygulamalara uyulması, araştırmaya katılan gönüllülerin hakları, sağlığı ve gizliliğin korunduğu, temeli Helsinki Bildirgesi’ne dayanan ilkelerle uyumlu olduğu ve araştırmadan elde edilen verilerin güvenilir olduğuna dair kamuoyuna güvence vermektedir ¹¹.

İnnovatör ilaç firmaları, uluslararası karakteristiklerinin bir parçası olarak AR-GE çalışmalarının özellikle II. Dünya Savaşı’nın sona ermesinden bu yana geliştiğini belirtmekte ve farmasötik AR-GE alanındaki yatırımların artmasının, 20. yy’ın ikinci yarısından bu yana sağlıklı yaşamın gelişmesine de katkıda bulunduğunu öne sürmektedirler. İlaçta buluşların, gelişim çizgisi içerisinde ve günümüze ulaşan yöneliminde, başlıca dört aşamanın bulunduğu görülmektedir. Bunlar aşağıda sırayla verilmektedir².

19. yy. sonu ile 20. yy.’ın başlangıcı **Rastlantısal Gözlem Dönemi (RGD)** olarak anılmaktadır. Rastlantısal gözlemler bazı çok önemli ilaçların keşfinde ve geliştirilmesinde önemli rol de oynamıştır. Bu

dönemde yeni ilaç ya da grubu olarak başlıca kazanımlar arasında aspirin, sülfonamidler ve antibiyotikler bulunmuştur. Klasik örnek Fleming'in 1928 yılında penisilini keşfedişidir; bu gözlem antibiyotik tedavisinin başlangıcını oluşturmuştur. Bazı ilaçların ise yan etkileri incelenirken rastlantısal olarak başka bir hastalığın tedavisinde kullanılabileceği de keşfedilmiştir. Antibakteriyel olan sülfonamidlerin oral antidiyabetik olarak kullanımı, tifo tedavisi için kullanılan sülfonamidlerin hastalarda yan etki olarak kan şekerini düşürmelerinin saptanmasıyla bulunmuştur².

1940 ların başlangıcı **Doku Biyokimyasına Odaklanma Dönemi** nin (**DBOD**) de açılışı olmuş ve bu dönemde antihipertansif ilaçlar, trankilizanlar, antiaritmik ilaçlar, beta blokerler gibi çeşitli farmakolojik gruplara özgü keşifler yapılmıştır. 1952'de Rauwolfia serpentina bitkisinden rezerpinin izole edilmesi ve hipertansiyon tedavisinde yararlı olduğunun gösterilmesi ile bitkiler üzerindeki ilaç keşif ve geliştirilme çalışmaları hızlandırılmış olmasına rağmen, doğal kaynaklardan etkin bileşiklerin ayıklanabilmesi için biyolojik sistemler üzerinde yapılan araştırmaların çok uzun zaman alması ve pahalı olması sentez yoluyla yeni bileşiklerin üretilmesine yol açmıştır ve bu sayede çok sayıda ilaç tedavi alanına girmiştir. Günümüzdeki yeni ilaçların çoğu ilaç firmaları tarafından araştırma ve geliştirme çalışmaları sonucunda üretilmiş orijinal bileşiklerdir. 1970 ler **Hücre Biyokimyasına Odaklanma Dönemi** nin (**HBOD**) başlangıcını oluşturmuştur. Özellikle kanser tedavisine yönelik ilaç araştırmalarının yoğunlaştığı bir dönem olarak bilinmektedir. **Moleküler Yapılara Odaklanma Dönemi (MYOD)** ise, görece yeni dönem çalışmalarını içinde barındırmaktadır. Özellikle insan genom haritasının çözümlendiği 2000 ler, tedavi alanlarında kullanılan yeni ürünlerin gündeme gelmesine neden olmuştur².

UUK [(International Conferences of Harmonisation (ICH)) klinik araştırma alanında uyumlaşmayı sağlama amacıyla İyi Klinik

Uygulamalar Klavuzunu yayımlamıştır. Bu klavuzun amacı, Avrupa Birliği, Japonya ve ABD Birleşik Devletleri'ndeki düzenleyici kurumlarınca klinik verilerin karşılıklı kabulünü kolaylaştırmak için tek bir standart sağlamaktır. Bu klavuz, Avrupa Birliği, Japonya ve ABD'nin yanı sıra, Avustralya, Kanada, İskandinav ülkeleri ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) mevcut İKU dikkate alınarak hazırlanmıştır. Klavuz düzenleyici kurumlara sunulacak olan verilerin toplanmasına rehberlik etmelidir ¹².

FDA "İyi Klinik Uygulamalar: Konsolide Klavuz" başlıklı bir klavuz yayınlamıştır. Bu klavuz, Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırılmasına İlişkin Teknik Koşullar Hakkında Uluslararası Uyum Konferansı (UUK)'in himayesi altında hazırlanmıştır ¹².

UUK, hem düzenleyici kurum temsilcileri hem de sektör temsilcilerinin katkısıyla üç taraflı uyumlaştırma girişimlerinin oluşturulmasına fırsat sağlamak, amacıyla düzenlenmiştir. FDA, tüketici temsilcileri ve diğer tarafların da katkısını beklemektedir. UUK, ilaç ürünlerinin ruhsatlandırılmasına ilişkin teknik koşulların üç bölgede uyumlaştırılmasıyla ilgilenmektedir. AB, Japonya ve ABD. UUK'nın altı destekleyicisi Avrupa Komisyonu, İlaç Sektörleri Derneği Avrupa Federasyonu, Japonya Sağlık Bakanlığı, Japon İlaç Üreticileri Derneği, İlaç Değerlendirme ve Araştırma ve Biyolojik Değerlendirme Araştırma Merkezleri, FDA ve Amerikan İlaç Araştırmacı ve Üreticileri'nden oluşmaktadır ¹².

UUK Yönlendirme Komitesi'nde UUK destekleyicilerinin her birinden ve Uluslararası İlaç Üreticileri Federasyonu'ndan (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers-IFPMA) bir temsilci ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Kanada Sağlık Koruma Şubesi ve Avrupa Serbest Ticaret Bölgesi'nden gözlemciler yer almaktadır ¹².

17 Ağustos 1995 tarihli Federal Sicil'de (60 FR 42948) FDA, "İyi Klinik Uygulamalar" başlıklı bir üç taraflı klavuz taslağı

yayınlamıştır. 9 Ağustos 1994 tarihli Federal Sicil’de FDA, “Araştırmacı Broşürüne İlişkin Kılavuz” (59 FR 40772) ve “Klinik Araştırmaların Gerçekleştirilmesi için Gerekli Belgelere İlişkin Kılavuz” (59 FR 40774) başlıklı iki ayrı üç taraflı kılavuz taslağı yayınlamıştır. Yapılan tebliğler, ilgili tarafların görüşlerini paylaşma olanağını sağlamıştır ¹².

Sunulan görüşler değerlendirildikten ve kılavuzlar gözden geçirildikten sonra, söz konusu üç ayrı kılavuz, iyi klinik uygulamalara ilişkin tek kılavuz altında birleştirilmiştir. Konsolide kılavuz, UUK Yönlendirme Komitesi’ne iletilmiş ve 30 Nisan 1996 tarihinde düzenlenen UUK toplantısına katılan üç düzenleyici kurum tarafından onaylanmıştır ¹².

Kılavuzda, “İyi Klinik Uygulamalar” tanımlanmış ve insan gönüllülerin katılımını içeren araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasıyla ilgili olarak tek bir standart sağlanmıştır. İyi Klinik Uygulamalara uyulması, araştırmaya katılan gönüllülerin hakları, sağlığı ve gizliliğinin korunduğu ve araştırmadan elde edilen verilerin güvenilir olduğuna dair kamuoyuna güvence vermektedir. Düzenleyici kurumlara sunulmak amacıyla toplanacak klinik veriler için Kılavuz izlenmelidir. Bu kılavuzda yer alan ilkeler, aynı zamanda, insan gönüllüleri üzerinde tedavi amaçlı müdahale veya gözlem gerektiren diğer araştırmalar için de uygulanmalıdır ¹².

Ayrıca, kılavuzda, ilacın fiziksel, kimyasal ve farmasötik özellikleri ve insanlar üzerindeki etkisine ilişkin bilgiler gibi AB’nde yer alması gereken minimum bilgiler açıklanmıştır. AB için bir format önerisi de sağlanmıştır. Buna ek olarak, kılavuzda, klinik araştırmalar için gerekli belgelerin amacı ve belgelerin araştırmacı broşürü veya destekleyici broşüründen hangisinde yer alması gerektiği açıklanmıştır ¹².

Bu kılavuz FDA’nın iyi klinik uygulamalara ilişkin mevcut görüşlerini yansıtmaktadır. Herhangi bir taraf için veya adına hak oluşturmamakta veya vermemektedir. Ayrıca, FDA veya kamuoyu

açısından bağlayıcılığı bulunmamaktadır. Geçerli tüzük veya düzenlemelerin veya her ikisinin getirdiği koşullara uyan herhangi bir başka yaklaşım alternatif olarak benimsenebilir ¹².

Türkiye’de ise ilk yasal döküman klinik araştırmadan Helsinki Deklarasyonu ve Belmont Raporu’ndan çok önce 1928 yılında İспенçiyari ve Tıbbi Müstahzar Kanununda deneysel ilaçlar yalnızca hastanın izniyle kullanılır denmektedir.

Tablo 1: Türkiye’de klinik araştırmalarla ilgili mevzuat düzenlemeleri, önemli olaylar ve tarihler ⁷.

1928	İспенçiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu (Kanun No : 1262 Resmi Gazete Yayın Tarihi: 26.05.1928)
1928	Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarz-ı İcrasına Dair Kanun
1960	Tıbbi Dentoloji Tüzüğü
1988	Zakkum olayı
1993	İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
1994	Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik
1994	İlk Merkezi Etik Kurul toplantısı
1995	İKU
2005	Merkezi Etik Kurul Standart İşleyiş Esaslarının yayımlanması
2005	Yeni Türk Ceza Kanunu (Kanun No:5237 Resmi Gazete Yayın Tarihi: 12/10/2004)

1993’te yürürlüğe giren İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliği ile klinik araştırmalar için yeni bir dönemdir¹³. Farmasötik

müstahzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik değerlendirilmesi hakkında yönetmelik, İKU Kılavuzu (1995), İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu (1995), Hasta Hakları Yönetmeliği (1998), İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı (2005) klinik araştırmaların yönetimini düzenleyen kurallardandır.

29 Aralık 1995 yılında yayınlanan İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 1996 yılında yayınlanan Helsinki Bildirgesi son metni henüz taslak aşamasındayken ulusal mevzuatımıza alınmıştır¹⁵.

Türkiye’de yönetmelik kapsamına giren İKU ile ilgili hükümlerin batı ülkelerindeki benzerlerinden ayırt edici en önemli özelliği daha otoriter olması ve Sağlık Bakanlığı iznine daha fazla ağırlık vermesidir. Bunun sebebi Sağlık Hizmetleri Temel Yasası’nın 3. Maddesinin (k) paragrafında insanlar üzerindeki ilaç araştırmaları ile ilgili “ruhsat veya izin alınmış dahi olsa, ilaç ve terkiplerinin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımı yasaklanmıştır” hükmünün bulunmasıdır¹.

2.3 Avrupa Birliği’nde İlaç Yönetiminin Yapısı:

AB’de ilaç yönetiminin en üst organı Avrupa İlaç Değerlendirme İdaresi’dir. [European Medicines Evaluation Agency (EMA)] 2309/93 sayılı Avrupa Konseyi Regülasyonu ile kurulmuştur. Merkezi Londra’da bulunan EMA 1 Ocak 1995 yılında faaliyete geçmiştir. Bir başkan, üye devletlerin ve Avrupa Ekonomik Bölgesi’ne dahil üç devletin her birinden 2 temsilci, Avrupa Komisyonu’ndan 4 ve Avrupa Parlamentosu’ndan seçilen 2 temsilciden oluşan bir yönetim kurulu vardır. Bu kurul yılda 4 kez olağan toplantı yapar ve yıllık rapor hazırlar, hedefleri ve bütçeyi saptar¹.

2.4 Avrupa Birliği'nde Tıbbi Ürünleri Düzenleyen Kurallar:

AB klinik araştırmalar ve ilaç ruhsatlandırılması konusunda yıllardır direktifler yayınlamaktadır. Bu direktiflerden en önemlisi klinik araştırmaların yürütölmesinde İKU'nun uygulanmasına dair 2001/20/EC sayılı direktiftir. Bu direktif, hasta ve sağlıklı insanlarda yapılan çalışmaları kapsar, ancak sponsorlu ticari çalışmalar ile akademik çalışmalar arasında ayırım yapmaz. İKU, insan deneklerin katılımını içeren araştırmaların tasarlanması, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin uluslararası etik ve bilimsel kalite standardıdır. Bu standarda uyulması, araştırmaya katılan deneklerin hakları, güvenliği ve sağlığının korunduğu ve klinik araştırmadan elde edilen verilerin güvenilirliği konusunda kamuoyuna güvence vermektedir. Bu direktif gözlemsel çalışmaları kapsamamaktadır. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları klinik araştırmalara dahildir ³.

İKU'nun 13 temel prensibi vardır ¹³. Bu prensipler:

1. İnsanlara ilaç uygulanarak yapılan araştırmalar, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve diğer ilgili mevzuata ve Helsinki Bildirgesinin güncel şeklinde belirtilen esaslara uygun olmak ve üç temel etik ilkeyi (adalet, insana saygı, zarar vermemek), dikkate almak zorundadır ¹³.
2. Bir araştırma başlamadan önce, her bir gönüllü ve toplum için, öngörülebilir riskler ve rahatsızlık durumları, beklenen yararlarla karşılaştırılır. Bir araştırma, ancak beklenen risklerin yararlarla oranı kabul edilebilir düzeyde ise, başlatılabilir ve devam edilebilir ¹³.
3. Araştırmada yer alan gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliği dikkate alınacak en önemli hususlardır. Bu hususlar, bilimin ve toplumun çıkarlarından daha önde gelir ¹³.
4. Bir araştırma ürününe ait mevcut klinik veya klinik-dışı bütün bilgiler, yapılacak araştırmayı destekleyebilecek yeterlilikte olmalıdır ¹³.

5. Araştırmalar, bilimsel kurallara uygun, bilimsel bakımdan geçerli, açık ve ayrıntılı olarak ifade edilen bir protokolle belirlenir ¹³.
6. Araştırma, ilgili etik kurullarca önceden onaylanan protokol, ekleri ve değişikliklerine uygun şekilde yapılır ¹³.
7. Gönüllüye yapılan tıbbi işlemler ve onun için verilen tıbbi kararlar, yetkili bir doktorun veya uygun durumlarda, yetkili bir diş hekiminin sorumluluğundadır ¹³.
8. Araştırmanın yrtlmesinde rol alan her bir kişi, kendisine verilen görevleri yapmasına uygun öğrenim, eğitim, deneyim ve yetki sahibi olmalıdır ¹³.
9. Araştırmaya katılmadan önce her gönüllüden özgürce verdiği bilgilendirilmiş olur formu alınması zorunludur ¹³.
10. Araştırmaya ait bütün bilgiler, doğru bir şekilde raporlanmaya, yoruma ve kanıtlanmaya olanak verecek şekilde kaydedilir, işlenir ve saklanır ¹³.
11. Gönüllülerin kimliğini gösterebilecek nitelikteki kayıtların gizliliği, özel yaşamın gizliliği ile ilgili kurallara saygı gösterilerek sağlanır ¹³.
12. Araştırma rnleri, İyi imalat uygulamaları'na uygun üretilmiş olmalıdır¹³.
13. Araştırmada, araştırmanın kalitesini her yönüyle garanti edecek işlemleri içeren sistemler uygulanır ¹³.

İKU ve İyi retim Uygulamaları (İU-[Good Manufacturing Practice-GMP]) dahil olmak üzere, Avrupa'da klinik araştırmaların gerçekleştirilmesini ve bu alanlarda teftişlerin yapılmasına ilişkin şartlar Klinik Araştırmalar Direktifi'nde (2001/20/EC sayılı AB direktifi) yer almaktadır ³.

2005 yılında yayımlanan 2005/28/EC sayılı AB direktifi [Good Clinical Practice (İKU/GCP)] ise akademik ve sponsor destekli olmayan çalışmaları ayırmaktadır. Ayrıca araştırılan tıbbi ürünün imalat ve ithalat izinlerini almak için gereken hususlar ile klinik araştırmaların teftiş usûllerini kapsar ¹⁶.

2001 yılında yayımlanan 2001/83/EC sayılı AB direktifi, pazarlama ruhsatı başvurularında aranan gereksinimlerin bir parçası olarak tıbbi ürünlerin imalat izinlerine uygulanan hükümleri içerir. Direktifin 3(3). Maddesi bu gereksinimlerin AR-GE çalışmalarına yönelik tıbbi ürünleri kapsamadığı hususunu saptamaktadır. 2003 yılındaki 2003/94/EC sayılı AB direktifi İÜU ile ilgili olup; ilaç üreticileri ve ithal edenler için düzenlemeler getirmektedir ¹⁶.

AB'nin 2005/28/EC sayılı komisyon direktifinin 3. Maddesinde klinik çalışmalar Dünya Tıp Birliği Genel Kurulu'nun 1996 yılında kabul ettiği "İnsan Üzerinde Yapılan Tıbbi Deneylerle İlgili Etik İlkeler hakkındaki Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilecektir." Hükmü bulunmaktadır ¹⁶.

Aşağıdaki tabloda klinik araştırmalarla ilgili düzenlemelerin kısa bir özeti yer almaktadır ¹¹.

Tablo 2: Klinik araştırmalarla ilgili olarak yapılan genel düzenlemeler

1947	Nuremberg kodu
1964	Helsinki Deklarasyonu
1977	ABD'de İKU'nun yayımlanması
1980'lerin sonları	Avrupa'ya İKU'nun girişi
1991	AB İKU direktifin taslağı ilk Beyaz kitapta yayınlanması
Mayıs 1996	UUK İKU E6 kılavuzu
Eylül 1997	AB İKU direktifi için Avrupa komisyonuna öneri sunulması
Kasım 1998	AB İKU direktifi Strazburg'da ilk defa Avrupa Parlamentosu'nda okunması
Nisan 2001	AB İKU direktifi 2001/20/EC yayımlanması
Nisan 2002	Taslak ek kılavuzlar yayımlanması
Nisan 2005	2005/28/EC direktifi yayımlanması

2.5. Türkiye'de İlaç Kullanılarak Yapılan Klinik Araştırmalar :

Türkiye'de ilaç kullanılarak yapılan klinik araştırmalar ile ilgili ilk resmi belge Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi (1960) 'dir. Bu düzenlemede deneme amaçlı hastaya cerrahi müdahale ve tedavi yapılamayacağı belirtilmektedir.

Daha sonra 1993 yılından başlayarak AB direktiflerine gore çeşitli düzenlemeler yapılmıştır.

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik; Resmi Gazete’de 29.01.1993 tarihinde 21480 sayı ile yayımlanmıştır. İlaç Araştırmaları Hakkındaki Yönetmeliğin amacı; biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları da dahil olmak üzere, ilaçların İKU çerçevesinde, gönüllü insanlara uygulanması suretiyle gerçekleştirilecek klinik araştırma ve çalışmaların tasarımı, yürütülmesi, kayıtlarının tutulması, rapor edilmesi, geçerliliğini ve sair hususlarda bilimsel ve etik standartların sağlanmasına, gönüllülerin korunmasına ve etik kurulların teşkiline dair usul ve esasları belirlemiştir.

-Farmasötik müstahzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik değerlendirilmesi hakkında yönetmelik (1994)

-İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (1995)

-İyi Laboratuar Uygulamaları Kılavuzu (1995)

-Hasta Hakları Yönetmeliği (1998)

-İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı (2005) çerçevesinde klinik ilaç araştırmaları yürütülmektedir.

Yeni araştırmaların, araştırmacıların artması süreli ve çok merkezli çalışmalar için onay alma sürecinin kısılması, daha çok araştırmanın yapılabilmesi ve daha çok AB’ye uyum çalışmaları sonucunda İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin tekrar düzenlenmesini gündeme gelmiştir. 2005 yılından itibaren çeşitli kuruluşlardan, üniversitelerden de görüş alınarak taslak bir yönetmelik oluşturulmuştur. Taslak yönetmelik; Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar, Klinik Araştırmaya İştirak Edecek Gönüllülerin Korunması, Araştırma İçin Olur Alınması ve Sorumluluk, Klinik Araştırmaların Başlatılması, Onaylanmış Etik Kurullar, Klinik Araştırma Yapılan Yerler, Araştırmacılar ve Araştırmaların Yürütülmesi İle İlgili Esaslar, Araştırılan Ürünler, Advers Etkinin ve Advers Olayların İzlenmesi ve Bildirimleri,

Genel ve Son Hükümler alt başlıklarından oluşmaktadır. 2001/20 AB ve 2005/28 AB direktifleri esas alınarak hazırlanmıştır ¹⁴.

Türkiye'nin şu andaki düzenlemelerine göre sorumlu araştırmacı tıp fakülteleri ve eğitim araştırma hastanelerinde Sağlık Bakanlığı tarafından onay almış olan yerel etik kurullara başvurularını yaparlar. Türkiye'de 79 adet yerel etik kurul bulunmaktadır ¹⁷.

Yerel Etik Kuruldan onay alan başvurular Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nde yer alan Merkezi Etik Kurul'da incelenir ve çalışmaya izin verilirse çalışma başlayabilir. Yerel Etik Kurulların üyeler şu andaki yönetmeliğe göre; Üç klinisyen doktor, Bir klinik farmakolog veya tıp doktoru farmakolog, bir eczacı, bir biyokimya uzmanı, bir patolog, mümkünse bir tıbbi deontoloji uzmanı, yapılacak çalışmanın özelliğine uygun bir uzman ve yeni Türk Ceza Kanununa uygun olarak çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanından oluşmaktadır. Merkezi Etik Kurul ise Bakanlık Müsteşarı'nın veya görevlendirilecek bir Müsteşar Yardımcısının başkanlığında, aşağıda belirtilen üyelerden oluşur ⁵:

- Üniversitelerden (tıp fakültelerinden) seçilecek tıp fakültesi kökenli üç farmakolog öğretim üyesi,
- Üniversitelerden (tıp fakültelerinden) seçilecek üç klinisyen öğretim üyesi,
- Üniversitelerden (eczacılık fakültelerinden) seçilecek eczacılık fakültesi kökenli üç öğretim üyesi (bir farmasötik kimyacı, bir farmasötik teknolog ve bir toksikolog),
- Türk Tabipleri Birliği Merkez Konseyi'nce seçilecek bir uzman tıp doktoru,
- Türk Eczacılar Birliği Merkez Heyeti'nce seçilecek bir eczacı,
- Türk Diş Hekimleri Birliği Merkez Heyeti'nce seçilecek bir diş hekimi,
- Bakanlıkça seçilecek üç klinisyen,

- Bakanlık İlaç Ruhsat Komisyonu'ndan seçilecek bir üye,
- Hukuk Fakültelerinin ilgili bilim dalından seçilecek bir öğretim üyesi,
- Adli Tıp Kurumu tarafından seçilecek bir uzman tıp doktoru,
- Tedavi Hizmetleri Genel Müdürü,
- İlaç ve Eczacılık Genel Müdürü,
- Bakanlık I. Hukuk müşaviri.

Bu üyeler iki sene için Bakanlıkça görevlendirilirler; bir dönemden fazla görev almak mümkündür. Etik Kurul'a seçilecek üyelere, uzmanlık dallarında en az 10 yıllık deneyim aranır⁵.

Merkezi Etik Kurul kendi aralarından seçtikleri bir başkan ile ayda en az iki kez toplanır. Başvurular üyelerin uzmanlık alanları doğrultusunda dağıtılır ve incelenen başvurular kurula sunulduktan sonra karar verilir. Karar için oy çokluğu aranır⁵.

Yeni Türk Ceza Kanununun 90. Maddesine göre araştırmalara izin verecek etik kurullarda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının bulunması gerekmektedir¹⁸.

Tablo 3: Türkiye'de erken faz klinik çalışmaların yıllara göre dağılımı.

	Faz I	Faz II	Faz III	Faz I-III toplam
1999	0	1	16	17
2000	0	1	4	5
2001	0	2	3	5
2002	0	1	4	6
2003	0	2	5	7
2004	0	2	9	11
2005	0	9	39	51
2006	1	8	49	63
2007	4	11	33	50
Toplam	5	37	162	215

*2007 verileri ilk 11 ayı içermektedir. Çalışmaların başlangıç tarihleri esas alınmıştır.)

Tablo 4: Türkiye düzenlemeleri ile UUK düzenlemeleri arasındaki farklar

14.

	UUK-İKU DÜZENLEMELERİ	TÜRKİYE DÜZENLEMELERİ
ONAY	*UGGK/BEK onayı	Merkezi Otorite onayı
Etik kurula sunma	UGGK/BEK	Önce yerel etik kurul sonra merkezi etik kurul
Düzenleyici kuruluşun bilgi vermesi	Sponsor	Araştırmacı
Etik komite ilişkileri	Bilimsel çevreden olmayan en az bir üye, araştırmanın yapıldığı yerden bağımsız en az bir üye	Böyle bir üye yok
Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu için tanık	Özel şartlar altında	Her araştırmada
Advers olay bildirimi	Sponsor	Araştırmacı
Ciddi advers olay raporlama zamanı	7 gün	24 saat
Hayati tehdit etmeyen advers olay raporlama	15 gün	Tanımlanmamış
Dökümanları saklama zamanı	2+ yıl	15 yıl

*Ulusal Gözden Geçirme Kurulu [UGGK (Institutional Review Board-IRB)]/ Bağımsız Etik Komite
[BEK (Independent Ethics Committee-IEC)]

2.6 Çocuklarda Yapılan Klinik Araştırmalar

Çocuklara yönelik tedavilerin geliştirilmesi amacıyla çocukların klinik araştırmalara dahil edilmesi gerekmektedir. Çocuklar, erişkinlere göre gelişimsel, fizyolojik ve psikolojik farklılıklara sahip hassas bir popülasyondur. Bu yüzden yaş ve gelişimle ilgili araştırmalar önem taşımaktadır. Çocuklar açısından klinik değer taşıması muhtemel olan tıbbi ürünlerin kapsamlı olarak incelenmesi gerekmektedir³.

Ancak çocuklar rıza veremeyecek durumda olduklarından aynı sonuçların rıza verebilecek kişiler üzerinde elde edilebilmesi durumunda rıza veremeyecek kişiler araştırmaya dahil edilemez³.

Avrupa Parlamentosu ve konseyinin Nisan 2001'de yayımlayıp Haziran 2004'de yürürlüğe giren *Directive 2001/20 EC sayılı AB direktifi*nde çocuklarda yapılacak klinik araştırmalar ayrıntılı olarak tanımlanmakta olup, buna göre çocuklarda aşılarda da dahil olmak üzere tüm ilaçların ruhsatlı kullanıma girmeden önce bilimsel olarak klinik araştırmaların denenmesinin gerektiği... belirtilmekte ancak bu çalışmaların erişkinlerden farklı ve özel koşullarda yapılması gereği vurgulanmaktadır³.

Türkiye'de Haziran 2005 tarihinde yürürlüğe giren yeni Türk Ceza Kanunu ile çocuklarda yapılan klinik araştırmalarda uyulması gereken kurallar belirlenmiştir. Bu kanunun ilgili maddeleri şöyledir¹⁸:

“Çocuklar üzerinde bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için ikinci fıkrada aranan koşulların yanı sıra¹⁸;

a. Yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel veriler varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların çocuklar üzerinde yapılmasını gerekli kılması¹⁸,

b. Rıza açıklama yeteneğine sahip çocuğun kendi rızasının yanı sıra ana ve babasının veya vasisinin yazılı muvafakatının da alınması¹⁸,

c. Deneyle ilgili izin verecek yetkili kurullarda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının bulunması gerekir” denmektedir ¹⁸.

Şu anda yürürlükte olan İlaç Araştırmaları Hakkındaki Yönetmelik’te ise *kesin bir zorunluluk olmadıkça 18 yaşını tamamlamamış olanlar ile gebeler ve mümeyyiz olmayanlar üzerinde Faz I ve Faz II ilaç denemeleri yapılamaz. Faz III denemeler, velayet veya vesayet altında bulunanlar için, ancak veli ve vasilerinin yazılı muvafakatı ile yapılır, denmektedir ⁵.*

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 GEREÇ

AB ve Türkiye Mevzuatları

-Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi (Resmi Gazete Yayım Tarihi: 19.2.1960 Sayı:10436)

-İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (Resmi Gazete.Yayım Tarihi: 29.01.1993; Sayı:21480.)

-Farmasötik müstahzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik değerlendirilmesi hakkında yönetmelik (Resmi Gazete.Yayım Tarihi: 27 Mayıs 1994 Sayı: 21942)

-İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Tarih: 29 Aralık 1995 Sayı: 51748)

-İyi Laboratuar Uygulamaları Kılavuzu (Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Tarih: 21 Aralık 1995 Sayı:8863)

-Hasta Hakları Yönetmeliği (Resmi Gazete Yayım Tarihi: 01.08.1998 Sayı:23420)

-İnsanların kullanması için tıbbi ürünlerle klinik araştırmalar hakkında Etik Komite'nin fikri için bir başvuruda sunulacak dökümantasyon ve başvuru şekli konusunda ayrıntılı kılavuz (Nisan 2003),

-2001/20 EC sayılı direktif

-2005/28 EC sayılı direktif

-Bir beşeri tıbbi ürün ile ilgili klinik çalışmalar için yetki talebinde bulunulması, önemli değişikliklerin bildirimi ve çalışmanın sona erdiğinin beyan edilmesine ilişkin ayrıntılı kılavuz (Nisan 2003),

-Avrupa Klinik Çalışmalar Veritabanı Üzerine Ayrıntılı Kılavuz (EUDRACT Veritabanı) (Nisan 2003),

-İnsanlarda kullanılan tıbbi ürünlerle ilgili klinik çalışmalarda meydana gelen advers reaksiyon raporlarının toplanması, doğrulanması ve sunulması üzerine ayrıntılı kılavuz (Nisan 2003),

çerçevesinde yürütülmüştür.

3.2 YÖNTEM

AB, UUK ve Türkiye'deki klinik araştırma mevzuatları ve kılavuzları araştırılmış, uygulanan yöntemler incelenmiştir.

Ulusal ve uluslararası yasal düzenlemeler, bu konu ile ilgili yayınlar internette anahtar kelimeler kullanılarak ilgili internet sayfalarına ulaşmak suretiyle incelenmiştir. Yararlanılan internet sitelerinden bazıları aşağıda sıralanmıştır:

- http://www.healthandage.com/html/res/clinical_trials/content/section1.htm adresinde klinik araştırmaların tarihçesi
- <http://www.saglik.gov.tr> adresinde Türkiye'de yürürlükte olan klinik ilaç araştırmaları ile ilgili düzenlemeler
- <http://www.ich.org> adresinde ICH ile ilgili bilgi ve belgeler
- <http://www.clinicstr.org> adresinde klinik ilaç araştırmaları ile ilgili toplumsal bilgiler hakkında verilerin taranması, karşılaştırılması ve değerlendirmesine ilişkin araştırma yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Uluslararası Uyum Konferansı kılavuzları

UUK kılavuzları yasa niteliğinde olmadıkları halde dünyada geçerliliği olan kılavuzlardır. Türkiye'nin AB ile bütünleşme beklentisinde olması, onunla ticari ilişkilerinin sıkı olması ve AB'nin UUK'nin taraflarından biri olması nedeniyle UUK alanındaki gelişmeler Türkiye'yi yakından ilgilendirmektedir ¹.

4.2 AB direktifleri ve kılavuzları

2001/20 EC sayılı AB direktifi: Bu direktif, özellikle iyi klinik uygulamalarının yürütülmesine ilişkin 65/65/AET Direktifi'nin 1. Maddesinde tanımlanan tıbbi ürünleri dahil eden ve insan deneklerde gerçekleştirilen çok merkezli çalışmalar dahil olmak üzere, klinik araştırmaların yürütülmesine ilişkin spesifik hükümleri belirlemektedir. Bu Direktif gözlem çalışmalarını kapsamaz ³.

2005/28 EC sayılı AB direktifi: Bu direktif, insan kullanımına yönelik araştırma aşamasındaki tıbbi ürünlere yönelik aşağıdaki hükümleri getirmektedir ¹⁶:

- a) Söz konusu ürünlerle ilgili olarak insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmaların tasarımı, gerçekleştirilmesi ve rapor edilmesi hakkında *2001/20/EC sayılı AB direktifinin 1(3). maddesinde belirtilen İKU ilkeleri ve bu ilkeler doğrultusundaki ayrıntılı kurallar* ¹⁶;
- b) *2001/20/EC sayılı AB direktifinin 13(1). maddesinde belirtilen ve böylesi ürünlerin imalat ve ithalatına izin verilmesi için aranan gereksinimler* ¹⁶,
- c) Klinik çalışmalar, arşive kaldırma, müfettişlerin nitelikleri ve teftiş usulleri hakkında *2001/20/EC sayılı AB direktifinin 15(5). maddesinde belirtilen ayrıntılı kuralları içermektedir* ¹⁵. Ayrıca ticari olmayan ilaç

araştırmaları olarak adlandırılan klinik çalışmalarla ilgili maddeleri içermektedir ¹⁶.

Araştırmacılar tarafından eczacılık endüstrisinin katkısı olmaksızın gerçekleştirilen gayri ticari klinik çalışmalar, ilgili hastalar için büyük yararlar sağlayabilir. 2001/20/EC sayılı AB direktifi, bu gayri ticari klinik çalışmaların kendine özgülüğünü tanımaktadır. Özellikle de, çalışmalar, izin verilmiş tıbbi ürünlerle ve yine izin verilmiş belirtilerle aynı kapsamdaki karakteristiklere sahip hastalar üzerinde yapıldığında, bu izin verilmiş tıbbi ürünlerin imalat ve ithalat hususları bakımından halihazırda karşılamış oldukları gereksinimler dikkate alınmalıdır. Ancak, gayri ticari çalışmaların gerçekleştirildiği kendine özgü koşullar nedeniyle, üye devletlerin, bu çalışmalara yalnız izin verilmiş tıbbi ürünlerle ve aynı karakteristikteki hastalara uygulandığı zamanlarda Direktifle dayatılan ilkelere uyma amacıyla değil de, özellikle imalat ve ithalat izni verilmesi ve çalışmaların ana dosyası için ibraz edilip arşive kaldırılacak belgeler bakımından da belirli tarzlar öngörmesi gerekli olabilir. Gayri ticari araştırmanın kamu araştırmacıları tarafından gerçekleştirildiği koşullar ve bu araştırmanın yapıldığı yerler, İKU belirli ayrıntılarını gereksiz veya başka araçlarla güvenceye bağlanmış kılabilir. Üye devletler, bu durumlarda, belirli tarzlar öngörürken, çalışmaya katılan hastaların haklarının korunduğundan ve aynı zamanda iyi klinik ilkelerin uygulanmasına yönelik amaçların elde edildiğinden emin olacaklardır. Komisyon, bu hususla ilgili kuralların bir taslağını hazırlayacaktır ¹⁶.

“İnsanların kullanması için tıbbi ürünlerle klinik araştırmalar hakkında Etik Komite’nin fikri için bir başvuruda sunulacak dökümantasyon ve başvuru şekli konusunda ayrıntılı kılavuz”, Etik Komite’nin Yönetmeliğe ve İyi Klinik Uygulamalar prensiplerine göre yükümlölüklerini yerine getirmesine izin vermek üzere araştırmanın gerçekleştirilmesi ve sona erdirilmesi sırasında Etik Komite’ye verilecek belgeleri de kapsar ²⁰.

İnsan kullanımı için tıbbi bir ürün konusunda klinik bir araştırmanın, uygun Etik Komite'nin lehte görüş bildirene kadar başlayamayacağı yönetmeliğin bir şartıdır. Bu ayrıntılı kılavuz, böyle bir araştırmaya girmek için bir teklif hakkında etik komite görüşü için içerik ve şekil hakkında tavsiye temin etmeye yöneliktir ve tersi kanıtlarla ortaya konmadığı sürece takip edilmelidir ²⁰.

Bu ayrıntılı kılavuz, bir araştırmanın başlatılmasından önce insan kullanımı için tıbbi bir ürün hakkında Etik Komite görüşü için başvurunun şekli ve eşlik eden belgeler için de geçerlidir ²⁰.

Bir beşeri tıbbi ürün ile ilgili klinik çalışmalar için yetki talebinde bulunulması, önemli değişikliklerin bildirimi ve çalışmanın sona erdiğinin beyan edilmesine ilişkin ayrıntılı kılavuz, aşağıdaki konular ile ilgili herhangi bir AB Üyesi Ülke'deki yetkili makama yapılacak başvurunun formatı ve talebin içeriği ile ilgili tavsiyede bulunmayı hedeflemektedir ²¹:

- Bir beşeri tıbbi ürün ile ilgili bir klinik çalışmaya yetki verilmesi ²¹
- Önerilen önemli değişikliklerin bildirilmesi ²¹
- Klinik çalışmanın sona erdiğinin bildirilmesi ²¹.

Avrupa Klinik Çalışmalar Veritabanı Üzerine Ayrıntılı Kılavuz (EUDRACT Veritabanı): Avrupa düzenleyici makamları, üye ülkelerin her birini topluluk içinde yürütülen klinik çalışmaların ana hatları hakkında bilgilenmek için bir veritabanına ihtiyaç duyarlar. Bu veritabanı bu klinik çalışmalarda yetkililer arasındaki iletişimi kolaylaştırmak, klinik çalışmaların ve araştırma konusu tıbbi ürün gelişiminin denetimini daha iyi üstlenebilmeyi mümkün kılmak ve araştırma konusu tıbbi ürünleri alan klinik çalışma deneklerinin ve hastaların korunmasını geliştirmek amacıyla gereklidir ²².

Bu ayrıntılı kılavuz belgesi Avrupa klinik çalışmalar veritabanında yüksek seviyeli kullanıcı gereksinimleri ve sistem

tanımlaması sağlamaktadır. Veritabanına eklenecek veriler, veri girişi ve kontrolü yöntemleri, verilerin elektronik iletişimi yöntemleri, bu veri gizliliğinin sıkı şekilde gözlemlenmesini sağlamak için atılan adımlar ve Üye Ülkeler, Ajans ve Komisyon arasında iletişim yöntemleri üzerine bilgi içerir²².

İnsanlarda kullanılan tıbbi ürünlerle ilgili klinik çalışmalarda meydana gelen advers reaksiyon raporlarının toplanması, doğrulanması ve sunulması üzerine ayrıntılı kılavuz, insanlarda kullanılan tıbbi ürünlere ilişkin klinik çalışmalardan elde edilen advers olay/reaksiyon raporlarının toplanması, doğrulanması ve sunulması ve deşifre edilmesi yöntemleri ile ilgili kılavuz oluşturmaktadır²³.

Türkiye ile AB üye ülkeleri arasında klinik araştırmalarla ilgili farklar bulunmakla birlikte, AB'ye üye ülkeler arasında da bazı farklar bulunmaktadır. Temel bilgiler açısından istenilen belgelerde fark bulunmamaktadır. Ancak denek, araştırma ilacı, araştırma kadrosu ile ilgili bazı farklar mevcuttur. Örneğin araştırılan ürün AB üyesi ülkelerde üretilmemişse viral güvenlik çalışmaları Hollanda haricinde tüm üye ülkelerde istenmektedir. Koordine araştırmacının özgeçmişi sadece Avusturya, Almanya, Yunanistan, İtalya ve İrlanda'da istenmektedir.(Tablo 5)

4.2. Türkiye Mevzuatı

Yukarı bölümlerde de bahsedildiği gibi Türkiye'de klinik araştırmaları düzenleyen bir çok kılavuz ve yönetmelik bulunmaktadır. Bu düzenlemeler 1960 yılında Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi ile başlar ve AB uyumlaştırma çalışmaları sebebiyle de günümüze kadar sürmektedir. Bunlardan bir tanesi 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu, 2827 sayılı Nüfus Planlaması Hakkında Kanun ile 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname'ye

dayanılarak çıkartılan ve halen yürürlükte olan “İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” (Bakınız Ek-1). Bu yönetmelikte bakanlıktan izin alınması gereken araştırmalar belirtilmiş, klinik öncesi ve klinik araştırmaların temel esasları oluşturulmuştur. Ayrıca Etik Kurul’un teşkili, görevleri tanımlanmıştır. Yönetmeliğe müracaat için gerekli dökümanlar ve klinik araştırma protokolü de belirtilmiştir. Son bölüm olan bölüm III’de Yönetmeliğe aykırılık, araştırma ilacının ithali, tanıtım yasağı, araştırma hakkında bilgi verme, ruhsatlı ilaçlarla yapılan çalışmalar ile ilgili hükümler bildirilmektedir.

Şu anda 14/05/1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununa, 07/05/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesinin (k) bendine, 2827 sayılı Nüfus Planlaması Hakkında Kanunun 3 üncü maddesinin üçüncü fıkrasına, 13/12/1983 tarihli ve 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamesinin 43 üncü maddesine dayanılarak hazırlanan bir taslak metinde bulunmaktadır (Bakınız Ek 2). Halen yürürlükte olan yönetmeliğe göre oldukça geniş olan bu taslak metin 8 bölümden oluşmaktadır. Bölüm 1’de advers olay, advers etki, sorumlu araştırmacı, araştırılan ürün, araştırma yeri, gönüllü, onaylanmış etik kurullar gibi klinik araştırmalar ile ilgili olan bütün tanımlamalar yapılmaktadır.

Bölüm 2’de klinik araştırmaya iştirak edecek gönüllülerin korunması, araştırma için olur alınması ve sorumlulukları anlatılmaktadır. Bu bölümde ayrıca çocukların ve kısıtlıların araştırmaya iştirak etme şekil ve kuralları da belirtilmektedir.

Bölüm 3’de klinik araştırmaların başlatılması, klinik araştırma danışma kurulunun teşkili görev ve yetkinlikleri belirtilmektedir.

Bölüm 4’de halen yürürlükte olan yönetmelikte de yer alan Etik Kurul’un görev ve yetkileri genişletilmiştir.

Bölüm 5’de klinik araştırma yapılan yerler, araştırmacılar ve araştırmaların yürütülmesi ile ilgili esaslar genişletilerek yer almıştır.

Bölüm 6’da araştırılan ürünlerin imalatı, ithalatı, etiketlenmesi ve sorumlu araştırmacının ürün ile ilgili sorumlulukları yer almıştır.

Bölüm 7’de advers olayların izlenmesi ve bildirilmesi,

Bölüm 8’de klinik araştırmaya yönelik kayıt, gizlilik, denetim ve sorumluluklar belirtilmiştir.

Klinik araştırmalara yönelik diğer bir düzenleme Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından 29 Aralık 1995’de 51748 sayı ile yayımlanan İKU kılavuzudur (bakınız Ek 3) Bu kılavuzun amacı tıbbi farmasötik ürünler veya ilaç olarak geliştirilmekte olan etkin maddeler kullanılarak insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, gönüllülerin haklarının, onurlarının ve mahremiyetlerinin korunması ve araştırmanın verimli, güvenilir, doğru ve uluslararası standartlara uygun nitelikte olmasının sağlanması için, yürürlükteki ilgili mevzuatın uygulanmasına ait esasları ve ayrıntıları açıklamaktadır.

Resmi Gazete’de 12/10/2004 tarih ve 5237 sayı ile yayınlanmış olan Türk Ceza Kanunu’nun 90. maddesinde insanlar üzerinde deney başlığı ile klinik araştırmalar ile ilgili hukuk kurallarını düzenlemektedir.

Tablo5: AB üyesi ülkeler için yetkili makamlara yapılacak başvurularda üye ülkede sunulması gereken bilgiler ²⁰.

GEREKEN BİLGİLER	AVU.	BEL.	DAN.	FIN	FRA.	ALM.	YUN.	ITA.	IRL.	LÜK.	HOL.	POR.	İSP.	İSV.	İNG
TEMEL BİLGİLER	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
EUDRACT numarasının alındığına dair teyit	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Başvuru ön yazısı	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Başvuru formu	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Mevcut değişiklikleri içeren protokol	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Araştırmacı broşürü	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Araştırma ilacı ürün dosyası (AIÜD)	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Kısa Ürün Bilgileri (KÜB) (Toplulukta pazarlama)	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Başvurunun yapıldığı Yetkili Makamların Listesi ve kararların ayrıntıları	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Mevcut olduğunda, etik kurulu görüşünün kopyası	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
ÜYE ÜLKE'YE SPESİFİK BİLGİLER															
Denekle ilgili															
Bilgilendirilmiş rıza formu	Evet	Hayır	Evet D	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Denek bilgi broşürü	Evet	Hayır	Evet D	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet		Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır
Deneklerin çalışmaya alınmasına ilişkin Protokol ile ilgili	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Protokolün ulusal dildeki özeti	Hayır	B	Hayır	Hayır	Evet	Hayır		Evet	Evet		Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet
Aynı çalışma ilacı ile bütün aktif çalışmaların ana hatları	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır		Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet
Mevcut olduğunda, çalışmanın meslektaşlar tarafından incelenmesi	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Ana/koordine eden araştırmacı tarafından yapılan etik değerlendirme	Hayır	Hayır	Evet E	Hayır	Hayır	Hayır			Hayır		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

GEREKEN BİLGİLER	AVU.	BEL.	DAN.	FIN.	FRA.	ALM.	YUN.	ITA.	IRL.	LÜK.	HOL.	POR.	ISP.	ISV.	İNG.
Aİ ile ilgili															
AB ülkesinde üretilmişse:															
- Direktifin 13.1. Maddesinde referans edilen ve bu yetkinin kapsamını belirten	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet			Evet		Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
Aİ AB'de üretilmemişse:															
Kalite Sorumlusunun, üretim , yerinin en azından AB GMP kurallarına eşit olan GMP kurallarına uyduğunu belirten beyanı	Evet	Evet			Evet	Evet			Evet		Hayır		Evet	Evet	Evet A
- Direktifin 13.1. Maddesinde referans edilen ithalatçı yetkisinin kopyası	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet					Hayır			Evet	Evet
İstisnai vakalarda test ürünün için analiz sertifikası:															
-katışıklılıklar spesifikasyonlar tarafından gerekçelendirilmediğinde		C			Evet	Evet					Hayır			Evet	
- spesifikasyonların yerine getirildiğini kontrol etmek için spesifik talep		C			Evet	Evet					Hayır			Evet	
Katışıklılıklar spesifikasyonlar tarafından gerekçelendirilmediğinde	Evet	C	Evet	Evet	Hayır	Evet		B	Evet		Hayır		Evet	Evet	Evet
Viral güvenlik çalışmaları	Evet	Evet	Evet F	Evet	Evet	Evet		B	B		Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
Ulusal dilde etiket örnekleri	Hayır	C	Hayır	Hayır	Hayır	Evet			Evet		Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
Özel karakteristikleri olan çalışmalar veya ürünleri kapsamak için	Hayır	C	Evet	Evet	Evet	Hayır		Evet	Evet		Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
Uygun olduğunda TSE Sertifikası	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet A	Evet			Hayır		Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
Aktif biyolojik maddenin GMP statüsünün beyanı	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet			Hayır		Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
Uygun olduğunda üretim lisansı	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet			Evet		Hayır	Evet	Evet	Evet	B
Kalite Sorumlusunun, üretim yerinin GMP kurallarına uyduğunu belirten	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet			Evet		Hayır	Evet	Evet	Evet	
Tesisler ve ilgili kadro															
Çalışma için tesisler	Hayır	Hayır	Hayır	E	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır A	Hayır		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Koordine eden araştırmacının özgeçmişi	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Her ana araştırmacının özgeçmişi	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet C		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Destekleyici kadro ile ilgili bilgi	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır A	Hayır		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

ÜYE ÜLKELER İLE İLGİLİ EK AÇIKLAMALAR

Aşağıdaki bilgilerden önceki harfler (örn. A.B.C.) yukarıdaki tabloda Üye Ülke sütünü altındaki harflere referans yapar ve sunulacak bilgiler ile ilgili ek açıklamalar sağlar. Asteriskler (*) yukarıdaki tablodaki asteriklere referans yapar ve tartışma yapmak üzere Üye Ülke'den yorumlar sunar.

Belçika:

- A. Bu kılavuzun hükümleri tarafından sunulan feragat ile.
- B. Mevcutsa.
- C. Talep üzerine.

Danimarka:

- A. Aİ, KÜB'ün şartları çerçevesinde kullanılıyorsa KÜB yeterlidir. Lütfen ENTRE/6418/1'deki tablo 1'e referans yapın.
- C. KÜB bir 3. ülkeden bir karşılaştırma ilacı ile ilgiliyse veya Aİ Danimarka'da bir PY'ye sahip değilse.
- D. DKMA normalde bu dokümanları değerlendirmez. Hasta dosyalarına erişimin mümkün olmasını garantilemek istiyoruz.
- E. Protokolde açıklanmalıdır.
- F. AİÜD'de değil.
- G. Aİ AB'de bir PY'ye sahip değil.
- H. Yalnızca Danimarkalı araştırmacıların.

5.TARTIŞMA

Yeni ilaç bulunması ve geliştirilmesiyle uğraşan kuruluşlarda her yıl binlerce kimyasal madde sentez edilir ve bunların çok büyük bir kısmı klinik öncesi denemeler sonucunda önemini kaybederler. Sadece birkaç tanesi klinik denemeye değer bulunur ve bunlardan da belki hiçbirinin klinik kullanımı olmayabilir. Burada klinik öncesi değerlendirmede aday kimyasal maddeye tarama testleri, farmakokinetik, farmasötik incelemeler, toksisite deneyleri ve diğer farmakolojik deneyler yapılır. Klinik öncesi değerlendirme döneminde elverişli bulunan maddelerin ruhsatlandırılıp pazarlanmaları için ilgili resmi makamlara başvurmadan önce sağlam ve hasta insanlar üzerinde belirli protokollere göre geniş ölçüde incelenmeleri gerekmektedir. Klinik denemeler genellikle 10-15 yıl sürer ve çok büyük maliyet gerektirir. Klinik denemelerin amacı, yeni ilacın:

- 1- Öngörülen tıbbi kullanılış yerinde etkinliğinin bulunduğunu kanıtlamak
- 2- İnsanda ne gibi istenmeyen etkilerinin bulunduğunu yani güvenliğini belirlemek
- 3- Aynı kullanılış yerinde kullanılmakta olan yerleşmiş ilaçlara göre etkililiğini ve yarar/zarar oranını kıyaslamak, onlara göre üstün olup olmadığını ve varsa üstünlük derecesini belirlemektir¹.

İlk iki amaç bakımından uygun görülen ve mevcut ilaçlara göre üstünlük gösterdiği ya da hiç olmazsa onlar kadar yararlı olduğu saptanan ilacın ruhsatlandırılması için başvurulur. Yeni araştırma ilaçlarının klinik denemeleri esas olarak üç dönemde yapılır; ilaç ruhsatlandırılıp pazarlandıktan sonra dördüncü dönem incelemeleri yapılır. İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar çeşitli amaçlarda yapıldıkları için yaklaşım, özne sayısı ve protokol bakımından belirgin fark gösterirler¹.

İnsanların üzerinde yeni ilaçların denenmesi, bir yanda teknik bakımdan sıkı bilimsel ve teknolojik kurallara ve öte yandan etik yönden de ülkelerin ilgili mevzuatını, resmi makamlarını ve uluslararası kuruluşların yaptığı düzenlemelerin sıkı kurallarına bağlanmıştır. Bu deneylerin yapılabilmesi için klinik araştırmaların yapılacağı kuruluşun veya bölgenin yerel etik kurullarından, resmi makamlarından ve bu makamın Türkiye’de olduğu gibi Merkezi Etik Kurulundan çalışma protokolü için onay ve izin alınması zorunluluğu vardır. Araştırmaya başlamadan önce ve araştırma sırasında uyulması gereken bütün kurallar yönetmeliklerce belirlenmiştir. Yönetmeliğe göre etik kurullar araştırma başvurusunu gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri de dikkate alarak etik yönden inceler. Ülkemizde insanlar üzerinde yapılacak ilaç araştırmalarıyla ilgili yasal hükümler 1982 Anayasası’nın 17. maddesine ve 1987 yılında yürürlüğe giren Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu’nda yer almıştır. Bu yasanın belirtilen hükmünün uygulanmasına açıklık getirmek üzere Bakanlık 1993’de „İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik“ yayınlamış ve yürürlüğe girmiştir. Türkiye ile AB’nin mevzuatını uyumlu hale getirme ve Avrupa müktesebatını benimseme yolunda düzenlemeler yapılmıştır.

AB’de ilaç yönetiminin üst organı Avrupa İlaç Değerlendirme İdaresi’dir (AİDİ/EMEA). ABD’deki Besin ve İlaç İdaresi (Bİİ/FDA) eşdeğeridir. AB yasal mevzuatının ilaç düzeni ile ilgili olanlar Avrupa Topluluğu’nda İlaç Ürünlerini Yöneten Kurallar isimli10 ciltlik bir kitapta toplanmıştır. Üye ülkelerin ulusal yasaları AB’nin yasal düzenlemelerine aykırı olmamak koşuluyla yürürlüktedir ve geçerlidir¹ (Bakınız Tablo 5).

AB’ye üye ülkeler arasında yapılan ortak düzenlemelere ilave olarak UUK, ABD, AB ve Japonya’nın resmi ilaç düzenleme makamları ve araştırmaya dayalı ilaç endüstrisi kuruluşlarının ortak çabalarıyla kurulmuştur. UUK sisteminin kuruluş amacı ilaç üreticisi üç tarafın yeni ilaç geliştirme ile ilgili bütün etkinliklerini ve gerekli belgelerini

uyumlandırmak, böylece daha kaliteli yeni ilaçları daha kısa zamanda geliştirmek, kendi ülkelerinde yeni ilaçların düzenleme makamları tarafından değerlendirilmesini hızlandırmak ve bir ülkede geliştirilen ilacın sisteme dahil diğer ülkelerde ruhsatlandırılmasında gereksiz tekrarını önleyerek ilaç ruhsatlarının karşılıklı tanınmasını kolaylaştırmak ve hızlandırmaktır. Bu amaçların gerçekleştirilebilmesi için yeni ilaç geliştirmenin klinik öncesi ve klinik dönemlerindeki bütün çalışmaları ve yeni ilaç içeren teknik kılavuzların metinlerini ve yorumlarını tek düze hale getirilmesi önemlidir. UUK resmen üç tarafı ilgilendirir gibi görünse de tüm dünya ülkelerinde ruhsatlandırma işleminin harmonize edilmesini amaçlamıştır. Bu alandaki gelişmeler doğaldır ki Türkiye'yi de yakından ilgilendirmektedir. Ancak bu sistemin kılavuzlarının çoğu ilaç geliştirmenin klinik öncesi ve klinik dönemleri ile ilgili olduğu için, Türkiye'de şimdilik AR-GE etkinliğinin bulunmaması nedeniyle kılavuzların büyük bir kısmı Türkiye'deki ilaç endüstrisini doğrudan ilgilendirmeyen bir öznellik içermektedir. Sadece kalite ile ilgili belgeler, ortak teknik belge başta olmak üzere multidisipliner belgeler konjonktürel olarak ilgilendiren düzenlemeler arasında sayılmaktadır¹.

Türkiye AB'ne katılım sürecinde hasta hakları, ceza kanunu ve biyoteknolojik ilaçlar konusunda bir çok önemli reform geçirdi. Son zamanlarda Türkiye'de yapılan klinik araştırmaların sayısı artmakta ama uluslararası standartlarla karşılaştırıldığında azalmaktadır²⁴.

Klinik araştırmalarda Türkiye'nin AB üye ülkesi ve ABD'de yapılan klinik araştırmalara girebilmesi hastaların etkin ve güvenilir ilaçlara ulaşabilmesini hızlandırır. Bu nedenle ülkemizdeki yönetmelikteki farklılıkların giderilmesi ilaç araştırmaları ve ruhsatlandırma aşamalarının hızlı ve doğru olarak sonuçlandırılması için en az düzeye indirilmesi veya ortadan kaldırılması gerekmektedir.

6.SONUÇ

Preklinik dönemde elverişli bulunan maddelerin piyasaya çıkmadan önce farklı insan gruplarında denenmesi gerekmektedir. İlaç ruhsat aldıktan sonra da yeni doz, yeni endikasyon, yeni kullanım şekli gibi konularda araştırmalara devam edilmektedir.

İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar hem bilimsel hem de etik kurallara uygun olarak yapılması gerekmektedir. Etik kurallar çeşitli yönetmelik ve kılavuz gibi düzenlemeler ile yazılı hale getirilmiştir.

Ülkeler arasında klinik araştırma mevzuatlarının farklı olması ilacın etkililiğini, yan etki, advers etki profilinin bulunması ülkeler arasındaki bireysel farklılığın ortaya konması yolunda yapılan paralel çalışmaları zora sokmaktadır. Bu yüzden ülkemizde AB standartlarına ulaşmak ve harmonizasyon sağlamak amacıyla yeni mevzuat çalışmaları yapılmaktadır. Yeni mevzuatla klinik verilerin karşılıklı kabulünü kolaylaştırmak için tek bir standart sağlanması klinik araştırma taraflarına yardımcı olacak, böylece klinik araştırma sayısı artarak insan sağlığına büyük katkılar sağlayacaktır.

7. ÖZET

Klinik İlaç Araştırmalarının Türk ve Avrupa Birliği Mevzuatında Karşılaştırılması.

Türkiye’de klinik ilaç araştırmalarının yasal düzenlemeleri oldukça yenidir. En yakın düzenleme 1960 tarihli Tıbbi .deontoloji Nizamnamesi’dir. Bu düzenleme klinik araştırmaya izin verir, klasik hasta-doktor ve doktor-doktor ilişkilerini düzenler. İnsanlarda yürütülen ilaç araştırmaları hakkında diğer düzenleme 1987’de yürürlüğe girer. Son olarak, İlaç Araştırmaları Hakkında Direktif 1993’te yayınlandı. 1993 yönetmeliğinin adı “İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik”tir. Bu düzenleme ile Türkiye’de ilaçla ilgili klinik araştırmalar uluslararası standartlar benimsenmiş araştırmacıların ve gönüllülerin yasal hakları sağlandı. İki yıl sonra İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu’nun ilk basımını yayınladı.

Türkiye yönetmeliği ile AB talimatı arasında bazı farklılıklar vardır. Bunların bazıları; klinik araştırma alanları, etik komite için başvuru dökümanları, etik komite yapısı, advers olay raporlama, sponsorun yetki ve görevleri, başvuru süresini hızlandırma, araştırmacı sorumlulukları ve yetkileri, cezalar.

AB direktifleri ve Türkiye kuralları arasında farklılıklardan dolayı, Türkiye sağlık otoriteleri, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, AB direktifleri ile ilgili olarak yeni taslak bir yönetmelik hazırladı. Yeni döküman “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ve bu 2001/20/AB ve 2005/28/AB direktifleriyle paraleldir. Yeni yönetmelik AB ülkeleri ve ülkemiz arasındaki farklılıkları çözmek için önemli bir adımdır.

Anahtar Kelimeler: Klinik ilaç araştırmaları, AB direktifleri, Türkiye’de ilaç prosedürleri.

8. SUMMARY

Comparison of clinical trials in Turkish and European Union (EU) regulations.

Legal regulations of clinical drug trials in Turkey are quite new. The earliest regulation is the Regulation on Medical Deontology, dated 1960. This regulation allows clinical trials, and regulating classical physicians-patient and physician-physician relations. The other legal regulation on drug trials conducted on human beings comes into force 1987. Finally, the Directive on Drug Researches, which was published 1993. The name of the 1993 bylaw is "Bylaw on Drug Research". With this regulation, clinical trials that are related drug in Turkey that appropriate international standards and legal rights of researchers and volunteers are guaranteed. Two years later, the ministry's Directorate of Drug and Pharmacy published the first edition of Good Clinical Practice Guidelines.

There are some differences in between Turkey bylaw and EU directions. Some of them are; clinical trial sites, application documents for ethical committee, ethical committee structure, adverse event notification, power and duty of sponsor, speed up to process of approval, investigator qualifications and responsibility, penalties.

Due to differences between EU directives and Turkish rules, Turkish health authorities, General Directorate of Pharmacy and Pharmaceuticals, has made a new draft regulation concerning with EU directions. The new document is "Bylaw on the Clinical Trials Conducted by Medicinal Products Used in Humans", and it is in parallel to the 2001/20/EC and 2005/28/EC directives. The new bylaw is an important step to solve differences between EU countries and our country.

Key Words: Clinical drug trials, EU directives, drug procedures in Turkey.

9. KAYNAKLAR

1. Kayaalp O. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler.3.baskı.Ankara:Hacettepe-Taş;2005 s.14,15,48,64,81,62,117,459,473,474,475,476
2. Başgut B, Abacıoğlu N. İlaç Sanayiinde Araştırma Geliştirme ve Yeni İlaçlar. Üniversite ve Toplum [düzenli elektronik dergi] 2005-Eylül [15.08.2008]; elektronik adresi: <http://www.universite-toplum.org>
3. Avrupa Parlamentosu ve Konseyi. Beşeri tıbbi ürünler ile ilgili klinik araştırmaların yürütülmesinde iyi klinik klinik uygulamaların gerçekleştirilmesi ile ilgili üye devletlerin yasa, yönetmelik ve idari hükümlerin yakınlaştırılmasına ilişkin 2001/20 AT Direktifi. Brüksel. Avrupa Toplulukları Resmi Gazetesi; 2001
4. Toplum için [internette].2007 [16.02.2007 okundu]. elektronik adresi: <http://www.clinicstr.org/>
5. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. İlaç Araştırmaları Hakkındaki Yönetmelik. Ankara: Bakanlık; 1995
6. History of Clinical Trials: How it All Began [online].2004.[cited 2006 May 8] Available from URL: <http://www.healthandage.com/>
7. Akan H. Dünyada ve Türkiye'de Klinik Araştırmaların Geçmişi içinde: Akan H, editörler. Klinik Araştırmalar Kitabı. 1.baskı. Ankara:Bilimsel Tıp; 2006.s.13-14
8. İskit BA. Etik Kurulların Oluşumu, Gelişimi ve İşlevleri. Hacettepe Tıp Dergisi [düzenli elektronik dergi] 2005-Eylül [20 Aralık 2007];36: [izlenen makalenin ekran sayısı]. URL: <http://www.tip.hacettepe.edu.tr/>
9. Gökdoğan R, Şardaş S. Klinik İlaç Araştırmalarında İlaç Güvenliliğinin Önemi.içinde: Akan H, editörler. Klinik Araştırmalar Kitabı. 1.baskı. Ankara: Bilimsel Tıp; 2006.s.107
- 10.Ergün H.Türk Farmakoloji Derneği KFÇG Ülkemizde İlaç Güvenliliği İzleme Sempozyumu. 16 Aralık 2005. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğini İzleme Değerlendirme ve Danışma Komisyonu Çalışmaları slaytları. URL: <http://www.tdf.org.tr/>
- 11.Golberg B, Countdown to the European Union's GCP Directive [online] 2004 [cited 2006 April 8]. Available from:URL: <http://www.diahome.org>

12. Uluslararası Uyum konferansı (UUK)-İyi Klinik Uygulamalar (İKU) Konsolide Kılavuz. içinde: Akan H, editörler. Klinik Araştırmalar Kitabı. 1.baskı. Ankara: Bilimsel Tıp; 2006. s.247-248
13. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. İyi klinik Uygulamaları Kılavuzu. Ankara: Bakanlık; 1995
14. Akan H, İlbars H, Ayhan Hİ, Kansu E, Akova M, Akbaş O, Ömeroğlu N, Ari Ç, Tetik E, Taylan E et al. New GCP Rules in Turkey. Monitor 2005, February:41-44
15. Dağıstanlı S. Klinik Araştırmalarda Yasal Otorite. içinde: Akan H, editörler. Klinik Araştırmalar Kitabı. 1. Baskı. Ankara; Bilimsel Tıp; 2006.s.172
16. Avrupa Komisyonu. İnsanların kullanımına yönelik araştırma aşamasındaki tıbbi ürünlerle ilgili iyi klinik uygulamalarının ayrıntılı kural ve ilkeleri ile bu ürünlerin imalat ve ithalat izinlerini almak için gereken hususların belirlenmesine dair 2005/28/AB sayılı komisyon direktifi. Brüksel. Avrupa Toplulukları Resmi Gazetesi; 2005
17. Yerel Etik Kurullar [internette]. 2007[01.01.2008] elektronik adresi: <http://www.ieqm.gov.tr/>
18. Akan H, Akova M. Çocuklar Üzerinde Yapılan Klinik Araştırmalarda Standartlar. İçinde: Akan H, editörler. Klinik Araştırmalar Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp; 2006. S.199-200
19. Süzer Ö. Türkiye'deki Erken Faz Klinik Çalışmalar.TFD KFCG Elektronik Bülteni 2007 –Aralık [Ocak 2008] URL: <http://www.tfd.org.tr/kfcg>
20. Avrupa Komisyonu Kuruluş Genel Müdürlüğü. İnsanların kullanması için tıbbi ürünlerle klinik araştırmalar hakkında Etik Komite'nin fikri için bir başvuruda sunulacak dökümantasyon ve başvuru şekli konusunda ayrıntılı kılavuz. Brüksel. Avrupa Komisyonu; 2003
21. Avrupa Komisyonu Kuruluşlar Genel Direktörlüğü. Bir beşeri tıbbi ürün ile ilgili klinik çalışmalar için yetki talebinde bulunulması, önemli değişikliklerin bildirimi ve çalışmanın sona erdiğinin beyan edilmesine ilişkin ayrıntılı kılavuz. Brüksel. Avrupa Komisyonu; 2003
22. Avrupa Komisyonu Genel Müdürlük Kurumu. Avrupa Klinik Çalışmalar Veritabanı Üzerine Ayrıntılı Kılavuz (EUDRACT Veritabanı). Brüksel. Avrupa Komisyonu; 2003
23. Avrupa Komisyonu Teşebbüs Müdürlüğü. İnsanlarda kullanılan tıbbi ürünlerle ilgili klinik çalışmalarda meydana gelen advers

reaksiyon raporlarının toplanması, doğrulanması ve sunulması üzerine ayrıntılı kılavuz. Brüksel. Avrupa Komisyonu; 2003

24. Kansu E, Akbaş O, Hayran M, Ayhan Hİ, Akova M, Akan H, Ömeroğlu N, Arı Ç, Tetik E, Taylan E. Et al. Clinical Scientific Research Potentials in Turkey. Monitor 2006, October:51-54

10. EKLER

Ek 1: İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

Ek 2: Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
(Taslak)

Ek 3: İKU Kılavuzu

Ek 4: Türk Ceza Kanunu Madde 90

Ek 1 :

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

(Resmi Gazete Yayın Tarihi : 29.01.1993, Sayı : 21480)

BÖLÜM I

Genel Hükümler

Amaç

MADDE 1 - Bu yönetmeliğin amacı ; hastalıklardan korunma, teşhis, tedavi veya vücudun herhangi bir fonksiyonunu değiştirmek amacı ile kullanılmak üzere yeni geliştirilen sentetik, bitkisel ve biyolojik kaynaklı maddeler ve bu maddeler kullanılarak hazırlanacak terkipler ile gönüllü insanlar üzerinde yapılacak klinik araştırmaların safhalarını, niteliğini, bunların tabi olduğu esas ve usuller ile bunlardan doğacak sorumluluğun esaslarını belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2 - Bu yönetmelik, yukarıda belirtilen amaçlarla, ilaç kullanılmak suretiyle insanlar üzerinde yapılacak tıbbi araştırmaların şeklini ve kontrolünü, bu araştırmaları yapacak kişi, kurum ve kuruluşları kapsar.

Dayanak

MADDE 3 - Bu Yönetmelik, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu, 2827 sayılı Nüfus Planlaması Hakkında Kanun ile 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Karamame'ye dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4 - Aksi belirtilmedikçe, bu Yönetmelikte geçen deyimlerden ;

- a) Bakanlık : Sağlık Bakanlığı'nı,
- b) İlaç : Hastalıklardan korunma, teşhis, tedavi veya vücudun herhangi bir fonksiyonunu değiştirmek üzere bu Yönetmeliğe göre yapılacak klinik araştırmalarda kullanılacak sentetik, bitkisel veya biyolojik kaynaklı etken madde, terkip ve/veya farmasötik müstahzarları,
- c) Klinik araştırma : İlaçların etkilerini ve/veya yan etkilerini, emilim, dağılım, metabolizma ve atımlarını araştırmak ve değerlendirmek amacıyla insanlar üzerinde yürütülen tüm çalışmaları,
- d) Etik kurul: İlaçla yapılacak klinik araştırma isteğinin incelenebilmesi, klinik araştırma ve çalışmaların etik açıdan değerlendirilmesi ve kontrolü amacıyla, Bakanlık merkezinde Bakanlıkça teşkil edilen kurulu,
- e) Yerel etik kurullar: Araştırmayı yapacak kurum ve kuruluşlarda oluşturulan ve bu Yönetmelik'te tesbit edilen görevleri yürüten kurulları,

İfade eder.

İzin Mecburiyeti

Madde 5 - Herhangi bir ilaç konusunda bilimsel amaçla klinik araştırma yapmak isteyen kişi, kurum veya kuruluşlar, bu Yönetmelik hükümlerine uygun olarak yerel etik kurul aracılığıyla Bakanlığa başvuruda bulunmak ve izin almak zorundadırlar.

Araştırmayla ilgili olarak hazırlanacak "araştırma protokolü" ve diğer dokümanlar Bakanlığa sunulur. Etik Kurul'un gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler de dikkate alarak, etik yönden uygun gördüğü araştırmaların uygulamaya konulmasına, Bakanlıkça izin verilir.

İzne Tabi Araştırmalar

Madde 6 - Bakanlıktan izin alınması gereken araştırmalar :

- a) Farmasötik müstahzar olarak henüz Bakanlıkça ruhsatlandırılmamış ilaçlarla yapılan tüm klinik araştırmaları,
- b) Farmasötik müstahzar olarak Bakanlıkça ruhsatlandırılmış bulunan ilaçlarla yapılacak,
 - Yeni endikasyon çalışmalarını,
 - Daha önce çalışılmamış bir hasta grubu üzerinde yürütülecek uygulama çalışmalarını,
 - Öngörülen dozun üstünde, yüksek doz çalışmalarını,

Kapsar.

Araştırmaların Temel Esasları

Klinik Öncesi Araştırmalar :

Madde 7 - Yeni geliştirilen bir ilacın, klinik öncesi farmakolojik, toksikolojik ve farmasötik araştırmaları tam ve uygun deneysel yöntemler kullanılarak yapılmadan I. Dönem klinik araştırmalarına geçilemez.

Bu çalışmaların değerlendirilmesinde aşağıda belirtilen hususlar öncelikle dikkate alınır :

- a) Klinik öncesi araştırmaların uygun deney hayvanlarında ve uygun metodlarla yapılmış olması,
- b) İlacın ve etkinin özelliğine göre uygun sayıda deney hayvanı kullanılmış olması,
- c) Etki, yan etki, diğer maddelerle etkileşim, toksisite, teratojenite, mutajenite, fertilité, kanserojenite ile ilgili çalışmaların uygun doz aralıkları ve uygun sürelerde yapılmış olması,
- d) Farmakokinetik çalışmaların uygun biyolojik örneklerde ve uygun parametreler değerlendirilerek yapılmış olması,
- e) Araştırılacak ilacın fizikokimyasal özellikleri, farmasötik üretim yöntemleri, safsızlık limitleri ve analiz metodları, stabilitesi, gerektiği takdirde in-vitro biyoyararlanım araştırma sonuçlarının tam olarak verilmiş olması.

Gerek görüldüğünde bu araştırmalarla ilgili ek bilgiler verilmesi talep edilir.

Klinik Araştırmalar :

Madde 8 - İnsanlar üzerinde bilimsel amaçla ilaç kullanılarak yapılacak tıbbi araştırmaların yürütülmesinde aşağıdaki hususlara uyulur :

- a) İnsan üzerinde yapılacak ilaç araştırmalarında Helsinki Deklarasyonu ve ekleri kararlar ile Tıbbi Deontoloji Tüzüğü'ne tam olarak uyulur.
- b) Dokuzuncu maddede belirtilen I., II., III. Dönem denemeler, gönüllülerde ve kişinin yazılı rızası ile yapılır.

Yapılacak araştırmaların kapsamı, amacı, zarar ve tehlikeleri, gönüllülere tam ve yazılı olarak anlatılır.

Kesin bir zorunluluk olmadıkça, 18 yaşını tamamlamamış olanlar ile gebeler ve mümeyyiz olmayanlar üzerinde I. ve II. Dönem ilaç denemeleri yapılmaz. III.

Dönem denemeler, velayet veya vesayet altında bulunanlar için, ancak veli ve vasilerinin yazılı muvafakatı ile yapılır.

- c) Araştırmalardan elde edilen bulgu ve sonuçlar ile özellikle yan/advers etkiler, araştırmacı veya destekleyen kuruluş tarafından her altı ayda, yerel etik kurul aracılığı ile Bakanlığa bildirilir. Ancak, ilaca bağlı ölüm vakalarında ve ciddi yan etkilerin görülmesi halinde, araştırma hemen durdurulur ve durum 24 saat içinde sözlü ve yazılı olarak en hızlı yöntemle Bakanlığa bildirilir.
- d) Etik kurul, durumu en geç bir hafta içinde görüşür ve kararını yazılı olarak bildirir.
- e) Araştırmanın durdurulması halinde, araştırmacının elinde kalan tüm ilaçlar bir tutanak ile yerel etik kurul vasıtasıyla en geç bir hafta içinde Bakanlığa teslim edilir.
- f) Araştırmanın her türlü hukuki ve mali sorumluluğu, araştırmayı yapan ve destekleyen kişi, kurum ve kuruluşlara aittir.

BÖLÜM II

Klinik Araştırma Dönemleri, Etik Kurullar ve Klinik Araştırma Protokolü

Araştırmacılar

Madde 9 - Klinik araştırmaları yürütecek sorumlu araştırmacıda aranacak özellikler şunlardır :

- a) Tıp doktoru olmak ve uzmanlık dalında veya doktoradan sonra kendi uzmanlık dalında en az 5 yıl tecrübesi bulunmak,
- b) Araştırmanın niteliğine uygun bir ekiple çalışmak.

Klinik Araştırma Dönemleri

Madde 10 - Tüm klinik araştırmalar, gerek araştırmaya tabi tutulanların emniyetini sağlamaya ve gerekse araştırmanın sağlıklı şekilde takibine elverişli teçhizat, personel ve laboratuvar imkanlarına sahip, tam teğekküllü eğitim hastanelerinde yürütölür ve dört dönemde yapılır.

I. Dönem : İlacın farmakokinetik özellikleri (emilim, dağılım, metabolizma, atılım), toksisitesi, biyoyararlanımı, vücut fonksiyonlarına etkisi ve biyolojik aktivitesi, az sayıda sağlıklı gönüllüler üzerinde denenir. Bu araştırmaların yapılacağı yerde, her türlü acil tıbbi desteği sağlayacak imkanların ve araştırmaların mahiyetine uygun laboratuvarların bulunması gereklidir. Bu dönem çalışmalar, klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakologlar ile uzman tıp doktorları tarafından birlikte yürütölür.

II. Dönem : Az sayıda seçilmiş hasta üzerinde, ilacın etkili doz sınırları, klinik etkinliği, biyolojik aktivitesi, yararı, güvenilirliği, hastalık halinde farmakokinetik özellikleri ve toksisitesi araştırılır.

Bu dönem çalışmaların deneklerle yürütölülecek bölümü, uzman tıp doktorlarının sorumluluğu altında, ilgili deneyleri yapabilecek ve bir klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakoloğun bulunduğu bir ekip tarafından yürütölür.

III. Dönem : I. ve II. Dönemlerde olumlu bulunan ilaç, daha geniş sayıda hasta üzerinde etkinliği, emniyeti ve değişik dozları yönünden denenir. Bu araştırmalar, uzman tıp doktorları tarafından yürütölür.

IV. Dönem : İlaçların, farmasötik müstahzar olarak ruhsatlandırılmasından sonra, kabul edilen endikasyonları üzerinde emniyeti, doz farklılıkları ve yan etkileri gibi konular araştırılır. Bu araştırmalar, uzman tıp doktorları tarafından yürütölür.

Etik Kurullar

Madde 11 - İnsan üzerinde yapılacak araştırmaları etik yönden değerlendirmek üzere, yerel etik kurullar ile Bakanlık merkezinde bir Etik Kurul kurulur.

Etik Kurul'un Teşkill

Madde 12 - Etik Kurul, Bakanlık Müsteşarı'nın veya görevlendirilecek bir Müsteşar Yardımcısının başkanlığında, aşağıda belirtilen üyelerden oluşur :

- a) Üniversitelerden (tıp fakültelerinden) seçilecek tıp faköltesi kökenli üç farmakolog öğretim üyesi,
- b) Üniversitelerden (tıp fakültelerinden) seçilecek üç klinisyen öğretim üyesi,
- c) Üniversitelerden (eczacılık fakültelerinden) seçilecek eczacılık faköltesi kökenli üç öğretim üyesi (bir farmasötik kimyacı, bir farmasötik teknolog ve bir toksikolog),
- d) Türk Tabipleri Birliği Merkez Konseyi'nce seçilecek bir uzman tıp doktoru,

- e) Türk Eczacılar Birliği Merkez Heyeti'nce seçilecek bir eczacı,
- f) Türk diş Hekimleri Birliği Merkez Heyeti'nce seçilecek bir diş hekimi,
- g) Bakanlıkça seçilecek üç klinisyen,
- h) Bakanlık İlaç Ruhsat Komisyonu'ndan seçilecek bir üye,
- i) Hukuk Fakültelerinin ilgili bilim dalından seçilecek bir öğretim üyesi,
- j) Adli Tıp Kurumu tarafından seçilecek bir uzman tıp doktoru,
- k) Tedavi Hizmetleri Genel Müdürü,
- l) İlaç ve Eczacılık Genel Müdürü,
- m) Bakanlık I. Hukuk müşaviri.

Etik Kurul üyeleri iki sene için Bakanlıkça görevlendirilirler ; bir dönemden fazla görev almak mümkündür. Etik Kurul'a seçilecek üyelere, uzmanlık dallarında en az 10 yıllık deneyim aranır.

Bir takvim yılı içinde, izinsiz ve mazeretsiz olarak üst üste üç toplantıya katılmayan üyenin üyeliği düşer ve yerine aynı nitelikte yenisi seçilir. Kurul üyeliğinden çekilme ve düşme Bakan onayı ile onayın tebligatının yapılmasından sonra yürürlüğe girer.

Kurul, üye tam sayısının en az üçte ikisinin iştiraki ile toplanır, kararlar Kurul üye tam sayısının ekseriyetinin oylarıyla alınır.

Etik Kurul'un Görevleri

Madde 13 - Etik Kurul'un görevleri Şunlardır :

- a) Klinik araştırmalar ile ilgili olarak yerel etik kurullar tarafından Bakanlığa sunulan ve bu Yönetmelikte belirtilen dokümanları incelemek ve gerekçeli olarak kararını bildirmek,
- b) Gerek gördüğünde, projelerin uzmanlara incelettirilmesini önermek,
- c) Yerel etik kurulların raporlarını incelemek, değerlendirmek ve müteakip dönemlere geçiş için görüş bildirmek,
- d) Yerel etik kurullardan gelen projeleri, alındığından itibaren en geç iki ay içerisinde değerlendirmek, zorunlu sebeplerden dolayı gecikme olacak ise bunu aynı süre içinde gerekçeli olarak yazı ile bildirmek (bu süre, en fazla bir kez uzatılabilir),
- e) Bu Yönetmeliğin diğer maddeleri ile kendisine verilen görevleri yapmak.

Yerel Etik Kurulların Teşekkülü

Madde 14 - Yerel etik kurullar, araştırmanın yapılacağı eğitim hastanelerinde teşekkül eder. İlgili kurum veya kuruluş, yerel etik kurulu oluşturduktan sonra üyelerin adını, ünvanlarını ve biyografilerini bir ay içinde Bakanlığa bildirir.

Yerel etik kurullar aşağıda belirtilen üyelerden oluşur :

- a) Üç klinisyen doktor,
- b) Bir klinik farmakolog veya tıp doktoru farmakolog,
- c) Bir eczacı,
- d) Bir biyokimya uzmanı,
- e) Bir patolog,
- f) Mümkünse bir tıbbi deontoloji uzmanı,
- g) Yapılacak çalışmanın özelliğine uygun bir uzman.

Yerel Etik Kurulların Görevleri

Madde15 - Yerel etik kurulların görevleri Şunlardır :

- a) I. ve II. Dönem araştırmaları ile henüz ruhsat almamış ilaçlarla yapılacak III. Dönem araştırmalar için hazırlanan protokol ve belgeleri incelemek, değerlendirmek ve uygun gördüklerini en geç bir ay içinde Bakanlığa göndermek,
- b) a bendi dışında kalan III. Dönem ve IV. Dönem araştırma protokollerini incelemek, uygulanıp uygulanamayacağına gerekçeli olarak karar vermek ve araştırma özeti ile birlikte kararını yazılı olarak Bakanlığa bildirmek,
- c) Lüzum gördüğü durumlarda, gerekçesini belirterek araştırmaları durdurmak,
- d) Tıbbi Deontoloji Tüzüğü'nün 11 inci maddesine göre yapılan ve mükerrer nitelik gösteren uygulamaları, yeni ve yerleşmemiş tıbbi teknolojilerin uygulamalarını değerlendirmek ve denetlemek,
- e) 6 ncı maddede belirtilen izne tabi araştırmalar dışında kalan, ruhsatlı ilaçların biyoyararlanım araştırmaları gibi rutin testlerle ilgili projeleri değerlendirmek ve karara bağlamak.

I. II. ve III. Dönem Araştırmalarına Müracaat İçin Gerekli Dokümanlar

Madde 16 - İnsan üzerinde denenen ve/veya hiç bir ülkede ruhsat almamış ve/veya Türkiye'de ruhsat almamış ilaçlarla yapılacak araştırmalar için yapılacak müracaatlarda aşağıda belirtilen bilgi ve dokümanlar Etik kurul'a verilir.

- a) Araştırmacıların adları, ünvanları, kısa biyografileri, adresleri ve imzaları ;
- b) Destekleyen kuruluşun adı, adresi ve yetkililerinin imzaları ;
- c) Destekleyen kuruluş ile sorumlu araştırmacı arasında, sorumlulukların paylaşılmasını gösteren imzalı belge ;
- d) Araştırma ilacı ile ilgili detaylı bilgiler ;

1 - Kimyasal ve farmasötik bilgiler,

- İlacın veya ihtiva ettiği diğer maddelerin isimleri (IUPAC, INN gibi)
- İlacın kimyasal ve moleküler yapısı
- İlacın kimsayal ve fiziksel özellikleri
- İlacın üretim şekli, kontrol ve analiz yöntemleri
- İlacın diğer ilaç ve kimyasal maddeler ile in-vitro etkileşmesi
- İlacın klinik araştırmada kullanılacak formülasyonu

2 - Farmakolojik bilgiler,

- İlacın bilinen veya muhtemel etki mekanizması
- İlacın sistem ve organlara etkisi
- İlacın metabolizma, emilim, dağılım ve atılımı gibi farmakokinetik özellikleri

3 - Akut, subakut (subkronik) ve kronik toksisite çalışmaları,

4 - Teratojenik, kanserojenik mutajenik teratojenik ve reproduktif çalışmalar,

5 - Diğer klinik öncesi bilgiler,

- e) Araştırma ilacı ile ilgili klinik farmakolojik ve klinik bilgiler, bilinen veya muhtemel yan etkileri ve varsa bunların önlemleri ;
- f) 17 nci maddeye göre hazırlanmış klinik araştırma protokolü ;
- h) Araştırma ilacı ile ilgili yayın ve diğer referansların fotokopi veya ayrı basımları,

Etik Kurul gerekli gördüğü hallerde ek araştırma ve bilgiler talep edebilir.

Madde17 - Klinik araştırmalarla ilgili olarak aşağıdaki bilgileri sırasıyla ihtiva eden protokoller hazırlanır.

- a) Araştırmanın adı, amacı ve gerekçeleri,
- b) Araştırmacıların adları, ünvanları, adresleri ve imzaları,
- c) Destekleyen kuruluşun adı, adresi ve yetkililerin imzaları,
- d) Araştırmanın özeti,
- e) Araştırmayla ilgili daha önce yayınlanmış bilgiler,
- f) Araştırmanın türü,
- g) Kullanılacak ilacın ;
 - 1. Adı ve/veya kodu,
 - 2. Farmasötik şekli, kullanım yolu,
 - 3. Dozu,
 - 4. Muhafaza şartları,
 - 5. Etiketleme örneği,
 - 6. Tam bileşimi,
 - 7. Kaynağı,
 - 8. Sentez bilgileri,
 - 9. Diğer ilaç ve kimyasal maddelerle etkileşimi,
 - 10. İlacın yapıldığı yer,
- h) Metodoloji ;
 - 1. Hasta tanımı ve sayısı,
 - 2. Araştırmaya dahil olma kriterleri,
 - 3. Araştırmadan çıkartılma kriterleri,
 - 4. Araştırma süresi,
 - 5. Kontrol grupları ve kontrol süresi,
 - 6. İlaçsız dönem, tedavi dönemi ve tedavi sonrası takip dönemlerinin süreleri ve yöntemleri,
 - 7. Beraber uygulanacak diğer tedavi yolları,
 - 8. Yapılacak klinik ve laboratuvar testleri,
 - 9. Etkinin ölçüm ve değerlendirme yöntemleri ve değerlendirmede kullanılacak kriterler,
- i) Gönüllü ve/veya hastanın araştırma başladıktan sonra araştırmadan çıkarılma ve/veya doz ayarlama kriterleri,
- j) Alınması gerekli emniyet tedbirleri ve varsa entoksikasyon tedavisi,
- k) Araştırmaya son verme kriterleri,
- l) Kullanılacak değerlendirme ve istatistik yöntemleri,

- m) Hastaların olur (Muvafakat) formu örneği,
- n) Hasta takip formu örneği,
- o) Yan/advers etki takip formu örneği,
- p) Referans,
- r) Araştırma kesildiği takdirde kalan ilaçların derhal toplanıp Bakanlığa teslim edileceğine dair taahhüt,
- s) Araştırmaya katılan tüm birimlerin ve elemanların araştırma hakkında bilgilendirildiğine dair belge,
- t) Helsinki Deklerasyonu'nun son metninin araştırmaya katılan tüm araştırmacılar tarafından imzalanmış kopyası.

BÖLÜM III

Değişik ve Son Hükümler

Yönetmeliğe Aykırılık

Madde 18 - Bu Yönetmelik hükümlerine uymayan araştırmalar yasak olup; Bakanlık, gerekli gördüğünde Etik Kurul'un da görüşünü alarak, bu araştırmaları durdurur.

Araştırma İlacının İthalı

Madde 19 - Etik Kurul'ca uygun görülen çalışmalarında kullanılacak ilaçların ithaline, gerektiğinde Bakanlıkça izin verilir.

Tanıtım Yasağı

Madde 20 - Araştırmayı yapan ve/veya destekleyenler, araştırma konusu ilaç hakkında reklama yönelik bir çalışma yapamazlar.

Araştırma Hakkında Bilgi Vermek Mecburiyeti

Madde 21 - Araştırmanın başlamaması veya başladıktan sonra tamamlanmadan kesilmesi halleri, gerekçeleriyle beraber yerel etik kurul aracılığıyla Bakanlığa bildirilmek zorundadır.

Çok merkezli araştırmalarda ise, araştırmaya katılacak kişi ve/veya kurumlar hakkındaki tüm bilgiler, araştırma yürütücüsünün ilgili olduğu yerel etik kurula bildirilir.

Ruhsatlı İlaçlarla Yapılan Çalışmalar

Madde 22 - Türkiye'de ruhsatlı olmayan, ancak dış ülkelerde ruhsatlı ve ruhsat aldığı ülkede kullanılmakta olan bir ilaçla yapılacak araştırma, "III. dönem" içinde kabul edilir.

Genel Hükümlere Göre Sorumluluk

Madde 23 - İnsanlar üzerinde yapılacak ilaç araştırmalarından doğan cezai ve hukuki sorumluluklar genel hükümlere tabidir.

Araştırmaya tabi tutulan kişinin rızası, bu yüzden uğradığı zararların tazminini talep hakkını ortadan kaldırmaz.

Özel Gündemli Kurul Toplantıları

Madde 24 -

- a) Radyoaktif ilaçlar (Radyofarmasötikler) ile yapılacak araştırmalar, Türkiye Atom Enerjisi Kurumundan bir yetkilinin ve bir nükleer tıp uzmanının katılımı ile ;
- b) Bitkisel kökenli ilaçlar ile yapılacak araştırmalar, eczacılık fakültesi farmakognozi ana bilim dalından bir öğretim üyesinin katılımı ile, özel gündemli bir toplantıda görüşülür.

Geçici Madde 1 - Bu Yönetmelik kapsamına giren daha önce başlamış ve halen yürütülmekte olan klinik araştırmaları yürüten veya destekleyenler, bu yönetmeliğin öngördüğü usul içinde, gerekli bilgi ve dokümanlar ile beraber, çalışmalarını, bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren üç ay içinde Bakanlığa bildirmek zorundadırlar.

Yerel Etik Kurul bu bilgileri Bakanlığa iletmekle yükümlüdür.

Yürürlük

Madde 25 - Bu Yönetmelik yayımı tarihinden 6 ay sonra yürürlüğe girer.

Yürütme

Madde 26 - Bu Yönetmelik hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

Ek 2:

Sağlık Bakanlığından:

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

Madde 1- Bu Yönetmeliğin amacı; biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik çalışmaları da dahil olmak üzere, ruhsatlı/izinli veya ruhsatsız/izinsiz olan beşeri tıbbi ürünlerin İyi Klinik Uygulamaları çerçevesinde, gönüllü insanlara uygulanması suretiyle gerçekleştirilecek klinik araştırma ve çalışmaların tasarımı, yürütülmesi, kayıtlarının tutulması, rapor edilmesi, geçerliliği ve sair hususlarda bilimsel ve etik standartların sağlanmasına, gönüllülerin korunmasına ve onaylanmış etik kurulların teşkiline dair usul ve esasları belirlemektir.

Kapsam

Madde 2- Bu Yönetmelik, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik çalışmaları dahil olmak üzere, beşeri tıbbi ürünlerin klinik araştırmalarını, araştırma yerlerini ve bu çalışmaları ve araştırmaları gerçekleştirecek gerçek ve/veya tüzel kişileri kapsar.

Ancak, 4 üncü maddenin (y) bendinde tanımlanan girişimsel olmayan çalışmalar ile (z) bendinde tanımlanan insani amaçlı ilaca erken erişim programı, bu Yönetmeliğin kapsamı dışındadır.

Dayanak

Madde 3- Bu Yönetmelik, 14/05/1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununa, 07/05/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesinin (k) bendine, 2827 sayılı Nüfus Planlaması Hakkında Kanunun 3 üncü maddesinin üçüncü fıkrasına, 13/12/1983 tarihli ve 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamesinin 43 üncü maddesine dayanılarak;

Avrupa Birliğinin Beşeri Tıbbi Ürünler ile ilgili mevzuatına uyum sağlanması amacıyla, beşeri tıbbi ürünlerin klinik araştırmalarının yürütülmesinde İyi Klinik Uygulamalarının uygulanmasına dair 2001/20/EC sayılı Direktifine paralel olarak, hazırlanmıştır.

Tanımlar

Madde 4- Bu Yönetmelikte geçen;

a) Bakanlık: Sağlık Bakanlığını,

b) Genel Müdürlük: İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünü,

c) Beşeri tıbbi ürün/ürün: Hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonunu,

d) Araştırılan ürün: Ruhsatsız/izinsiz olan ürünler ile ruhsatlı/izinli olmasına rağmen, ruhsatlı/izinli doz, veriliş yolu ve formundan farklı biçimde kullanılan veya farklı formüle edilerek veya farklı ambalajlanarak bir araya getirilen veya ruhsatlandırılmamış/izin verilmemiş bir endikasyonda kullanılan veya ruhsatlı/izinli formu hakkında daha fazla bilgi edinilmek istenen ürünleri de kapsayan, bir etkin maddenin veya test edilen plasebonun veya klinik araştırmadaki referans ürünün farmasötik formunu,

e) Klinik araştırma: Bir veya birden fazla merkezde, gönüllü insanlar üzerinde kullanılan araştırılan ürünün, klinik, farmakolojik ve/veya diğer farmakodinamik etkilerinden bir veya birden fazlasını doğrulamak veya ortaya çıkarmak; bir veya birden fazla tıbbi ürünün advers etkilerini tanımlamak; bir veya birden fazla tıbbi ürünün emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını ve/veya güvenliğini tespit etmek; bir veya birden fazla tıbbi ürünün etkililiğini araştırmak amaçlarıyla yürütülen çalışmaları,

f) Çok merkezli klinik araştırma: Tek bir protokole göre, birden fazla merkezde yürütülen ve bu sebeple, birden fazla sorumlu araştırıcının bulunduğu klinik araştırmaları,

g) Araştırma yeri: Bu Yönetmeliğin 20 inci maddesinde belirtilen ve gönüllüler üzerinde yapılacak klinik araştırmalar için asgari şartları taşıması gereken yeri,

h) İyi klinik uygulamaları: Klinik araştırmaların uluslararası bilimsel ve etik standartlarda yapılmasını sağlamak amacıyla, araştırmanın tasarlanması, yürütülmesi, izlenmesi, bütçelenmesi, değerlendirilmesi ve raporlanması, gönüllünün haklarının ve vücut bütünlüğünün korunması, klinik araştırma verilerinin güvenilirliğinin sağlanması, gizliliğinin

muhafaza edilmesi ve sair konulardaki düzenlemeleri kapsayan ve araştırmaya iştirak eden taraflarca uyulması gereken kuralları,

i) Mesul müdür: Klinik araştırması yapılan beşeri tıbbi ürünler hakkında gerekli temel bilimsel ve teknik birikimi ve tecrübesi olan ve Bakanlık tarafından sorumlu olarak kabul edilen kişiyi,

j) Destekleyici: Bir klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden ve/veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluşu,

k) Araştırmacı: Uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış olan ve bir merkezdeki klinik araştırmanın yürütülmesinden sorumlu hekimi veya diş hekimini; araştırma bir ekip tarafından yürütülüyor ise, araştırmacı ekibin sorumlu araştırmacısı olan bir hekimi veya diş hekimini,

l) Koordinatör: Çok merkezli bir araştırmada değişik merkezlerin sorumlu araştırmacıları ile onaylanmış etik kurullar ve destekleyici arasındaki koordinasyonu sağlamaktan sorumlu olmak üzere görevlendirilen araştırmacıyı,

m) Araştırmacı broşürü: Gönüllülerin iştiraki ile yürütülecek klinik araştırmada, araştırılan ürün veya ürünlere ait klinik ve klinik olmayan verilerin tamamına dair derlemeyi,

n) Protokol: Klinik araştırmaların amaçlarını, tasarımını, metodolojisini, istatistik değerlendirmelerini, düzenlenmesini detaylı olarak tanımlayan ve ardışık versiyonlar ile protokole ait değişiklikleri de içeren dokümanı,

o) Gönüllü: Bu Yönetmelik hükümleri ve ilgili mevzuat uyarınca, bizzat kendisinin veya kanuni temsilcisinin yazılı olarak oluru alınmak suretiyle, araştırılan ürünü alarak veya kontrol amacıyla klinik araştırmaya iştirak eden hasta veya sağlıklı kişileri,

p) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu: Klinik araştırmaya iştirak edecek gönüllü veya kanuni temsilcisi tarafından araştırmaya ait her türlü bilgi, uygulama, riskler ve gönüllünün sağlığı açısından önemi öğrenildikten sonra, tamamen serbest irade ile klinik araştırmaya iştirak edilmesine karar verildiğini gösteren yazılı, tarihli, gönüllünün veya duruma göre kanuni temsilcisinin imzasının bulunduğu belgeyi veya gönüllü yazılı belge veremeyecek durumda ise, en az bir tanığın huzurunda ve tanığın imzası ile gönüllünün sözlü olurunu gösteren belgeyi,

r) Denetim: Bakanlık tarafından, bir klinik araştırmaya ait belgelerin, yerlerin, kayıtların, kalite güvencesi düzenlemelerinin ve Bakanlıkça klinik araştırma yapılması uygun görülen yerlerin, destekleyici ve/veya sözleşmeli araştırma kuruluşuna ait merkezlerin veya araştırma ile ilgili olan diğer kurum ve kuruluşların, bu Yönetmelik ve ilgili diğer mevzuata uygunluğu açısından incelenmesi faaliyetini,

s) Advers olay: Bir ürünün uygulandığı hastada veya klinik araştırmaya iştirak eden gönüllüde görülen ve uygulanan tedavi ile sebepsel ilişkisi olan veya olmayan tüm istenmeyen tıbbi olayları,

t) Advers etki: Araştırılan ürünün, gönüllüye uygulanan herhangi bir dozu ile ilgili olarak görülen istenmeyen ve beklenmeyen etkiyi,

u) Ciddi advers olay veya ciddi advers etki: Ölüme, hayatı tehdit edici bir duruma, hastanede yatarak tedaviyi gerektiren veya hastanede normal tedavi yatış süresini uzatan kalıcı duruma veya önemli yetersizlik veya hareketsizlik veya konjenital anomali veya doğum kusuruna sebep olan, istenmeyen tıbbi olay veya etkiyi,

v) Beklenmeyen advers etki: Araştırılan ürünün, ruhsatlı ise kısa ürün bilgilerinde, ruhsatlı değil ise araştırmacı broşüründe mekanizmasına ve ciddiyetine yer verilmeyen advers etkiyi,

y) Girişimsel olmayan çalışma: Ürün/ürünlerin, ruhsatında belirtilen kurallara uygun reçetelenmesi ile yürütülen, çalışmaya hasta alımının terapötik stratejisi özellikle önceden belirlenmiş bir araştırma protokolüne göre olmayan, ancak ürünün mevcut reçetelendirilmesi, hastanın çalışmada yer alması kararından açık bir biçimde ayrı olan, hastaya ek tanı veya izleme prosedürlerinin uygulanmadığı ve toplanan verilerin analizi için epidemiyolojik yöntemlerin kullanıldığı çalışmaları,

z) İnsani amaçlı ilaca erken erişim programı: Türkiye'deki mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş, ciddi olarak hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalara ulaşım şansı olmayan hastalara, Türkiye'de ruhsatlı olmayan, diğer ülkelerde ruhsatlı olan veya olmayan tıbbi ürünün, o tıbbi ürünü geliştiren firma tarafından insani gerekçelerle ücretsiz temin edilmesini sağlayan programı,

ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Klinik Araştırmaya İştirak Edecek Gönüllülerin Korunması,
Araştırma İçin Olur Alınması ve Sorumluluk

Gönüllülerin Korunması ile İlgili Etik ve Genel Esaslar

Madde 5- Aşağıda belirtilen şartların yerine getirilmesi durumunda gönüllüler üzerinde klinik araştırmalar gerçekleştirilir:

a) Bir klinik araştırma, kamu sağlığı bakımından elde edilecek faydaların, araştırmadan doğması muhtemel riskler ile dengeli olduğuna kanaat getirilmesi halinde, gönüllünün oluru, onaylanmış etik kurulun olumlu görüşü ve Bakanlığın izni ile başlatılır, araştırma bu kriterlerin devamlı olarak yerine getirilmesi durumunda sürdürülür.

b) Gönüllünün haklarına ve etik kurallara saygı gösterilir. Her gönüllünün, yeterince ve anlayabileceği şekilde bilgilendirildikten sonra serbest iradesi ile klinik araştırmaya dahil edilmesine dair oluru alınır ve bu olur, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile belgelendirilir.

c) Araştırılan ürün ile ilgili olarak yeterli klinik öncesi deneyler yapılmış olmalı ve araştırma ile elde edilecek bilgiler, insanlık için faydalı bilimsel bir ilerleme niteliği taşımalıdır.

d) Klinik araştırmadan beklenen bilimsel faydalar ve toplumun menfaati, araştırmaya iştirak edecek gönüllülerin sağlığından veya sağlığı bakımından ortaya çıkabilecek muhtemel risklerden ve diğer kişilik haklarından daha üstün tutulamaz.

e) Klinik araştırmaya konu ürün ile ilgili riskler, her gönüllü ve gelecekte ürünü kullanacak hastalar için sağlanması hedeflenen faydalar ile dengeli olmalıdır.

f) Klinik araştırmaların yürütülmesi sırasında tıbbi yönden ortaya çıkması muhtemel risklerin izlenmesi, bertaraf edilmesi ve tanımlanması amacıyla gerekli tedbirler alındığı taktirde araştırmaya devam edilebilir.

g) Klinik araştırmaya başlanılmadan önce, araştırmaya iştirak etmek üzere gönüllü olmak isteyen kişi veya bu kişi olur verebilecek durumda değil ise kanuni temsilcisi, klinik araştırmanın amacı, metodolojisi, süresi, beklenen yararları, önceden tahmin edilebilir riskleri, zorlukları veya kişinin sağlığı ve şahsi özellikleri bakımından uygun olmayan yönleri, araştırmanın yapılacağı ve devam ettirileceği şartlar hakkında, sorumlu araştırmacı veya araştırma ekibinden yetkili birisi tarafından yeterince ve anlayabileceği şekilde bilgilendirilir. Verilen bu bilgiler, gönüllüye ayrıca yazılı olarak da iletilir.

h) Gönüllünün, kendi sağlığı ve klinik araştırmanın gidişatı hakkında istediği zaman bilgi alabilmesi ve bu amaçla irtibat kurabilmesi için, klinik araştırma ekibinden en az bir kişi görevlendirilir.

i) Klinik araştırma; acıyı, rahatsızlığı, korkuyu ve hastanın hastalığı ve yaşı ile ilgili herhangi bir riski mümkün olan en alt düzeye indirecek biçimde tasarlanır ve özellikle küçük ve kısıtlı gönüllülerin iştirak ettiği klinik araştırmalarda, risk eşiği ile hastalığa bağlı ilerleme safhaları hakkında gönüllü ve kanuni temsilcisi, özel bir biçimde uyarılır ve bilgilendirilir.

j) Gönüllü, gerekçeli veya gerekçesiz istediği zaman klinik araştırmadan olurlarını geri çekebilir. Bundan dolayı sonraki tıbbi izlemi ve tedavisinde normalde olan haklardan hiçbir kayba uğramaz.

k) Klinik araştırmaya ait sigorta ve teminat telafisi dışında, gönüllülerin klinik araştırmaya iştiraki veya araştırmaya devamının sağlanması için destekleyici tarafından herhangi ikna edici bir teşvikte veya mali teklifte bulunulamaz. Ancak, gönüllülerin araştırmaya iştiraki nedeni ile ortaya çıkan masraflar araştırma bütçesinde belirtilerek karşılanır. Sağlıklı gönüllülerle yapılan kinetik ve biyoeşdeğerlik çalışmalarında ücret ödenmesi sözkonusu olur ise, bunun protokolde belirtilmesi gerekir.

l) Gebeler, loğusa ve emziren kadınlar üzerinde yapılacak klinik araştırmalara; şayet başka türlü gerçekleştirilemiyor ve hamilelik, loğusalık ve emzirme konularında kullanılabilecek faydalı bilgiler sağlayacak ise, çocukların ve gönüllülerin sağlıkları açısından ciddi tahmin edilebilir bir risk taşımadığı taktirde izin verilebilir.

m) Klinik araştırmaya iştirak eden gönüllünün tıbbi takip ve tedavisi ile ilgili kararlar, bunların gerekli kıldığı mesleki niteliklere haiz hekim veya diş hekimine aittir.

n) Gönüllünün germ hücrelerinin genetik kimliğinde bozulmaya yol açan hiçbir klinik araştırma yapılamaz.

o) Klinik araştırmalar neticesinde elde edilen bilgilerin yayınlanması durumunda, gönüllünün kimlik bilgileri açıklanamaz.

Klinik Araştırmalarda Olurun Alınması

Madde 6- Bu Yönetmeliğin 5 inci maddesindeki esaslar da dikkate alınmak suretiyle, klinik araştırmalara iştirak edecek gönüllülerin olurlarının alınması bakımından aşağıdaki hususlara uyulması mecburidir:

a) Gönüllünün, bu Yönetmeliğin 5 inci maddesinin (g) bendi uyarınca araştırma ile ilgili olarak yeterince ve anlayabileceğı şekilde bilgilendirilmesinden sonra, yazılı olarak oluru alınır ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile belgelendirilir.

şayet, kanuni temsilci tayin edilmesi gerekmeyen bir kişi klinik araştırmaya iştirak etmek için herhangi bir sebeple yazılı olarak olur gösterebilecek durumda değılse, bu kişinin oluru, en az bir kişinin tanıklığında alınır. Araştırma ile ilgili olan herhangi bir kişi tanık olamaz.

b) Gebeler üzerinde yapılacak araştırmalarda, gönüllü olan gebe evli ise, eşinin de ayrıca yazılı oluru alınır.

c) Klinik araştırmaların bir parçası olarak hastadan alınan örnekten genetik araştırma yapılacaksa her bir genetik çalışma için hastadan ayrı bilgilendirilmiş gönüllü olur alınmalıdır. Söz konusu örnek bir başka merkeze nakledilecekse, ayrıca bu nakil için de bilgilendirilmiş gönüllü olur alınmalıdır. Bu durumun ayrıca, araştırma protokolünde de belirtilmesi gerekir.

d) Hukuka ve ahlaka aykırı şekilde alınan olur, geçersizdir.

Küçüklerin Araştırmaya İştirak Etmeleri

Madde 7- Küçükler üzerinde klinik araştırmalar, 5 inci madde hükümleri saklı kalmak kaydıyla, aşağıda belirtilen hususlar çerçevesinde yapılabilir:

a) Kanuni temsilcisinin, Yönetmeliğin 5 inci maddesinin (g) bendi uyarınca bilgilendirildikten sonra, yazılı olarak oluru alınır. Kanuni temsilci yazılı olarak verdiğı oluru, küçüğün sağığı üzerinde klinik araştırmanın olumsuz bir etkisinin olmasına bağılı olmaksızın, istediğı zaman geri alabilir.

b) Kanuni temsilcisinin oluru olsa dahi, araştırmaya iştirak edecek küçüğe, anlayabilme kapasitesine göre araştırma ile ilgili bilgiler, çocuk sağığı ve hastalıkları uzmanı olan veya bu alanda etik, klinik ve psikososyal problemler konusunda mesleki tecrübesi bulunan tıp doktoru veya psikolog tarafından verilir ve bu husus, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda gösterilir.

c) Kendisine verilen bilgi hakkında değerlendirme yaparak, bu konuda kanaate varabilme kapasitesine sahip olan bir küçüğün, araştırmaya iştirak etmeyi reddetmesinin veya herhangi bir safhasında klinik araştırmadan çekilme yönündeki açık isteğinin, araştırıcı veya sorumlu araştırıcı tarafından dikkate alınarak, araştırmaya iştirak etmemesi veya araştırmadan çıkarılması halinde, bu kişinin sağığı üzerinde ortaya çıkabilecek olumsuz etkiler tıbbi yönden ayrıntılı olarak değerlendirilir.

d) Küçüklerin klinik araştırmaya iştirakini veya küçükler üzerinde araştırmanın yürütülmesinin devamını sağlamak için, herhangi bir ikna edici bir teşvikte veya mali teklifte bulunulamaz. Ancak, küçüklerin araştırmaya iştiraki nedeniyle ortaya çıkan masraflar araştırma bütçesinde belirtilerek karşılanır.

e) Küçüklerde klinik araştırma yapmanın ön koşulu, araştırmaya dahil olan gönüllülere klinik araştırmanın doğrudan bir fayda sağlayacağının öngörülmesidir. Ayrıca, küçüklerde klinik araştırma yapmak için, şu gerekçelerden en az biri de bulunmalıdır: Yetişkin kişiler üzerinde yapılmış klinik araştırmaların sonucunda elde edilen verilerin küçüklerde geçerliliğinin kanıtlanması veya araştırma konusunun doğrudan küçükleri ilgilendiren bir klinik durum olması veya sadece küçüklerde incelenebilir bir durum olması gereklidir.

Kısıtlıların Araştırmaya İştirak Etmeleri

Madde 8- 22/11/2001 tarihli ve 4721 sayılı Türk Medeni Kanununun 405 ila 408 inci maddelerinde tanımlanan kısıtlılık hali gerçekteşmeden önce, klinik araştırmaya iştiraki reddetmemiş olan veya bu türden klinik araştırmaya iştirak etme konusunda oluru bulunmayan kısıtlı kişinin, klinik araştırmaya iştirak ettirilmesi konusunda, 5 inci madde hükümleri saklı kalmak kaydıyla, aşağıdaki hususlara uyulur:

a) Klinik araştırmaya iştirak edecek olan kişi kısıtlı ise, bu kişinin kanuni temsilcisi, Yönetmeliğin 5 inci maddesinin (g) bendi uyarınca bilgilendirildikten sonra, kanuni temsilcisinin yazılı olarak oluru alınır ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile belgelendirilir.

b) Kanuni temsilcisinin oluru olsa dahi, araştırmaya iştirak edecek kısıtlıya, araştırma ile ilgili bilgiler anlayabileceğı şekilde ve kısıtlı olmasını gerektiren klinik durum konusunda

meslek tecrübesi bulunan tıp doktoru veya psikolog tarafından verilir ve bu husus, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda gösterilir.

c) Kendisine verilen bilgi hakkında değerlendirme yaparak bu konuda kanaate varabilme kapasitesine sahip olan bir kısıtlının, araştırmaya iştirak etmeyi reddetmesi veya herhangi bir safhasında klinik araştırmadan çekilme yönündeki açık isteği araştırmacı veya sorumlu araştırmacı tarafından dikkate alınmalıdır.

d) Kısıtlıların klinik araştırmaya iştirakini veya kısıtlılar üzerinde araştırmanın yürütülmesinin devamını sağlamak için, herhangi bir mali teşvikte ve yardımda bulunulamaz. Ancak, kısıtlıların araştırmaya iştiraki nedeniyle ortaya çıkan masraflar araştırma bütçesinde belirtilerek karşılanır.

e) Kısıtlılarda klinik araştırma yapmanın ön koşulu araştırmaya dahil olan gönüllülere klinik araştırmanın doğrudan bir fayda sağlayacağını öngörülmesidir. Ayrıca, kısıtlılarda klinik araştırma yapmak için şu gerekçelerden en az biri de bulunmalıdır: Bizzat kendi iradeleriyle olur gösteren kişiler üzerinde yapılmış klinik araştırmaların sonucunda elde edilen verilerin kısıtlılarda geçerliliğinin kanıtlanması veya araştırma konusunun doğrudan kısıtlıları ilgilendiren bir klinik durum olması veya sadece kısıtlılarda incelenebilir bir durum olması gereklidir.

f) Araştırılan ürünün, kısıtlılar üzerinde bilinen herhangi bir riskinin olmadığı konusunda genel bir tıbbi kanaat bulunması veya kısıtlı hastaya araştırılan ürünün sağlayacağı faydaların, bu üründen kaynaklanacak risklerin üstünde olması gerekir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Klinik Araştırmaların Başlatılması

Bakanlığın Görevleri

Madde 9- Onaylanmış etik kurulun olumlu bilimsel ve etik görüşü alınsa bile, Bakanlığın izni alınmadan klinik araştırma başlayamaz.

Destekleyici, Bakanlığa ve koordinatörün bulunduğu onaylanmış etik kurula ve çalışmanın yürütüleceği diğer kurumlara eş zamanlı veya farklı zamanlarda başvuruda bulunur.

Bakanlığın görev ve yetkileri şunlardır:

a) Destekleyici, başvurusunun değerlendirilebilmesi için Bakanlığa bu Yönetmelik ekinde belirtilen tüm dokümanlar ile birlikte eksiksiz başvuruda bulunur. Aksi takdirde, başvuru geçerli sayılmayıp, destekleyiciye iade edilir. Geçerli sayılan başvurular, altmış gün içinde değerlendirilip, klinik çalışmanın yürütülüp yürütülmeyeceğine karar verir. Yürütülmesine karar verilen çalışmalar hakkında onaylanmış etik kurulun olumlu görüşü Bakanlığa sunulmadan ve Bakanlık izni alınmadan çalışma başlatılamaz.

b) Klinik araştırmaya katılacak gönüllülerin bu araştırmadan zarar görmesi veya ölümü halinde verilen telafi ve zararı karşılama tedbirlerinin yeterliliğini değerlendirir.

c) Destekleyici ve araştırmacının sorumluluklarını belirleyen, sigorta ve tazminat konularını değerlendirir.

d) Çalışmaya katılan gönüllülerin ve araştırmacıların araştırmaya iştiraki nedeniyle ortaya çıkabilecek masraflar ile, yapılacak ödüllendirmeler ile ilgili miktarların uygunluğu ve destekleyicinin klinik araştırmanın yapılacağı yer ile yaptığı anlaşmayı değerlendirir.

e) Bakanlık, eğer destekleyiciye klinik araştırmanın yürütülmesine dair olumsuz bir karar bildirmişse, bir kereye mahsus olmak üzere, istenilen değişiklikleri yaparak tekrar başvuruda bulunabilir veya gerekçeli olarak karara itiraz edebilir. Bakanlıkça talep edilen değişiklikler yerine getirilmediği takdirde veya değişikliklerin yapılamaması için kabul edebilir bir gerekçe olmaması durumunda klinik araştırma red edilmiş sayılır.

f) Klinik araştırmanın yürütülmesi sırasında, gönüllülerin güvenliliği üzerinde önemli bir etkisi olacak veya protokolün dayandığı bilimsel dokümanların yorumuna önemli değişiklik getirecek protokol değişiklikleri onaylanmak üzere destekleyici tarafından Bakanlığa bildirilir.

g) Onaylanmış etik kurulların belirlenmesini temin edecek ve bu Yönetmeliğin 15 inci maddesinde belirlenenlere ilave kriterleri tespit ederek yayımlar. Bu doğrultuda onaylanmış etik kurullarca yapılan başvuruları değerlendirir ve onaylar.

h) İyi Klinik Uygulamaları doğrultusunda hastaneleri, ilgili klinikler dahil olmak üzere klinik araştırmanın yürütüldüğü yerleri, onaylanmış etik kurulları, sözleşmeli araştırma kuruluşlarını ve destekleyiciyi gerekli gördüğü durumlarda denetler veya denettirir.

i) İyi Klinik Uygulamaları konusunda eğitim almış nitelikli sağlık personelinin yetişmesi amacıyla eğitim seminerleri/kursları düzenler veya başka kuruluşlarca düzenlenecek seminerlerin/kursların programlarını inceleyerek uygun bulduklarına onay verir.

j) Araştırma ilaçlarının ithalatına izin verir ve kayıtlarını tutar.

k) Klinik araştırmaların, destekleyicilerinin ve sorumlu araştırmacılarının kayıtlarının tutulduğu bir veri bankasının oluşturulmasını sağlar.

Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun Teşkili

Madde 10- Klinik araştırmalarla ilgili konularda Bakanlığa bilimsel ve etik yönden görüş bildirmek üzere, Genel Müdürlük nezdinde bilimsel danışma kurulu niteliğinde Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu teşkil olunur.

Bakanlık; bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesinin ikinci fıkrası uyarınca yapılan başvuruya ait bilgi ve belgeleri, vereceği izne esas olmak üzere, gerektiğinde, nezdindeki Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun görüşüne sunabilir.

Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu kendi üyelerinin arasından seçtiği bir kişinin başkanlığında;

a) Bakanlıktan bir temsilci,

b) Türkiye Barolar Birliğinden bir temsilci,

b) İki klinik farmakolog veya en azından biri tıp doktoru iki farmakolog öğretim üyesi,

c) Eğitim hastanelerinden veya tıp fakültelerinden seçilecek olan İyi Klinik Uygulamaları kurallarına göre düzenlenmiş klinik araştırmalara araştırmacı olarak katılmış biri çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olmak üzere farklı uzmanlık dallarında beş klinisyen,

d) Bir farmasötik toksikolog,

e) Bir tıbbi etik uzmanı veya tıbbi deontolog,

f) Tıp fakültelerinden seçilecek olan bir biyoistatistik uzmanı,

g) Türk Tabipler Birliğinden bir temsilci,

h) Diyanet İşleri Başkanlığından bir temsilci,

i) Sağlık mesleği mensubu veya sağlık ile ilgili bir kuruluşun yöneticisi olmayan ve beşeri tıbbi ürünlerin klinik araştırmalarıyla herhangi bir şekilde ilgisi bulunmayan üniversite mezunu bir üye,

olmak üzere, toplam onbeş üyeden oluşur.

Bu maddenin ikinci fıkrasının (b), (h), (i) ve (j) bendindeki üyeler haricindeki üyeler, Genel Müdürlüğün teklifi üzerine Bakan tarafından seçilir.

Kurulun seçilmiş üyeleri bir yıl süre ile görev yaparlar. Üyeliğe tekrar seçilmek mümkündür. Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun bu maddenin ikinci fıkrasının (a), (b) , (i) ve (j) bendindeki üyeler haricindeki üyelerin, uzmanlık dallarında asgari beş yıllık mesleki tecrübesinin bulunması şarttır.

Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun Görevleri ve Yetkileri

Madde 11- Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun görev ve yetkileri şunlardır:

a) Bakanlığa başvurusu yapılmış klinik araştırmaların ülke sınırları içinde yürütülüp yürütülmemesine karar verme konusunda görüş bildirir.

b) Bu Yönetmeliğin diğer hükümlerinde belirtilen ve Bakanlıkça verilen görevleri yerine getirir.

c) Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu çalışmalarına esas olacak Standart İşleyiş Yöntemlerini belirler ve gerektiğinde yeniler.

Toplantı Nisabı ve Karar

Madde 12- Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun toplantıları, en az on üyenin katılımı ile yapılır ve en az dokuz üyenin olumlu oyu ile karar alınır.

Kararlar, üyelerce imzalanır. Karara muhalif görüşte olan üyeler, gerekçelerini belirtmek suretiyle kararı imzalarlar.

Üyeliğin Sona Ermesi

Madde 13- Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun seçilmiş üyelerinden, bir takvim yılı içinde izinsiz ve kabul edilebilir mazeretleri olmaksızın üst üste üç toplantıya iştirak etmeyen üyenin, üyeliği kendiliğinden düşer.

Üyeliği sona erenin yerine, aynı nitelikteki yeni üye, onbeş gün içinde Bakan onayı ile atanır.

İstifa veya ölüm gibi hallerde de Klinik Araştırmalar Danışma Kuruluna aynı niteliklerde üye seçilir.

Yeni seçilen üye, yerine seçildiği üyenin süresini tamamlar.

Klinik Araştırmalar Danışma Kurulunun üyeleri, bir yıl içinde yapılan toplantıların en azından yüzde yetmişine katılmak zorundadırlar.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM **Onaylanmış Etik Kurullar**

Onaylanmış Etik Kurulların Teşkilî

Madde 14- Onaylanmış etik kurullar; klinik araştırmaya iştirak eden gönüllülerin haklarının, güvenliliğinin, iyiliğinin korunmasını teminen araştırma protokolü, araştırmacıların uygunluğu, araştırma yapılacak yerlerin yeterliliği ve gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılan metod ve belgeler ile bu kişilerden alınan olurlar hakkında ve klinik araştırmalarla ilgili diğer konularda bilimsel ve etik yönden görüş bildirmek üzere tam teşekküllü hastaneler veya tıp fakültesi hastaneleri bulunan üniversitelerin yönetimleri tarafından kurulur ve bu Yönetmelik kapsamında yürütülecek çalışmalar için en az sekiz, en fazla onbeş üyeden Bakanlığın uygun görmesi durumunda teşkil olunur.

Onaylanmış etik kurullarda asgari, aşağıda belirtilen nitelikteki üyeler bulunur:

- a) Biri çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olmak üzere, üç farklı uzmanlık dallarında klinisyen,
- b) Bir klinik farmakolog veya tıp doktoru farmakolog,
- c) Bir eczacı,
- d) Bir hukukçu,
- e) Türkiye sınırları içerisinde, tercihen hasta hakları alanında örgütlenmiş sivil toplum kuruluşlarından, sağlık mesleği mensubu veya sağlık ile ilgili bir kuruluşun yöneticisi olmayan ve beşeri tıbbi ürünlerin klinik araştırmalarıyla herhangi bir şekilde ilgisi bulunmayan üniversite mezunu bir üye,
- f) Bir tıbbi etik uzmanı veya tıbbi deontolog.

Bu üyelerden en az üçte biri ilgili kurum dışından seçilir.

Etik Kurulların Onaylanması

Madde 15- Destekleyici tarafından seçilen ve klinik araştırmalara izin verilmesi sırasında görüşü Bakanlıkça esas alınan onaylanmış etik kurullar, aşağıda belirlenen asgari şartlara haiz olarak, Bakanlık tarafından uygun bulunan ve onaylanan etik kurullardır.

- a) Üyelerin adları, ünvanları ve biyografileri,
- b) Üyelerin klinik araştırmalar ve İyi Klinik Uygulamalar konusundaki eğitim ve deneyimleri, tercihen İyi Klinik Uygulamaları kurallarına göre düzenlenmiş klinik araştırmalara araştırmacı olarak katılmış olmaları,
- c) Klinisyen üyelerin uzmanlık dallarında asgari beş yıllık mesleki tecrübesinin bulunması,
- d) Onaylanmış Etik Kurulun Standart İşleyiş Yöntemi,
- e) Gizliliği garanti etmeye izin veren ve yapılan işin uygun şartlarda gerçekleştirilmesini sağlayan özel mekanlara sahip olunması,
- f) Bakanlıkça istenildiği anda sunulabilecek şekilde arşiv belgelerinin saklanabileceği ve uygun nitelikte yeterli idari personelin görev aldığı, onaylanmış etik kurul sekreteryasının çalışabilmesi için uygun bir çalışma alanına; iletişim kurulabilecek ayrı telefon ve faks numaralarına sahip mekana haiz olunması,
- g) Onaylanmış etik kurul tarafından destekleyicilerin ve sorumlu araştırmacıların kayıtlarının tutulduğu Bakanlığın veri bankası ile uyumlu veri bankasının oluşturulması.

Etik kurullar onaylandıktan sonra, yukarıdaki koşullar ve üyelerde değişiklik yapılması halinde, değişikliğe dair bilgi ve belgeler, onaylanmak üzere en geç on beş gün içinde Bakanlığa gönderilir.

Onaylanmış Etik Kurulların Görev ve Yetkileri

Madde 16- Onaylanmış Etik Kurulların görev ve yetkileri şunlardır:

- a) Onaylanmış etik kurul, Faz I, Faz II, Faz III ve Faz IV klinik araştırmalar hakkında ve Bakanlık tarafından ruhsatlandırılmış/izin verilmiş veya ruhsatlandırılmamış/izin verilmemiş veya ruhsat/izin başvurusu yapılmış ürünler ile gerçekleştirilen biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik çalışmalarına bilimsel ve etik yönden görüşünü kırkbeş gün içinde Bakanlığa bildirir. Onaylanmış etik kurulun incelemeleri sürecinde ek bilgiler ve açıklamaların gönderilmesine ihtiyaç duyulması halinde bu istekler, bir seferde başvuru sahibine iletilir ve

istenilen bilgi ve belgeler onaylanmış etik kurula sunuluncaya kadar inceleme süreci durdurulur.

b) Onaylanmış etik kurullar, klinik araştırma başvurusu hakkında görüşünü oluşturur iken;

1) Destekleyicinin klinik araştırmanın yürütüleceği yerlerin Başhekimlik veya Dekanlığı ile yapacağı idari ve mali sözleşmenin veya bu yoksa bu yerlerin önerilen çalışma için bu Yönetmelikte ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzunda belirlenen standartlarda olduğunu, çalışmanın o kurumda yapılabileceğini belirten ve Kurum Yöneticisi tarafından imzalanmış belgelerin uygunluğunu,

2) Klinik araştırmadan beklenen yarar ve risklerin analizini,

3) Protokolün usulüne uygun hazırlanıp hazırlanmadığını,

4) Plasebo ve/veya aktif tedavi kontrol grubunun bulunmasının gerekliliğini ve yeterliliğini,

5) Klinik araştırma yapılacak yerlerin, araştırmacıların ve yardımcı personelin uygunluğunu,

6) Araştırmacı broşürünün, usulüne uygun düzenlenip düzenlenmediğini,

7) Klinik araştırma ile ilgili olarak verilen yazılı bilgilerin, gönüllülerin olurlarının alınması amacıyla izlenen yöntem ve olur veremeyen kısıtlı kişiler ile küçükler üzerinde yapılan araştırmaların gerekçesinin yeterliliğini,

8) Araştırmalarda ortaya çıkması muhtemel kalıcı sağlık problemleri de dahil olmak üzere yaralanma veya ölüm hallerinde, araştırmacı veya destekleyicinin sorumluluğunu, gönüllülerin zararlarının ödenmesi veya tazmin edilmesi konularını ayrıntılı olarak belgeleyen sigorta poliçesi veya destekleyicisi sorumlu araştırmacı olan faz IV klinik araştırmalarda taahhünameyi,

9) Araştırmacıların ve gönüllülerin, uygun bulunan ödüllendirme ve telafi düzenlemeleri ile ilgili olarak destekleyici ve araştırmanın yapılacağı yer arasında akdedilmiş olan her türlü anlaşmanın mevcut olup olmadığını,

10) Gönüllülerin çalışmaya iştirakleri ile ilgili mevzuat hükümlerine uyulup uyulmadığını, inceler.

c) Klinik araştırma yapılması için olumlu görüş bildirdikleri araştırmaları izlemek suretiyle, bu Yönetmeliğe ve ilgili diğer mevzuata aykırı davranıldığı, araştırmanın gereklerinin artık karşılanmadığı veya klinik araştırmanın güvenilirliğini veya bilimsel geçerliliğini yitirmesi hakkında bilgi edinmesi halinde, durumu araştırmacıya, destekleyiciye ve Bakanlığa bildirir.

d) Tıbbi Deontoloji Nizamnamesinin 11 inci maddesine göre yapılan ve mükerrer nitelik gösteren uygulamaları değerlendirir ve denetler.

e) Kendi çalışması ile ilgili usul ve esasları belirlemek üzere, standart işleyiş yöntemini belirler ve gerektiğinde yeniler.

Onaylanmış Etik Kurul Bulunmayan Yerlerdeki Araştırmalar

Madde 17- Onaylanmış etik kurul bulunmayan yerlerde yapılacak klinik araştırmalar için, aynı şehirdeki veya en yakın şehirdeki onaylanmış etik kuruldan görüş alınır.

Onaylanmış Etik Kurulların Araştırma Konusunda Uzman Görüşüne Başvurması

Madde 18- Onaylanmış etik kurullar;

a) Kısıtlılar üzerinde yürütülecek klinik araştırmalar ile ilgili başvurular hakkında görüş oluşturmak için, kısıtlılığa sebebiyet veren klinik durum konusunda uzman olan veya bu alanda klinik, etik ve psikososyal problemler ile ilgili meslek tecrübesi bulunan danışmanlardan,

b) Yapılacak klinik araştırmanın özelliğine göre gerekir ise araştırmanın konusu ile ilgili uzman veya uzmanlardan, görüş aldıktan sonra protokolü değerlendirir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

Klinik Araştırma Yapılan Yerler, Araştırmacılar ve Araştırmaların Yürütülmesi İle İlgili Esaslar

Klinik Araştırma Yapılacak Yerler

Madde 19- Klinik araştırmalar; gönüllülerin emniyetini sağlamaya ve araştırmanın sağlıklı şekilde yapılabilmesine ve takibine elverişli teçhizat, personel, laboratuvar imkanlarına sahip tam teğekküllü olan kamu kurum ve kuruluşlarına bağlı hastanelerde, üniversite hastanelerinde ve A-1 grubuna giren özel hastanelerde yapılır.

Sorumlu araştırıcı, araştırma merkezi dışında hasta emniyeti açısından gerekli şartların ve tedbirlerin sağlanması amacıyla, başka kurumlardaki uygun nitelikli yardımcı araştırıcıları, araştırma ekibine dahil edebilir ve bunu başvuru formunda belirtir.

Klinik Araştırma Yapılacak Yerlerin Standardı

Madde 20- İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu esas alınarak klinik araştırma yapılacak yerler asgari olarak;

- a) Klinik araştırmanın yürütülmesi için araştırmanın niteliğine göre gerekli ve yeterli ekipmana,
- b) Araştırılan ürünün niteliğine göre saklanması ve dağıtılması için gerekli yer ve imkanlara,
- c) Acil müdahale gerekebilecek durumlar da dahil olmak üzere, gönüllü için uygun bakım hizmeti verecek imkanlara ve donanıma,
- d) Gerektiğinde gönüllünün daha ileri bir sağlık kuruluşuna nakledilmesi imkanına,
- e) Klinik araştırmanın yürütülmesi ve gönüllünün sabit klinik izlenmesini sağlayacak nitelikte ve sayıda personele,
- f) Klinik araştırmanın niteliğine ve amacına uygun yatak sayısına,
- g) Araştırmanın bitiminden sonra, klinik araştırmaya ve gönüllülere ait bilgi ve belgeleri, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzunda öngörülen sürelerle muhafaza etme olanaklarına,

sahip olmak zorundadır.

Araştırma Yapılacak Yerler İçin İzin Başvurusu

Madde 21- Bu Yönetmeliğin 20 inci maddesinde belirtilen asgari nitelikleri haiz bulunan üniversite ve eğitim hastaneleri dışındaki klinik araştırma yerleri ve biyoyararlanım ve biyoğdeğerlilik çalışmalarının yapılacağı yerler için izin almak isteyen gerçek ve tüzel kişiler, ilgili kılavuzlarda belirtilen bilgi ve belgelerle birlikte Bakanlığa başvuruda bulunur.

Bakanlık, başvurunun yapılmasını takip eden doksan gün içinde, kendi müfettişleri, Genel Müdürlük ilgili řube temsilcileri ve/veya konusunda uzman bir tıp fakóltesi öğretim üyesi veya Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu'nda görevli araştırma yapılacak yerin özelliğine göre seçilecek bir üyeden oluşan en az üç kişilik bir ekip tarafından klinik araştırma yerlerinde gerçekleştirilen denetimlerle, başvuruda sunulan bilgi ve belgelerin doğruluğunun kanıtlanmasından ve araştırma yerinin gerekli şartlara sahip olduğunun tespitinden sonra klinik araştırma yeri için izin verir.

Bakanlık, başvuru sahibinden, başvuru sırasında sunulan bilgi ve belgeler hakkında daha fazla bilgi talep edebilir. Bu durumda, talep edilen bilgiler temin edilene kadar, başvurunun değerlendirileceği doksan günlük süre durur.

Klinik Araştırma Safhaları

Madde 22- Klinik araştırmaların safhaları şunlardır:

a) Faz I: Ürünün farmakokinetik özelliklerinin, toksisitesinin, biyoyararlanımının, vücut fonksiyonlarına etkisinin ve biyolojik aktivitesinin tespit edilebilmesi için, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş yeterli sayıda sağlıklı gönüllüye uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma safhası.

b) Faz II: Ürünün etkili doz sınırlarının, klinik etkinliğinin, biyolojik aktivitesinin araştırılması amacıyla, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma safhası.

c) Faz III: Faz I ve Faz II araştırmalar ile olumlu neticeler elde edilmesi halinde ürünlerin, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanarak etkinliği, emniyeti ve değişik dozları yönünden denendiği klinik araştırma safhası.

d) Faz IV: Ürünlerin ruhsatlandırılmasından/izin verilmesinden sonra, kabul edilmiş endikasyonda güvenilirliğinin ve etkililiğinin daha fazla incelenmesi veya yerleşik diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için fazla sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilen ürün izleme ve klinik araştırma safhası.

Klinik Araştırmalarda Uyulacak Kurallar

Madde 23- Biyoyararlanım ve biyoğdeğerlilik çalışmaları da dahil olmak üzere insan üzerinde yapılacak klinik araştırmalarda bu Yönetmeliğin haricinde, Dünya Hekimler Birliği

Helsinki Bildirgesinin güncel şekline, Tıbbi Deontoloji Nizamnamesine, bu Yönetmelik ile birlikte yürürlüğe konulan İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzuna ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzuna, klinik araştırma protokolüne ve yürürlükteki ilgili diğer mevzuata uyulur.

Klinik Araştırma Başvurusu ve İzni

Madde 24- Bu Yönetmelik kapsamında klinik araştırma yapmak isteyenler, her bir araştırma için, bu Yönetmelik hükümlerine uygun olarak ilgili onaylanmış etik kurulun olumlu görüşünü ve Bakanlığın iznini almak mecburiyetindedirler.

Klinik araştırma başvuru dosyası, asgari olarak aşağıda belirtilen bilgi ve belgelerle birlikte, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve eklerinde belirtildiği şekilde hazırlanarak sunulur:

- a) Klinik araştırma protokolü,
- b) Araştırmacı broşürü,
- c) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu,
- d) Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmesi ile ilgili yöntemler ve varsa afiş, ilan gibi yazılı ve basılı materyaller,
- e) Klinik araştırmanın niteliğine göre hazırlanacak olgu rapor formu,
- f) Klinik araştırma yerlerinin uygunluğu hakkında bu Yönetmelikte ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzunda belirtilen belgeler,
- g) Araştırmacı ve araştırma ekibinde görevli diğer kişilerin özgeçmişleri,
- h) Ciddi advers olay bildirim formu,
- ı) Bu Yönetmeliğin 16 ncı maddesinin (b) bendinin (8) numaralı alt bendinde belirtilen şartları karşılayan sigorta poliçesi veya ayrıntılı şekilde yazılı olarak verilen taahhütname,
- j) Klinik araştırma bütçesi,
- k) Tüm araştırmacıların, Dünya Hekimler Birliği Helsinki Bildirgesinin güncel metnini ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzunu okuduklarına ve klinik araştırma hakkında bilgilendirildiklerine dair taahhütnameleri,
- l) Araştırılan ürünlerin imhası ile ilgili işlemler ve tedbirler,
- m) Destekleyici ile sorumlu araştırmacı arasında sorumlulukların paylaşımına ilişkin belge.

Bakanlığa Başvuru ve Süre

Madde 25- Destekleyici, bir klinik araştırmaya başlamadan önce Bakanlığa ve onaylanmış etik kurula eş zamanlı veya farklı zamanlarda başvuru yapabilir.

Başvuru konusu klinik araştırma ile ilgili yazışmalar destekleyici ile yürütülür.

Yapılan ön incelemede, başvuru dosyasında eksiklik tespit edilmesi durumunda söz konusu eksikliğin veya eksikliklerin tamamlanması hususu destekleyiciye bildirilir. Eksikliklerin tamamlanmasından sonra değerlendirme süresi yeniden başlar. Şayet, dosyadaki eksiklikler giderilmez ise, başvuru reddedilmiş sayılır ve klinik araştırmaya başlanamaz.

Bakanlık nezdinde başvuru dosyası üzerinde yapılacak ön incelemede, bilgi ve belgeleri tamam olan başvuru dosyası, gerekli gördüğü durumlarda etik ve bilimsel açıdan görüş almak üzere Klinik Araştırmalar Danışma Kuruluna sunulur.

Destekleyici, klinik araştırmanın başlatılmasına dair Bakanlığın onayı, kendisine bildirilmediği müddetçe klinik araştırmaya başlayamaz.

Genetik olarak modifiye edilmiş organizma taşıyan ürünler veya somatik hücre tedavisini veya gen tedavisini içeren ürünler ile yürütülecek klinik araştırmalarda altmış günlük süreye ilave olarak otuz günlük bir uzatmaya gidilebilir. Ancak araştırma konusunun özellikleri nedeni ile Bakanlık dışından uzmanların görüşlerinin alınmasına ve daha ayrıntılı incelemelere ihtiyaç duyulması halinde bu süre daha fazla uzatılabilir.

Etkin maddesi veya etkin maddelerinden biri biyolojik olan ürünler ile insan veya hayvan kaynaklı biyolojik ürünler, insan veya hayvan kaynaklı biyolojik komponenti olan ürünler veya imalatı bu komponentlerden birini içeren özel karakteristiği olan ürünlerin klinik araştırmaları da bu maddenin yukarıdaki fıkralarında belirtilen prosedür gereğince izne tabidir.

Araştırmanın Yapılamaması Halinde Bilgi Verilmesi

Madde 26- Bakanlıkça izin verilmesine rağmen, klinik araştırmanın herhangi bir sebeple başlamaması veya başladıktan sonra tamamlanmadan durdurulması halinde, gerekçeleriyle birlikte ilgili onaylanmış etik kurula ve Bakanlığa bildirilir.

Klinik Araştırmanın Yürütülmesi

Madde 27- Klinik araştırmalar aşağıda belirtilen şekilde yürütülür:

a) Klinik araştırmanın başlamasından sonra protokolde yapılacak değişiklikler destekleyici tarafından, Bakanlığa ve onaylanmış etik kurula bildirilir. Bakanlık, başvuru tarihini izleyen günden itibaren otuzbeş gün içinde protokol değişikliğini onaylamaz ise, protokol değişikliği yürürlüğe konabilir. Ancak, bu Yönetmeliğin 9 uncu maddesinin (f) bendinde belirtilen protokol değişiklikleri için Bakanlık onayı gereklidir.

b) Bu maddenin (a) bendinde belirtilen hususlar saklı kalmak kaydıyla, klinik araştırmanın yürütülmesi sırasında gönüllülerin güvenliğini ve sağlığını etkileyebilecek veya araştırılan ürünün geliştirilmesiyle ilgili herhangi bir yeni durumun ortaya çıkması halinde, destekleyici veya araştırmacı, bu tehlikelere karşı gönüllüleri koruyacak gerekli acil güvenlik tedbirlerini alır. Destekleyici, bu yeni durum ve alınan tedbirler hakkındaki bilgileri, onaylanmış etik kurulu da bilgilendirerek Bakanlığa bildirir.

c) Destekleyici, klinik araştırmanın sona ermesinden itibaren doksan gün içinde durumu, onaylanmış etik kurula da bilgi vermek suretiyle, Bakanlığa bildirir.

Şayet, klinik araştırma öngörülen süreden önce sonlandırılmış ise, destekleyici araştırmanın sona erdirildiğini, onbeş gün içerisinde gerekçeleri ile birlikte onaylanmış etik kurula da bilgi vermek suretiyle, Bakanlığa bildirir.

Klinik Araştırmanın Askıya Alınması veya Yasaklanması

Madde 28- Bakanlık; klinik araştırmanın yürütülmesi sırasında, araştırmaya izin verilirken bildirilen gerekliliklerin karşılanmadığı veya bu gerekliliklere aykırı davranıldığını tespit eder ise, destekleyiciyi veya araştırmacıyı veya araştırmayı yürüten diğer personeli, bu durum veya durumların düzeltilmesi için alınması gereken tedbirleri de açıkça belirterek uyarır. Ayrıca, bu durumu, ilgili onaylanmış etik kurula bildirir.

Klinik araştırmanın güvenliliği ve bilimsel uygunluğu haklarında başvuru eklerinde verilen bilgilerin ve çalışma şartlarının geçerliliğini kaybetmesi durumunda Bakanlık klinik araştırmayı askıya alabilir veya yasaklayabilir. Durumu destekleyiciye ve ilgili onaylanmış etik kurula bildirir. Gönüllüler için aşikar risk içermeyen durumlarda askıya alma veya yasaklama kararı alınmadan önce destekleyicinin ve/veya araştırmacının konu ile ilgili görüşleri istenebilir. Ancak destekleyici veya araştırmacıların bu görüşlerini bir hafta içinde Bakanlığa göndermeleri gerekir. Bu durumda alınan ilgili kararlar çalışmanın yürütüldüğü ülkelerdeki yetkili otoritelere de gerekçesi ile bildirilebilir.

Araştırmacılar

Madde 29- Klinik araştırmalar, klinisyen hekim veya diş hekimi olan bir sorumlu araştırmacının başkanlığında, araştırmanın niteliğine uygun bir ekiple yürütülür. Bir merkezde yürütülen klinik araştırmada görevli sorumlu araştırmacının, klinik araştırma konusu ile ilgili uzmanlığını veya doktorasını tamamlamış olması gerekir.

Faz I ve Faz II çalışmaları, klinik farmakolog veya tıp doktoru farmakolog ile uzman hekimler tarafından birlikte yürütülür.

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu

Madde 30- Destekleyici; yazılı sözleşme yapılmak suretiyle, kendi görevlerinin ve sorumluluklarının bir kısmını bilimsel esaslara ve İyi Klinik Uygulamalarına uygun şekilde çalışan ticari veya akademik kuruluşlara devredebilir.

Sözleşmeli araştırma kuruluşunun niteliklerinin değerlendirilmesi, sözleşme konusu ve ilgili diğer belgeler, gerektiğinde Bakanlığa sunulmak üzere muhafaza edilir.

Görevlerin ve sorumlulukların sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredilmesi, destekleyicinin, devredilen hususlara dair muhtemel hukuki ve cezai sorumluluğunu ortadan kaldırmaz. Destekleyici ve sözleşmeli araştırma kuruluşu, sözleşme konusu işlerin ve işlemlerin sonuçlarından birlikte sorumludur.

ALTINCI BÖLÜM **Araştırılan Ürünler**

Araştırılan Ürünlerin İmalatı ve İthalatı

Madde 31- Araştırılan ürünlerin, 23/10/2003 tarihli ve 25268 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği ve aynı Yönetmelik uyarınca yürürlüğe konulan İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak imal edildiğinin garanti edilmesi gerekir.

Etik kurullarca uygun görülen ve Bakanlıkça onay verilen klinik araştırmalarda kullanılacak ürünlerin imali veya ithali için Bakanlıktan izin alınır ve bu izin için sadece destekleyici, başvuruda bulunabilir.

Araştırılan ürünün imalatını veya ithalatını yapacak destekleyici, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 11 inci maddesinde öngörülen meslek mensuplarından bilgi birikimi ve tecrübesi bulunan en az bir kişiyi mesul müdür olarak daimi surette istihdam etmek ve aşağıda belirtilen hususları yerine getirmek mecburiyetindedir:

a) İthal veya imal edilecek araştırılan ürünün her bir serisinin, Bakanlık tarafından yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği ve İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olduğunun ve Bakanlığa klinik araştırmalar için yapılan başvurunun dosyasında bildirilen bilgiler ile uyumlu olarak imal ve kontrol edildiğinin temini,

b) Klinik araştırma ürünlerinden karşılaştırılan ürün ithal edileceği ülkede ruhsatlı ise, kullanılacak her bir serisi için Bakanlığa yapılacak klinik araştırma başvurusu sırasında, İyi İmalat Uygulamaları Sertifikasının; bu sertifikanın temini mümkün değil ise, her seriye ait ilgili analizlerin yapıldığını gösteren dokümanların sunulması,

c) Bu maddenin üçüncü fıkrasının (a) ve (b) bendlerinde belirtilen belgeler haricinde Bakanlıkça gerek görülür ise, analizlerin yapılabilmesi için analize yetecek sayıda ürün numunesinin ve imalat metotlarına dair belgeler ile diğer belgelerin saklanması,

d) Araştırılan ürün başka bir ülkede imal edilmişse, imal edilen her bir serinin en azından Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde belirtilen iyi imalat uygulamaları standartlarına uygun koşullarda, dosyasında belirtilen ürün spesifikasyonlarına göre imalının ve kontrolünün yapıldığının belgelenmesi.

Klinik araştırma yapmak amacıyla imal veya ithal edilen ürünlerin her serisinin, bu maddeye uygun olduğuna dair gerekli bilgi ve belgeler, araştırma müddetince güncelleştirilerek mesul müdür tarafından muhafaza edilir ve bu belgeler, Bakanlıkça gerçekleştirilecek incelemeler veya denetimler sırasında talep edildiğinde sunulmak üzere, en az beş yıl boyunca saklanır.

Araştırılan ürünün özelliğine göre Bakanlık, imalat ve ithalatla ilgili ek bilgi ve belgeler talep edebilir.

Ürün, tıbbi cihaz veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz ile kombine halde tek bir ürün olarak kullanılıyor ve tek kullanımlık ise, ürün olarak kabul edilir ve bu ürünlerin klinik araştırması çerçevesinde imalatı ve ithalatı bu Yönetmelik kapsamında değerlendirilir.

Klinik araştırma kapsamında, tıbbi cihaz veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz, işlevini yerine getirebilmek için ürün ile birlikte kullanılıyor ise, ürün bu Yönetmelik kapsamında; tıbbi cihaz, 13/03/2002 tarihli ve 24694 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında, vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz ise, 12/03/2002 tarihli ve 24693 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği kapsamında değerlendirilir.

Araştırılan Ürünlerin Etiketlenmesi

Madde 32- Araştırılan ürünün dış ambalajında veya dış ambalajı yok ise en dıştaki hazır ambalajındaki etiket, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği kapsamında yürürlüğe konulan İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak ve Türkçe hazırlanır.

Ruhsatlı ürün ile endikasyonu kapsamında yürütülen klinik araştırmalarda, bu araştırmaların planlanması sırasında ürün imalatı veya ambalajlanması ile ilgili olarak özel bir durum öngörülmemiş ve klinik araştırmaya iştirak eden gönüllülerin sağlık problemleri bu ürünün endikasyonu kapsamında ise, bu maddenin birinci fıkrasında belirtilen Yönetmelik ve ilgili diğer mevzuat hükümleri uygulanır.

Sorumlu Araştırmacının Araştırılan Ürün ile İlgili Sorumluluğu

Madde 33- Klinik araştırmanın yapıldığı her merkezdeki sorumlu araştırmacı, araştırılan ürünlerin teslim alınmasından, muhafazasından, yazılı isteklere göre dağıtımından, stok kontrolünden, artan kısmına protokol gereğince yapılacak işlemlerden, kayıtlarının tutulması işlemlerinin yürütülmesinden sorumludur.

Sorumlu araştırmacı, bu işlemler için bir yardımcı araştırmacı veya kullanılan ürünün miktarını da dikkate alarak gerekirse bir eczacı görevlendirebilir. Bu kişinin adı, ilgili onaylanmış etik kurula araştırma için yapılacak başvuruda bildirilir.

Araştırılan Ürünlerin Geri Çekilmesi

Madde 34- Klinik araştırmanın durdurulması halinde, araştırmacının elinde kalan ürünlerin tamamı, destekleyici tarafından dağıtım yerlerinden derhal geri çekilir ve durum onbeş gün içinde Bakanlığa bildirilir.

Araştırılan ürünlerin geri çekilmesi ve geri çekilen ürünlerin imhası ile ilgili işlemler ve tedbirler, başvuru formunda ayrıntılı olarak belirtilir.

YEDİNCİ BÖLÜM

Advers Etkinin ve Advers Olayların İzlenmesi ve Bildirimleri

Advers Olayların Bildirimi

Madde 35- Protokol veya araştırıcı broşüründe belirtilen ve hemen rapor edilmesi gerekli görülmeyen advers olayların haricindeki ciddi advers olayların tamamı araştırıcı tarafından, destekleyiciye derhal bildirilir.

Bu acil raporu, ayrıntılı yazılı bir rapor izler. Acil raporu ve bunu izleyen raporlarda çalışmaya iştirak eden gönüllüler için tek bir kod numarası kullanılır.

Güvenlik değerlendirmeleri için kritik olarak tanımlanmış advers olaylar ve/veya laboratuvar bulguları, protokolda belirtilen süre ve şekilde derhal destekleyiciye rapor edilir.

Araştırmacı, klinik araştırmaya iştirak eden gönüllülerden birinin ölümü durumunda, destekleyiciye, ilgili onaylanmış etik kurullara, Bakanlığa istenilen her türlü ek bilgiyi sunar.

Destekleyici, araştırıcı veya araştırmacılar tarafından kendisine rapor edilen tüm advers olaylara ait ayrıntılı kayıtları tutar. Bu kayıtlar, talep edildiği takdirde Bakanlığa sunulur.

Ciddi Advers Etkinin Bildirimi

Madde 36- Klinik araştırmalar sırasında, ölümle neticelenmiş veya hayatı tehdit edici şüpheli beklenmeyen ciddi advers etkiler hakkında destekleyici, söz konusu bilgilerin kendisine ulaşmasından itibaren yedi günü geçmeyecek şekilde Bakanlık ve ilgili onaylanmış etik kurulu bilgilendirir. Bu vakalar hakkında ek bilgileri içeren izleme raporlarını kendisine ulaşmasından itibaren sekiz gün içerisinde aynı mercilere iletir.

Diğer ciddi beklenmeyen advers etkilerin tamamı, Bakanlığa ve ilgili onaylanmış etik kurula destekleyici tarafından, ilk bilginin edinilmesini takiben mümkün olan en kısa sürede ve en fazla onbeş gün içinde bildirilir.

Destekleyici ayrıca, tüm araştırmacıları da bilgilendirir.

Bakanlık, araştırılan ürünlere ait kendisine iletilen beklenmeyen şüpheli ciddi advers etkilerin tamamının kayıtlarını muhafaza eder.

Bildirimler

Madde 37- Destekleyici, araştırmalardan elde edilen bulgu ve neticeleri, görülen şüpheli ciddi advers etkilerin tamamının listesini ve gönüllülerin güvenliği ile ilgili bilgileri de içerecek biçimde altı ayda bir İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ekinde yer alan ara rapor formu ile onaylanmış etik kurulların görüşünü alarak, Bakanlığa bildirir. Gerekli gördüğü durumlarda ve daha kısa süreli araştırmalarda Bakanlık ve onaylanmış etik kurullarda daha kısa sürede rapor isteyebilir.

Çok merkezli klinik araştırmalarda ara rapor ve sonuç raporu, araştırmada yer alan merkezlerin tamamının klinik araştırma ile ilgili sonuçlarını içerecek şekilde ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ekinde yer alan formlar doğrultusunda hazırlanır.

Bildirimlerin Bakanlığa düzenli olarak iletilmesinden destekleyici sorumludur.

SEKİZİNCİ BÖLÜM

Genel ve Son Hükümler

Klinik Araştırma Kayıtları ve Gizlilik

Madde 38- Klinik araştırma ile ilgili kayıtların tamamı düzenli olarak tutulur ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzunda öngörülen süre ile saklanır. Araştırma kayıtlarının gizliliği esastır. Bu kayıtlar ancak, hukuken yetkili kişilerin veya mercilerin talebi halinde yetkili kişilere sunulur.

Denetim

Madde 39- Bakanlık, yurtiçinde ve yurtdışında yürütülen klinik araştırmaları, araştırmaların yapıldığı yerleri, destekleyiciyi ve sözleşmeli araştırma kuruluşunu, araştırılan

ürünlerin imal edildiği yeri, klinik araştırma ile ilgili analizlerin yapıldığı laboratuvarları, bu Yönetmeliğe, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzuna, İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzuna, İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna ve ilgili diğer mevzuat hükümlerine uygunluğu yönünden denetler.

Denetim sonuçları, rapor haline getirilir ve gönüllünün haklarını ve sağlığını ilgilendiren gizli hususlar haricindeki denetim sonuçları ile ilgili bilgiler, destekleyiciye bildirilir.

Sorumluluk

Madde 40- Klinik araştırmanın her türlü hukuki, cezai ve mali sorumluluğu, klinik araştırmayı yapan kişi, kurum veya kuruluş, destekleyici ve/veya araştırmacıya ve/veya sözleşmeli araştırma kuruluşuna aittir.

Araştırmayı yapacak olan gerçek veya tüzel kişiler, araştırmanın finansmanı konusunu ayrıntılı olarak belirtmeli ve garanti etmelidir.

Klinik araştırmalarda araştırılan ürünün ve klinik araştırmada kullanılan her türlü diğer ürünün, ürünlerin kullanılmasına mahsus cihaz ve malzemelerin, tetkik ve tahlillerin bedeli hasta veya sosyal güvenlik kurumları tarafından ödenmez ve ödettirilemez; araştırmacı veya destekleyici tarafından karşılanır.

Klinik araştırmaya iştirak eden gönüllünün oluru, araştırmadan dolayı uğradığı zararların tazminini talep hakkını ortadan kaldırmaz. Klinik araştırmalara iştirak eden gönüllülerin olurları ve araştırmalardan doğan sair hakları ile ilgili olarak bu Yönetmelikte hüküm bulunmayan hallerde, 01/08/1998 tarihli ve 23420 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe konulan Hasta Hakları Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uygulanır.

Yasaklar ve Müeyyide

Madde 41- Bu Yönetmelik kapsamındaki çalışmaların ve klinik araştırmaların, Yönetmelikte ve ilgili diğer mevzuatta belirlenen usullere ve esaslara aykırı olarak yapılması ve bu şekilde yapılmış olan araştırmaların sonuçlarının yayınlanması yasaktır.

Bakanlık, bu Yönetmelikte belirlenen usul ve esaslara aykırı davranmak suretiyle klinik araştırma yaptığını ve bu araştırma sonuçlarını yayınladığını tespit ettiği gerçek ve/veya tüzel kişilerin klinik araştırma yapma başvurularını iki yıl süre ile değerlendirmeye alınmaz. Ayrıca, bu kişilerin isimlerini, gerekli ve uygun gördüğü basın veya yayın vasıtalarını kullanmak suretiyle yayınlatabilir.

Bu Yönetmeliğin 28 inci maddesine göre klinik araştırma askıya alınabilir veya yasaklanabilir. Yönetmeliğe aykırılıkların giderildiğinin, destekleyici tarafından Bakanlığa bildirilmesi ve Bakanlığın uygun görüşü üzerine klinik araştırmaya devam edilmesine izin verilir. Destekleyici tarafından başka araştırmalarda da, bu fıkranın birinci cümlesindeki uyarıyı gerektiren benzer aykırılıkları devam ettirmelerinin tespiti halinde ise, diğer klinik araştırma başvuruları iki yıl süre ile değerlendirmeye alınmaz.

Cezai Müeyyideler

Madde 42- Bu Yönetmeliğe ve ilgili diğer mevzuata aykırı davranan ve faaliyette bulunanların fiillerinin niteliğine ve ağırlığına göre, 1262 sayılı Kanunun, 2827 sayılı Kanunun, 5237 sayılı Türk Ceza Kanununun ve ilgili diğer mevzuatın hükümleri uygulanır.

Kılavuz ve Diğer Düzenlemeler

Madde 43- Bu Yönetmelikte hüküm bulunmayan hallerde, bu Yönetmeliğin konusu ile ilgili diğer mevzuatın hükümleri uygulanır.

Bakanlıkça, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu bu Yönetmelik ile birlikte yürürlüğe konulur.

Ayrıca Bakanlık, bu Yönetmeliğin uygulanmasına yönelik ek düzenlemeler çıkarabilir.

Yürürlükten Kaldırılan Mevzuat

Madde 44- 29/01/1993 tarihli ve 21480 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik bu Yönetmeliğin yürürlüğe girmesi ile birlikte yürürlükten kalkar.

Geçici Madde 1- Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren en geç bir ay içerisinde, 29/01/1993 tarihli ve 21480 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 12 nci maddesi uyarınca teşkil olunmuş Merkezi Etik Kurulun görevi sona erer ve bu Yönetmeliğe uygun şekilde Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu teşkil edilir.

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe göre çalışan yerel etik kurullar da, bu Yönetmeliğin yayımlanmasından itibaren 15 inci maddedeki şartları sağlamaları ve Bakanlığa başvurmaları halinde, durumları Bakanlıkça değerlendirilir ve bu Yönetmeliğin yürürlüğe

konulması ile birlikte onaylanmış etik kurul olarak onaylandıktan sonra, bu Yönetmeliğe göre çalışmalarına devam ederler.

Geçici Madde 2- Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten önce yapılmış klinik araştırma izni başvuruları, 29/01/1993 tarihli ve 21480 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik hükümlerine göre değerlendirilir ve sonuçlandırılır.

Ancak, izin verilmiş ve devam etmekte olan klinik araştırmalar için, advers etki ve olayların izlenmesi ve araştırmanın yapılamaması hakkında bilgi verme mecburiyeti hususlarında ve klinik araştırmanın durdurulması halinde araştırmacının elinde kalan ürünlerin geri çekilmesinde, bu Yönetmelik hükümleri uygulanır.

Yürürlük

Madde 45- Bu Yönetmelik, 30/12/2005 tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme

Madde 46- Bu Yönetmelik hükümlerini Sağlık Bakanı yürütür.

İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU

1. 1. Amaç ve Kapsam

1.1.Amaç

Bu Kılavuzun amacı, tıbbi farmasötik ürünler veya ilaç olarak geliştirilmekte olan etkin maddeler kullanılarak insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, gönüllülerin haklarının, onurlarının ve mahremiyetlerinin korunması ve araştırmanın verimli, güvenilir, doğru ve uluslararası standartlara uygun nitelikte olmasının sağlanması için, yürürlükteki ilgili mevzuatın uygulanmasına ait esasları ve ayrıntıları açıklamaktadır.

1.2.Kapsam

Bu Kılavuz, tıbbi farmasötik ürünler veya ilaç olarak geliştirilmekte olan etkin maddeler kullanılarak insanlar üzerinde yapılan klinik araştırmaların tarafları olan gönüllüleri, araştırmacıları, destekleyicileri, izleyicileri, sözleşmeli araştırma kuruluşlarını, etik kurulları ve yardımcı teknik ve idari personeli, bunların sorumluluklarını ve karşılıklı ilişkilerini, ayrıca araştırmanın tasarımı, raporlanması, denetlenmesi, verilerin işlenmesi ve araştırmanın iyi nitelikte olabilmesi ile ilgili esasları kapsar.

2.Tanımlar

Bu Kılavuzda geçen;

Advers Etki (=İlaç Ters Etkisi) ve Ters Olay:

- a) **a) İlaç Ters Etkisi (İlaç Advers Etkisi=ADE):** İlaçların amacına uygun olarak ve öngörülen yolla ve dozda kullanıldığında ortaya çıkan, suistimal/bağımlılık ve diğer müstahzarlar ile etkileşimler sonucu ortaya çıkan etkiler de dahil, zararlı, istenmeyen ve beklenmeyen etkilerini,
- b) **b) Ters Olay (Advers Olay=AO):** Araştırma ürünü ile ilişkili kabul edilsin veya edilmesin, klinik araştırma sırasında bir gönüllünün başına gelen istenmeyen bir durumu,
- c) **c) Beklenmeyen Ters Olay (Beklenmeyen Advers Olay=BAO):** Güncel araştırmacı broşüründe, genel araştırma planında veya başka yerde daha önce, doğası, ciddiyeti veya insidensi bakımından, bildirilmemiş bir durumu (Bir AO değerlendirildiği ve bunun araştırılan ürün ile nedensel ilişkisi olduğu şüphesi için makul kanıtlar bulunduğu zaman AO, beklenmeyen ilaç ters etkisi kabul edilir),
- d) **d) Ciddi Ters Olay (Ciddi Advers Olay=CAO):** Ölümcül yol açan veya yaşamı tehdit eden, sakat bırakan veya gönüllünün hastaneye yatırılmasına ya da hastanede yatma süresinin uzamasına yol açan bir advers deneyimi konjenital anomaliyi ve neoplazma oluşmasını,

Araştırmacı: Klinik araştırma yapılan yerde, araştırmadan ve araştırmada yer alan gönüllülerin haklarının korunmasından, sağlık ve esenliğinden sorumlu kişiyi (araştırma bir ekip tarafından yapılıyorsa, araştırmacı, ekibin sorumlu yöneticisidir ve **baş araştırmacı** olarak adlandırılabilir),

Araştırmacı Broşürü: Klinik araştırmaya başlamadan önce, konuya ilişkin bilinen bütün bilgilerin, kimyasal ve farmasötik veriler, hayvanlardaki ve insanlardaki toksikolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik veriler ve erken klinik denemelerin bulguları dahil, bir araya getirildiği yazılı belgeyi,

Araştırma: İnsanlarda ilaç uygulanarak yapılan çalışmaları

Araştırma Ana Dosyası: Bir klinik araştırmaya ilişkin bütün belge ve kayıtları,

Araştırma Ürünü: Klinik araştırmada araştırılan veya referans olarak kullanılan etkin maddenin veya plasebonun farmasötik şeklini (ruhsatlı, fakat ruhsatla izin verilenden farklı şekilde kullanılan veya üretilen ürünler de araştırma ürünü sayılır, örneğin ruhsatlı olandan farklı farmasötik form, farklı endikasyonda kullanım veya ruhsatlı endikasyondaki durumu hakkında daha fazla bilgi edinmek için araştırılması hali gibi),

Bakanlık: Sağlık Bakanlığı'nı,

Bilgilendirilmiş Gönüllü Oluru: Bir gönüllünün belirli bir klinik araştırmaya katılma arzusunun, araştırma ile ilgili olarak kararını etkileyebilecek her türlü bilginin, olumsuz etki yapabilecekler de dahil, kendisine verilmesinden sonra, kabulünü ve bunun belgelendirilmesini sağlayan imzalı özel formu (Ek olarak, bilgilendirme sırasında verilen bilgilerin yazılı olduğu metni içerir),

Çok Merkezli Araştırma: Aynı protokole göre farklı araştırma yerlerinde yürütülen, böylece birden fazla araştırmacı tarafından aynı pratik ayrıntılara uyularak yapılması öngörülen klinik araştırmayı,

Denetim: Bakanlıkça , araştırma yapılan yerde, destekleri de, sözleşmeli Araştırma Kuruluşunda ve diğer ilgili yerlerde, araştırmanın İyi Klinik Uygulamalarına uygun olarak yürütülüp yürütülmediğine karar vermek üzere yapılan ve kayıtları, belgeleri, tesisleri, diğer olanakları, kalite güvencesini ve diğer gerekli görülen hususları da içine alan incelemeleri ve değerlendirmeyi,

Destekleyici (Sponsor): Araştırmanın başlatılması, yönetilmesi, ve/veya finansmanı için sorumluluk alan kişi veya kuruluşu (Bir araştırmacının araştırmayı bağımsız olarak başlatması ve bütün sorumluluğu üstlenmesi durumunda, araştırmacı aynı zamanda destekleyici görevini de üstlenmiş olur. Desteğin, sadece mali olması durumunda, diğer sorumlulukların da nasıl paylaşılacağı bir anlaşma ile ayrıntılı olarak belirlenir ve bu anlaşma protokole eklenir. Ancak anlaşma hükümleri, bu Kılavuzla getirilen düzenlemelere uygun olmak zorundadır),

Etik Kurul: İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 12 inci maddesinde tanımlanan Etik Kurulu,

Gizlilik (destekleyiciden alınan materyel hakkında): Destekleyiciden araştırmanın planlanması , yürütülmesi, gözden geçirilmesi, denetlenmesi ve değerlendirilmesi ile ilgili olarak alınan özgün bilgilerin gizli tutulması,

Gönüllü: Araştırmaya kendi rızası ile veya bu Kılavuzda belirtilen esaslarla katılan hasta veya sağlıklı insanları,

Gönüllü Dosyası: Hasta veya sağlıklı gönüllü hakkındaki demografik ve tıbbi bilgileri içeren (Hastane dosyası, konsültasyon kaydı, gönüllü özel dosyası gibi) dosyası,

Ham Veriler: Araştırmadaki klinik ve laboratuvar bulgularının , gözlemlerin ve diğer faaliyetlerin, araştırmanın yeniden yapılandırılabilmesi ve değerlendirilebilmesi için gerekli, hasta dosyaları dahil, orijinal kayıtlarını veya onaylı kopyalarını (Ham veriler, kaynak belgelerde yer alır),

İyi İmalat Uygulamaları (İİU): Farmasötik kalite güvencesinin; ürünlerin tutarlı biçimde üretildiğini ve amaçlanan kullanışlarına uygun olan ve ürün spesifikasyonunda öngörülen kalite standartlarına göre kontrol edildiğini garantileyen kısmını (İspençiyari ve Tıbbi Müstahzar İmalathaneleri Yönetmeliğine ek Farmasötik Ürünlerin İyi imalat Uygulamalarına İlişkin Kılavuzda ayrıntılı olarak açıklanmıştır),

İyi Klinik Uygulamaları (İKU): İnsanlara ilaç uygulanarak yapılan her türlü araştırmanın tasarımı, gerçekleştirilmesi yürütülmesi, izlenmesi, yoklamaların yapılması, kaydedilmesi, sonlandırılması, analizlerin yapılması ve raporlanmasında esas alınan verilerin inanılır ve doğru olmasını ve gönüllülerin haklarının, onurlarının ve özel yaşamlarının gizliliğinin korunmasını garanti altına almayı, araştırmanın bilimsel ve etik kurallara uygun olmasını amaçlayan standardı,

İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU): Laboratuvar çalışmalarının planlanması, yürütülmesi, izlenmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasında uygulanan, organizasyonla ilgili yöntemleri, işlemleri ve koşulları belirleyen standardı (Tıbbi Müstahzarlarla İlgili İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzunda ayrıntılı olarak açıklanmıştır),

İzleyici (Monitor): Destekleyici veya Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK) tarafından tayin edilen ve destekleyiciye veya SAK'na karşı, araştırmanın yürütülmesi sırasında izleme, her aşamada rapor verme ve verilerin kontrolü ile sorumlu olan kişiyi,

Kalite Güvencesi: Araştırmanın, etik davranışla ilgili yöntemler, bilimsel işleyiş, standart çalışma yöntemleri (SCY), raporlama, kişisel nitelikler vesaire dahil, İyi Klinik Uygulamalarına uyularak yapıldığını ve verilerin buna uyularak üretildiğini garantilemek için konulmuş sistemler ve işlemleri,

Kalite Kontrolü: Araştırmanın kalitesi için öngörülen gerekliliklerin yerine getirilip getirilmediğini incelemek için Kalite Güvencesi Sistemi içinde üstlenilen işlemsel teknikler ve etkinlikleri,

Kayıtlar : Araştırmanın yöntemlerini ve yürütülmesini, araştırmayı etkileyen faktörleri ve yapılan işlemleri tanımlayan, manyetik ve optik kayıtlar dahil , her türlü yazılı belgeyi ve belgelemeyi,

Kaynak Belgeler: Orijinal belgeleri ve kayıtları (laboratuvar notlar, hatırlatıcı notlar, gönüllülerle ilgili günlük değerlendirme formları, araştırma ürünlerinin dağıtım kayıtları, araştırma ürünleri ile ilgili diğer kayıtlar, otomatikleştirilmiş cihazların özgün kayıtları,

traseleri –EKG ve EEG gibi- radyolojik filmler, aslının aynı olduğu onaylanan kopyalar, mikrofişler, fotoğrafların negatifleri, mikrofilmler veya manyetik ortamlar, gönüllü dosyaları, araştırmada yer alan laboratuvar ve mediko-teknik bölümlerin kayıtları gibi),

Klinik Araştırma: Araştırma ürünlerinin klinik ve farmakolojik etkilerinin bulunması veya doğruluğunun kontrol edilmesi ve/veya ters etkilerinin ortaya çıkarılması ve/veya emilim, dağılım, metabolizma ve atılımının incelenmesi amacıyla, gönüllü insanlarda yapılan, bu ürünlerin güvenlik ve etkinliğini belirlemeye yönelik bütün sistematik incelemelerini,

Koordinatör: Çok merkezli bir araştırmada, değişik merkezlerin araştırmacıları arasındaki koordinasyonu sağlama sorumluluğu olan ve bu amaçla görevlendirilen araştırmacıyı,

Olgu Rapor Formu (ORF): Araştırmadaki her bir gönüllüye ait verilen ve diğer bilgilerin protokolda tanımlandığı şekilde yapılan kaydını (Veriler, manyetik ve optik ortamlar dahil herhangi bir ortam üzerine kaydedilebilirler. Ancak, girdilerin ve sunumun doğru olması ve verilerin kontrole elverişli şekilde kaydedilmesi ve saklanması gerekir.),

Özel Yaşamın Gizliliği: Araştırmadaki gönüllülerin, kimliklerinin, kişisel durumlarına ait bilgilerin ve haklarındaki tıbbi bilgilerin gizli tutulması da dahil, özel yaşamlarının gizliliği ilkesine uyulmasını,

Protokol : Araştırmanın gerekçesini, amaçlarını açıklayan ve istatistiksel yaklaşımlar dahil, tasarımı ve yöntemini, düzenlenmesini, onun yürütüleceği ve yönetileceği koşullar ile birlikte belirtilen ilgili Yönetmelik hükümlerine uyan belgeyi,

Rastgeleleştirme (=Randomizasyon = Rastgele Yerleştirme): Araştırmaya alınan gönüllülerin, tedavi veya kontrol grubuna yerleştirilmelerinin sadece şansa kalmış bir şekilde, yansız yapılmasını sağlayan yöntemi,

Sonuç Raporu: Araştırmanın tamamlanmasından sonra hazırlanan, deneysel ve istatistiksel yöntemlerin ve materyellerin tanımını, bulguların sunumu ve değerlendirilmesini, istatistiksel analizlerini, eleştirel etik, istatistiksel ve klinik değerlendirilmelerini içeren, araştırmanın tam ve geniş kapsamlı açıklamasını,

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK): Destekleyicinin kendi görevlerinin ve yükümlülüklerinin bir kısmını, yazılı olarak tanımlanmak koşuluyla, aktarabileceği bilimsel (ticari,akademik veya başka nitelikli) kuruluşu,

Standart Çalışma Yöntemleri (SCY): Destekleyicinin, protokolda nasıl yapılacağı ayrıntılı olarak gösterilmeyen belirli etkinliklerin ve testlerin yapılması için verdiği standart ve ayrıntılı talimatları (Bu talimatlar, bir araştırma ile ilgili bütün işlevlerin ve faaliyetlerin verimli bir şekilde uygulanmasını ve yürütülmesini sağlayan genel bir çerçeve teşkil eder),

Tıbbi Farmasötik Ürün: Bir hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla veya beklentisiyle, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonunu,

Validasyon (genel): İKU ilkelerine göre, herhangi bir yöntem, işlem, cihaz, materyal, faaliyet veya sistemin gerçekten beklenen sonuçları verdiğinin kanıtlanması çalışmaları,

Verilerin Kanıtlanması ve Validasyonu: Klinik araştırma sonuç raporunda bulunana verilerin, orijinal gözlemlere ve onlarla ilgili kayıtlara uygunluğunu saptamak için uygulanan işlemleri (Bu işlemlerde ham veriler, araştırma ana dosyası veya elektronik olgu formları, bilgisayar çıktıları, istatistiksel analizler ve tablolar dikkate alınır) (bkz.Yoklama ve Kalite Kontrolü),

Yardımcı Araştırmacı: Araştırma ekibinin, araştırmacı tarafından, araştırma yerinde araştırmacının gözetimi ve denetimi altında çalışmak üzere görevlendirilen üyesini,

Yerel Etik Kurul: İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14üncü maddesinde tanımlanan etik kurulları,

Yerel Koordinatör: Araştırmacı tarafından, araştırmanın yerinde yürütülmesine yardımcı olmak üzere görevlendirilen uygun deneyime sahip kişiyi,

Yoklama (Audit): Ham verilerin , ara ve sonuç raporunda kayıtlı verilerle, ilgili diğer belgelerle ve işlemlerle uygunluğunu karşılaştırmak, araştırmadaki işlemlerin Protokol'e, SÇY'nc İKU'na ve ilgili diğer mevzuata uygun şekilde yapıp yapılmadığına karar vermek, sonuç raporunda belirtilmeyen ek bilgi sağlamak ve verilerin elde edilmesi sırasında yapılan işlemlerin bu verilerin geçerliliği üzerine olumsuz etki yapıp yapmadığını değerlendirmek üzere sistematik olarak yürütülen incelemeleri (Yoklama, ya destekleyici kuruluş içinde bulunan, fakat klinik araştırmadan sorumlu birimlerden bağımsız olan bir birim tarafından veya kuruluş dışındaki sözleşmeli bir birim tarafından yapılır.)

3. Temel İlkeler

3.1. Araştırmanın Gerekçesi

Bu kılavuz kapsamındaki araştırmalar için, araştırmanın özel amaçları, sorunları ve risk/yarar oranı tümüyle değerlendirilmeli ve bulunan çözümler, bilimsel ve etik kurallara uygun olmalıdır.

3.2. İKU'nın İlkeleri

3.2.1. İnsanlara ilaç uygulanarak yapılan araştırmalar, İlaç Araştırmaları Hakkındaki Yönetmelik ve diğer ilgili mevzuata ve Helsinki Bildirgesinin güncel şeklinde belirtilen esaslara uygun olmak ve üç temel etik ilkeyi (adalet, insana saygı,zarar vermemek), dikkate almak zorundadır.

3.2.2. Bir araştırma başlamadan önce, her bir gönüllü ve toplum için, öngörülebilir riskler ve rahatsızlık durumları, beklenen yararlarla karşılaştırılır. Bir araştırma ancak beklenen risklerin yararlarla oranı kabul edilebilir düzeyde ise, başlatılabilir ve devam edilebilir.

3.2.3.Araştırmada yer alan gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliği dikkate alınacak en önemli hususlardır. Bu hususlar, bilimin ve toplumun çıkarlarından daha önde gelir.

3.2.4. Bir araştırma ürününe ait mevcut klinik veya klinik-dışı bütün bilgiler, yapılacak araştırmayı destekleyebilecek yeterlilikte olmalıdır.

3.2.5. Araştırmalar, bilimsel kurallara uygun, bilimsel bakımdan geçerli, açık ve ayrıntılı olarak ifade edilen bir protokolle belirlenir.

3.2.6. Araştırma, ilgili etik kurullarca önceden onaylanan protokol, ekleri ve değişikliklerine uygun şekilde yapılır.

3.2.7. Gönüllüye yapılan tıbbi işlemler ve onun için verilen tıbbi kararlar, yetkili bir doktorun veya uygun durumlarda, yetkili bir diş hekiminin sorumluluğundadır.

3.2.8. Araştırmanın yrtlmesinde rol alan her bir kişi, kendisine verilen görevleri yapmasına uygun öğrenim, eğitim, deneyim ve yetki sahibi olmalıdır.

3.2.9. Araştırmaya katılmadan önce her gönüllüden özgürce verdiği bilgilendirilmiş olur formu alınması zorunludur.

3.2.10. Araştırmaya ait bütün bilgiler, doğru bir şekilde raporlanmaya, yoruma ve kanıtlanmaya olanak verecek şekilde kaydedilir, işlenir ve saklanır.

3.2.11. Gönüllülerin kimliğini gsterbilecek nitelikteki kayıtların gizliliği, özel yaşamın gizliliği ile ilgili kurallara sayėı gösterilerek sağlanır.

3.2.12. Araştırma rnleri, İİU'na uygun üretilmiş olmalıdır.

3.2.13. Araştırmada, araştırmanın kalitesini her yönüyle garanti edecek işlemleri içeren sistemler uygulanır.

4. Gönüllülerin Korunması

4.1. Bir araştırmada yer alan gönüllülerin sağlık ve esenliği, araştırmadan sorumlu bütün ilgililerin (araştırıcı, destekleyici, izleyici, etik kurullar gibi) esas alması gereken temel bir yükümlülüktür. Bu konudaki uygulamalarda ve protokolün incelenmesi sırasında, ulusal mevzuata ve Helsinki Bildirgesi'nin güncel şekline uyulması gerekir. İnsanlar üzerinde araştırma yapan herkes tarafından, ilgili ulusal mevzuatın ve bu Bildirgenin tam olarak bilinmesi ve uyulması zorunludur. Araştırmanın bilimsel geçerliliği ise araştırıcının sorumluluğundadır.

4.2 Helsinki Bildirgesi'nin güncel şekli, klinik araştırma etiği açısından, ilgili ulusal mevzuat yanında, temel kabul edilmiştir ve insanlarda yapılan bütün araştırmalarda bu Bildirge esaslarına sayėı gösterilmesi ve uyulması zorunludur. Bu esaslardan herhangi bir sapma, gerekçeleriyle birlikte protokolda belirtilir.

4.3 Etik kurullar ve gönüllüden özgürce alınmış, bilgilendirilmiş gönüllü oluru, gönüllülerin korunması için bağımsız garantilerdir.

4.4. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü oluru; araştırmanın amaçlarının, potansiyel yararlarının, risklerinin ve getireceği sıkıntılıların, Helsinki Bildirgesi'nin güncel şekline uygun olarak haklarının ve sorumluluklarının anlayabileceği bir dille gönüllüye açıklanmasından sonra istenir ve açıklamada yer alan bilgileri içeren metin, olur formuna eklenir.

5. Etik Kurullar

5.1. Amaç

5.1.1. Etik kurulların amacı, araştırmadaki gönüllülerin haklarını, güvenliğini, sağlığını ve esenliğini garanti altına almaktır.

5.2. Sorumluluklar

5.2.1. Destekleyici ve/veya araştırmacı; bilgilendirilmiş gönüllü olurlarını almak ve belgelendirmek için kullanılacak materyal ve yöntemler ve protokolların (ekler dahil) uygunluğu hakkında ilgili mevzuata göre ilgili etik kurullardan onay almak zorundadır.

5.2.2. Devam eden araştırmalarda, etik kurulların sorumlulukları etik yönden devam eder. Bu nedenle, yapılacak bütün protokol değişiklikleri ve araştırma sırasında ortaya çıkan ve gönüllülerin güvenliğini ve araştırmanın gidişini etkilemesi olası CAO'lar ve BAO'lar hakkında ilgili etik kurullar bilgilendirilir ve kurulca gerekli görülüyorsa, araştırma yeniden değerlendirilir. Etik kurullar, devam etmekte olan araştırmaları, en az yılda iki kez olmak üzere, gözden geçirirler. Gözden geçirme, araştırmacının raporu üzerinden yapılabileceği gibi, gerekli görülürse araştırma yerindeki incelemelerle de yapılabilir.

5.2.3. İlgili etik kurullar, protokol ve ekleri hakkında olumlu karar verinceye kadar gönüllüler araştırmaya alınamazlar. Destekleyici ve araştırmacı, etik kurullar tarafından yapılan tavsiyeleri dikkate almak zorundadır.

5.2.4. Etik kurullar, araştırma başvurularını değerlendirirken şu noktaları dikkate alırlar:

- Araştırma için araştırmacının niteliklerinin, eğitiminin, deneyiminin, destek personelin ve kullanılacak çalışma yerlerinin uygunluğu,
- Çalışmanın gerekçesi, amaçları, bilimsel verimliliği (Örneğin gönüllüleri tıbbi işleme mümkün olan en az derecede maruz bırakarak sonuca ulaşabilme, sağlam sonuçlar elde etme potansiyeli) ve gönüllüler ve/veya diğer kişiler için beklenen yarar ile öngörülen risklerin ve sıkıntıların karşılaştırılarak protokolün değerlendirilmesi, etkilenebilir gruplar (çocuklar, yoksullar, işsizler, hapisane ve ıslahevlerinde kalanlar ve araştırmacı veya destekleyici ile hiyerarşik veya çıkar ilişkisinde bulunan öğrenciler, klinik, laboratuvar veya ilaç endüstrisi personeli, acil polikliniği hastaları ve benzerleri gibi) dahil, gönüllülerin korunması için gerekli ek önlemlerin alınması,
- Gönüllülere, akrabalarına, veli ve vasilerine ve gerekirse yasal temsilcilerine verilecek yazılı bilgi metninin tamlığı, uygunluğu ve yeterliliği,
- Gönüllü toplamak için kullanılacak yollar ve yazılı olur almak için hastaya, akrabalarına, veli ve vasilerine ve gerekirse yasal temsilcilerine imzalatılacak form,
- Araştırma nedeniyle ölüm, hastalanma veya sakatlanma halinde, yapılacak ödeme, tedavi ve araştırmacı ile destekleyicinin sorumluluğunu karşılayan sigorta veya tazminata ait belgeler,
- Araştırmacıların ve gönüllülerin, araştırmaya katılmalarından dolayı hangi ölçüde ödüllendirileceği veya ödeme yapılacağı,
- Varsa, gönüllü bulmak için yapılacak ilanın metni.

5.3. Çalışma esasları ve İşleyiş

5.3.1. Etik Kurul ve yerel etik kurullar, çalışmalarını yazılı esaslara ve yöntemlere göre yürütür, faaliyetlerinin ve toplantılarının tutanaklarını tutar.

5.3.2. Etik kurullar, kararlarını, yazılı yöntemlerle belirtilen yeter sayıda üye ile yapılan toplantılarda, yine yazılı çalışma yöntemlerine göre alırlar. Oylamaya sadece etik kurul üyeleri katılabilir.

5.3.3. Yerel etik kurullar, yazılı olarak belirledikleri çalışma esaslarını ve yöntemlerini görev yaptıkları kurum içinde duyururlar ve istenildiğinde ilgili kişi ve makamlara verirler.

5.3.4. Yerel etik kurulların kayıtları ve tutanaklar, araştırmanın bitmesinden sonra en az üç yıl saklanır ve istendiğinde resmi makamlara verilir.

6. Bilgilendirilmiş Gönüllü Oluru

6.1. Ulusal mevzuatın ve Helsinki Bildirgesinin güncel şeklinde yazılı bilgilendirilmiş olurla ilgili ilkelerin her bir araştırmada yerine getirilmesi zorunludur. Araştırmaya başlamadan önce bilgilendirilmiş olur formu almak için gönüllülere yapılacak açıklama metninin ve bu formun şekli ve içeriğinin uygunluğu açısından ilgili etik kurul kararının alınması gerekir.

6.2. Mümkün olan her durumda araştırma hakkında bilgiler hem sözlü hem de yazılı şekilde verilir. Hiçbir gönüllü araştırmaya katılmaya mecbur edilemez. Gönüllülere, akrabalarına, veli ve vasilerine veya, gerekiyorsa, kanuni temsilcilerine, araştırmanın ayrıntıları hakkında bilgi edinmeleri için yeterince fırsat verilir. Verilecek bilgide, katılmayı reddetme veya araştırmanın herhangi bir döneminde vazgeçme hakkı olduğu, bunun gönüllünün daha sonraki bakımı için herhangi bir olumsuzluk yaratmayacağı açık olarak belirtilir. Gönüllülere katılmayı isteyip istemediklerine karar vermeleri için yeterli zaman tanınır.

6.3. Araştırma ile ilgili hususların (gerekçe, amaçları, gönüllüler ve/veya diğer kişiler için beklenen yararlar, referans tedaviler veya plasebo, riskler ve sıkıntılar, örneğin invazif yöntemler) tam ve kapsamlı açıklamasından ve uygun olan durumlarda, alternatif yerleşmiş standart tıbbi tedavinin açıklanmasından sonra gönüllü katılmaya olur verirse, bu olur uygun şekilde kayda geçirilir. Olur, gönüllünün tarih konmuş imzası ile ve onun olur vermesi sırasında hazır bulunan araştırma ile ilişkisi olmayan tarafsız bir tanığın imzası ile belgelendirilir. Her iki durumda da imza, olurun, gönüllünün anladığı bilgilere dayandığını ve ters olay (AO) meydana gelmesi durumu dışında herhangi bir neden göstermeksizin de araştırmadan çekilebileceğini, yasal ve etik haklarının ihlali söz konusu olmaksızın gönüllünün katılmayı serbest iradesi ile seçtiğini ifade eder.

6.4. Gönüllü veya yasal temsilcisi okuma yazma bilmiyorsa, tanık bilgilendirme süresi boyunca hazır bulunur. Yazılı bilgiler gönüllüye veya yasal temsilcisine okunduktan ve sözlü olarak da bilgi verildikten sonra, form yapabiliyorsa gönüllü tarafından , aksi takdirde yasal temsilcisi tarafından imzalanır, tarih atılır. Tanık da bu olurun gönüllü veya temsilcisi tarafından tamamen rıza ile verildiğini belirterek tarih ve imza atar.

6.5. Gönüllü, kişisel olur vermeye yeterli değilse (Çocuklar, bilinç kaybı veya ağır ruh hastalığı veya sakatlık durumunda olduğu gibi), mümeyyiz olmayan böyle kimselerin araştırmaya dahil edilmesi, Etik kurul uygun görüyorsa ve araştırmacı, katılmanın gönüllünün yararına olacağı kanısında ise kabul edilebilir. Ayrıca, kanuni temsilcinin, araştırmaya

katılmasının gönüllünün yararına olacağını ve sağlığına katkıda bulunacağını kabulü de, tarih konulmuş imza ile kayda geçirilir.

6.6. Araştırmacı, araştırma sırasında ortaya çıkan ve gönüllüleri ilgilendirebilecek her türlü bilgiyi gönüllülere bildirmekle ve bu nedenle bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda ve yazılı açıklama metninde yapılacak değişiklikler için de kullanımdan önce ilgili etik kurulların onayını almakla yükümlüdür.

6.7. Araştırma ile ilgili yazılı bilgi metnindeki veya sözlü bilgideki veya bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki hiçbir ifade, araştırmacının, araştırma yapılan kuruluşun, destekleyicinin veya ona bağlı kuruluşların ihmallerinden doğan sorumluluklarını, gönüllünün ve yasal temsilcinin haklarını ortadan kaldırmaz.

6.8. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, bilgilendirme formu, bilgilendirme metni ve onun sözlü ifadesi, şu açıklamaları anlaşılır şekilde içerir:

- Katılanın çalışmanın bir araştırma olduğu,
- Araştırmanın amacı,
- Araştırmadaki tedaviler,
- Araştırma sırasında uygulanacak olan ve invaziv işlemleri de içeren yöntemler,
- Gönüllünün sorumlulukları,
- Araştırmanın deneysel kısımları,
- Gönüllü için söz konusu olabilecek riskler veya rahatsızlıklar,
- Beklenen yararlar (Gönüllü için amaçlanan bir klinik yarar yoksa, gönüllü bu konuda da bilgilendirilir.)
- Gönüllüye uygulanabilecek alternatif işlemler veya tedaviler, bunların olası yararları ve riskleri,
- Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda gönüllüye, bunun nasıl tazmin edileceği, tedavinin nasıl yapılacağı,
- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle öngörülüyorsa, yapılacak ödeme,
- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle öngörülüyorsa, karşılanacak masraflar,
- Gönüllünün araştırmada yer almasının isteğine bağlı olduğu, araştırmada yer almayı reddedebileceği veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilceği, bu durumun bir cezaya veya gönüllünün yararlarına engel durumuna yol açmayacağı,
- İzleyicilerin, yoklama yapanların, etik kurulların, resmi makamların gönüllüye ait tıbbi bilgilere ulaşabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, gönüllünün veya yasal temsilcinin bilgilendirilmiş olur formunu imzalamakla bunu kabul ettiğini,
- Gönüllünün kimliğini ortaya koyacak kayıtların gizli tutulacağı,
- Araştırma sırasında ortaya çıkan, gönüllüleri ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bunun, gönüllüye veya yasal temsilcisine derhal bildireceği,
- Araştırma hakkında ek bilgi alınabilecek kişiler, gönüllülerin hakları, ve araştırmaya bağlı bir zarar olduğu takdirde başvurulacak kişiler,
- Gönüllünün isteği dışında araştırmadan çıkarılacağı durumlar,
- Gönüllünün araştırmada yer alması öngörülen süre,
- Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı.

6.9. Gönüllü veya yasal temsilcisi, imzalanan olur formunun, gönüllüye verilen bilgilerin yazılı olduğu metnin ve varsa değişiklik formunun bir nüshası alır.

6.10. Gönüllü, anlayabilecek nitelikte küçük bir çocuksa, yasal temsilcisi ile birlikte çocuk ta olur vermeli ve yapabiliyorsa, formu imzalamalı ve tarih atmalıdır.

6.11. Terapötik olmayan, örneğin gönüllü için öngörülen doğrudan bir klinik yarar bulunmayan araştırmalarda, olur daima ve sadece gönüllünün kendisi tarafından verilir ve olur formu gönüllü tarafından imzalanır.

7. Destekleyicinin Görev ve Sorumlulukları

7.1. Protokol ile ilgili olanlar

7.1.1. Destekleyici, araştırmanın protokol, İKU ve diğer mevzuata uygun şekilde yürütülmesini, kaydedilmesini, ve rapor edilmesini garanti etmek için, kalite güvencesi ve kalite kontrol sistemlerinin bulunmasını ve uygulanmasını sağlamak üzere SÇY'lerin belirlenmesinden ve araştırmanın dahili denetiminin yürütülmesinden sorumludur. Destekleyici, araştırmanın başlamasından önce sorumlulukları tanımlar, ve ilgili kişi ve kuruluşlar arasında nasıl paylaşılacağını (İstatiksel çalışma dahil) yazılı olarak belirler, araştırmacı ve diğer ilgililerle sorumlulukların paylaşımı konusunda anlaşmaya varır. Bu yazılı anlaşma metni Protokole eklenir.

7.1.2. Destekleyici ve araştırmacı, araştırmanın ayrıntılı ve veri kaydetme yöntemleri (örneğin olgu kayıt formu) üzerinde uzlaşmalarının bir göstergesi olarak Protokol üzerinde anlaşılır ve onu imzalarlar. Destekleyici, araştırmacıya ve gerekli durumlarda araştırma yapılacak kuruma protokolün ve diğer belgelerin incelenmesi için yeterli zaman tanır. Protokolda yapılacak herhangi bir değişiklik üzerinde, değişiklik yürürlüğe konulmadan önce, destekleyici ve araştırmacı yazılı bir anlaşmaya varırlar. Protokol'de yapılacak herhangi bir değişiklik, gerekçeleri ile birlikte, araştırmacıya, yerel etik kurula ve gereken durumlarda Etik Kurul'a bildirilir.

7.1.3. Araştırma protokolü, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'teki bilgileri içerir. Ancak protokolün içermesinde yarar görülen ek bilgiler ve ayrıntılar, yerel etik kurullarca veya Bakanlıkça istenebilir.

7.1.4. Destekleyicinin araştırmacı/araştırma kurumu ve araştırma ile ilgili diğer kuruluşlarla yapacağı her anlaşma, protokolün bir parçası olarak, araştırma etkinliklerinin kalitesini garanti etmek üzere yazılı olmalıdır.

7.1.5. Karşılaştırılmalı araştırmalarda, yanlılıktan (bias) kaçınmak için alınan önlemler (özellikle rastgeleleştirme yönteminin uygulandığı durumlarda) ve araştırmanın tedaviler arasında ortaya koymayı amaçladığı hedef fark ile bu farkı ortaya koymak için öngörülen istatistiksel kuvvete esas alınan akılcılık kriterleri protokole açıkça belirtilir.

7.2 Araştırmanın Yürütülmesi ile İlgili Olanlar

7.2.1. Destekleyici, araştırma yapılacak yerin ve malzemenin tahsis olanaklarını ve uygunluğunu da dikkate alarak araştırmacıyı ve araştırma yapılacak kuruluşu seçer ve araştırmacının niteliklerinin uygunluğunu ve çalışmanın tam süresi boyunca katılmaya hazır olduğunu garanti eder. Araştırmacının Protokol'de açıklanan çalışmayı, kanıtlama yöntemlerinin, yoklama ve denetim yapılmasının kabulü dahil, protokole, etik ve bilimsel

ilkelere ve bu Kılavuza uygun olarak üstleneceğini garantiye alır. Çok merkezli araştırmalarda koordinatör araştırmacı ya da araştırmacılar gerekiyorsa, bunların seçimi de destekleyicinin sorumluluğundadır.

7.2.2. Destekleyici, kimyasal, farmasötik, toksikolojik, farmakolojik, klinik ve pazarlama bilgilerini (önceden yapılmış veya devam edenler dahil) araştırmacı broşürü şeklinde düzenler ve araştırmacıya araştırmanın planlanmasında ön koşul olarak verir. Araştırmanın planlanması sırasında araştırma ürününün etkililiği ve güvenliliği ile ilgili yeterli bilgi bulunmalıdır. Bu bilgiler, araştırmanın niteliğini, ölçeğini ve süresini haklı göstermeye yeterli olmalıdır. Araştırma sırasında ortaya çıkan, konu ile ilgili yeni bilgiler de araştırmacıya bildirilir. Konu ile ilgili bütün bilgiler araştırmacı broşürüne konur ve konu ile ilgili yeni bilgiler, destekleyici tarafından araştırmacı broşürüne eklenir veya broşür güncelleştirilir.

7.2.3. Destekleyici, araştırmadan önce ilgili makamlara, araştırma için başvurmak ve gerekli her türlü bilgi ve belgenin ilgili etik kurullara verilmesini sağlamakla yükümlüdür. Destekleyici, protokol'deki herhangi bir değişikliğin ve ihlalin gerekli yerlere iletilmesini sağlar, araştırmaya son verilmesi halinde, durum ve nedenleri hakkında araştırmacıya ve yerel etik kurullara ve Bakanlığa bilgi verir.

7.2.4. Destekleyici, ek bir kontrol önlemi olarak, her araştırmacıdan şunları temin eder:

- İlgili kuruluşun adı ve adresi,
- İlgili yerel etik kurulların İKU ve diğer ilgili mevzuatla uyumlu olarak çalıştığı hakkında bir beyanname,
- İlgili etik kurullardan alınmış onay belgesi, gerekli durumlarda güncel protokol, bilgilendirilmiş gönüllü oluru, gönüllülere yapılan yazılı açıklamalar, gönüllü toplama yöntemleri, yapılacak ödemelerle ilgili belgeler ve gönüllülere sağlanabilecek tazminatlar ile ilgili etik kurullarca istenecek diğer belgeler.

7.2.5. İlgili etik kurul, koşullu onay verirse, destekleyici araştırmacıdan onaylanan değişikliklerle ilgili belgeleri ve bu onayı gösteren tarih atılmış etik kurul kararını ister.

7.2.6. Destekleyici, değişikliklerle ilgili olarak etik kuruldan alınması gereken her onayı ve her ilgili etik kurul durdurma ve askıya alma kararını, tarihleri ile birlikte araştırmacıdan temin eder.

7.2.7. Destekleyici, araştırma boyunca araştırmanın yürüyüşü, verilerin işlenmesi, istatistiksel analizlerin yapılması ve raporların hazırlanmasını kontrol edecek uygun ve konuyla ilgili şekilde eğitilmiş izleyicileri ve araştırma destek personeli görevlendirir ve sürekli eğitimlerini sağlar.

7.2.8. Destekleyici, araştırma sırasında ortaya çıkabilecek sorular ve sorunların çözümünde yardımcı olabilecek nitelikte tıp personeli görevlendirir. Gerekirse bu amaçla dışarıdan danışmanlar görevlendirilebilir.

7.2.9. Destekleyici, araştırmanın tasarımından olgu rapor formlarına ve analiz işlemlerinin planlanmasından ara ve sonuç raporlarının hazırlanması ve analizine kadar her aşamada, yönlendirme, gözetim, veri işleme, istatistiksel işlemleri yapma ve araştırma raporlarını yazma amacı ile, uygun nitelikte kişiler ve/veya kurullar (Örneğin biyoistatistikçiler, klinik farmakologlar, doktorlar) görevlendirir. İstatistiksel çalışmanın nerede ve kimler tarafından

yapılacağı üzerinde destekleyici ve araştırmacı yazılı olarak anlaşılır ve bu anlaşma protokole eklenir.

7.2.10. Bütün CAO'ları süratle, araştırmacı ile birlikte değerlendirir, değerlendirmede araştırma ürünü ile CAO arasında neden –sonuç ilişkisi olup olmadığı üzerinde özellikle durulur, gönüllüleri korumak için uygun önlemler alır ve yerel etik kurallara ve Bakanlığa, onların taleplerine ve İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'e uygun bildirimde bulunur.

7.2.11. Destekleyici, araştırma sırasında ortaya çıkan, araştırmayı ve gönüllülerin güvenliğini olumsuz yönde etkileyecek ve ilgili etik kurulların onaylarını yeniden gözden geçirmelerine neden olabilecek nitelikteki herhangi bir bilgiyi derhal araştırmacıya , araştırma yapılan kurumun yerel etik kuruluna ve gereken durumlarda Bakanlığa bildirmek zorundadır.

7.2.12. Destekleyici, araştırma tamamlansın veya tamamlanmasın, araştırmanın amacına uygun, kapsamlı bir sonuç raporunun hazırlanmasını sağlar, Bakanlığa sunulmak üzere, araştırma ürününün güvenliği ile ilgili güncelleştirme raporlarını ve uzun süreli araştırmalar için, altı aylık raporları hazırlar.

7.3. Araştırma ürünü ile İlgili Olanlar

7.3.1. Destekleyici, nitelikleri tam olarak belirlenmiş, Farmasötik Ürünlerin İyi İmalat Uygulamalarına İlişkin Kılavuza (GMP kurallarına) göre hazırlanmış, uygun şekilde ambalajlanmış ve körleme yöntemini sağlayacak şekilde etiketlenmiş araştırma ürünlerini, gerekli bilgilerle (saklama koşulları, çözücü ekleme işlemleri, infüzyon için gerekli aletler vesaire gibi dahil) birlikte sağlar. Araştırma ürünü, taşıma ve saklama sırasında kontaminasyonu ve bozulmayı önleyecek şekilde ambalajlanır.

7.3.2. Destekleyici, araştırma ürünü, ancak ilgili etik kurulların araştırmayı onaylamasından sonra araştırmacıya verir.

7.3.3. Körlenmiş araştırmalarda, destekleyici, acil tıbbi durumlarda çabuk tanımlamayı sağlayacak, ancak, körlemenin saptanamayacak şekilde bozulabilmesini önleyecek bir sistemle kodlanmasını sağlayıcı önlemleri alır.

7.3.4. Araştırma ürününün formülasyonunda araştırma devam ederken önemli bir değişiklik yapılmışsa, yeni formülasyonun araştırmada kullanımdan önce, bununla ilgili (stabilite, karşılaştırmalı dissolüsyon veya uygun durumlarda karşılaştırılmalı biyoyararlanım gibi) ek çalışmaların sonuçlarının, bu değişikliğin, ürünün farmakokinetik profilini veya diğer klinik özelliklerini değiştirmeyeceğini kanıtlaması gerekir.

7.3.5. Destekleyici, bağımsız veya resmi bir laboratuvarın, araştırma ürünü (Örneğin biyoesdeğerlilik için) tekrar kontrol etmesine olanak sağlamak için, her bir serinin yeterli örneklerini ve onun analizlerinin ve karakteristiklerinin kaydını referans olarak saklamak zorundadır.

7.3.6. Destekleyici, araştırmacıya verilen araştırma ürünlerinin miktarlarının kayıtlarını seri numaraları ile saklar; araştırmacının, kendi kuruluşu içinde, bu ürünlerin güvenli bir şekilde işlem görmesi, depolanması ve kullanılması için bir sistem kurmasını sağlar.

7.3.7. Destekleyici araştırma ürününün zamanında gönderilmesinden , bu ürünlerin nakliyesi, teslim alınması, yerleştirilmesi ve imhası ile ilgili kayıtların tutulmasından, yenileri ile değiştirilmesi (hatalı ürün, son kullanma tarihi dolmuş ürün vesaire gibi) için sistem geliştirilmesinden ve kullanılmayan ürünler için yapılacak düzenlemelerden sorumludur.

7.3.8. İİU'nun uygulanamadığı durumlarda, destekleyici, araştırma ürününün kullanım süresi boyunca stabil kalmasını garanti eder; spesifikasyonları teyid etmek için yeterli miktarda seri örneklerini ve seri örneklerinin analiz sertifikalarını saklar. Stabilitésinin elverdiği ölçüde, seri örnekleri, sonuç raporunun ilgili etik kurula verilmesinden üç ay sonraya kadar saklanır.

7.4. Veriler ve Kayıtlarla İlgili Olanlar

7.4.1. Destekleyici, bütün verilerin güvenilir olduğundan ve doğru işlem gördüğünden emin olmayı sağlamak üzere, veri işlemlerinin her aşamasında kalite kontrolü uygulanır.

7.4.2. Destekleyici, veri işleme, istatistiksel analiz, bulguların raporlanması ve yayınlama politikası için sorumlulukların paylaşılması hakkında araştırmacı veya araştırmacılarla anlaşır.

7.4.3. Destekleyici, verilerin işlenmesi sırasında mümkün olan en yüksek doğruluğun sağlanmasını garanti eder. İşlem sırasında veriler dönüştürülüyorsa, orijinal verilerin ve gözlemlerin dönüştürülmüş verilerle karşılaştırılabilmesi daima mümkün olmalıdır.

7.4.4. Destekleyici, her bir gönüllü için, o gönüllü ile ilgili olarak bildirilen bütün verilerin kesin olarak tanımlanabilmesini sağlayacak bir kod kullanır. Körlenmiş, rastgeleleştirilmiş bir araştırmada, her bir bireysel tedavi için sonradan açılmak üzere kapatılmış kodlar, araştırma yerinde ve destekleyicide saklanır. Körlenmiş bir araştırmada protokol, kodun hangi koşullarda açılabileceğini veya açılması gerektiğini belirtir. Acil bir durumda bireysel gönüllülerin hangi tedaviyi gördüğünü bilebilmek için bir sistem bulunmalı ve bu sistem her seferinde sadece bir gönüllünün tedavi anahtarına ulaşmaya izin vermelidir. Kod açılmışsa, bunun gerekçesi ORF'na yazılır.

7.4.5. İşlem sırasında veriler dönüştürülmüşse, destekleyici, dönüşümü belgelemek ve yöntemin doğruluğunu kanıtlamak için gerekli önlemleri alır.

7.4.6. Araştırmada elektronik veri işleme sistemleri veya uzaktan elektronik veri giriş sistemleri kullanıldığında, bunlar yüklemekten sonra düzeltmeye olanak verecek şekilde tasarlanmalı ve düzeltmeler yoklama dosyasında gözükmelidir. Bu sistemlerle ilgili olarak, destekleyici şunları sağlamak zorundadır:

- Sadece valide edilmiş veri işleme sistemleri kullanılması,
- Sistemi kullanmak için SÇY'lerinin daima el altında bulunması,
- Sistemin, değişikliğin girilen veriler silinmeksizin yapılmasını sağlayacak şekilde tasarımının (örneğin bir yoklamadaki izlenebilirlik) sağlanması,
- Yetkisiz kişilerin sisteme girmesini önleyecek güvenlik sistemlerinin sağlanması,
- Verileri değiştirmeye yetkili kılınmış kişilerin bir listesinin bulunması,
- Verilerin yeterli derecede yedeklenmesi,
- Körleme varsa, korunması,

7.4.7. Destekleyici, veya verilerin diğer sahipleri, destekleyici tarafından saklanması gereken bütün araştırma belgelerini on beş yıl saklamak zorundadır.

7.4.8. Destekleyici veya ürünün daha sonraki sahibi, araştırmanın yürütülüşünü ve üretilen verilerin kalitesini tek tek veya birlikte değerlendirmeyi sağlayan bütün temel belgeleri, ürünün piyasadaki ömrü boyunca saklar.

7.4.9. Veriler, yedeklerinin bulunması ve bundan yazılı kopyanın istenildiği zaman elde edilebilmesi koşuluyla mikrofişte veya elektronik kayıta saklanabilir.

7.4.10. Protokol, kayıtlar, onaylar ve araştırma ile ilgili bütün diğer belgeler, tatmin edici yoklama (audit) ve denetim prosedürlerinin yapıldığını gösteren sertifikalar dahil, destekleyici tarafından Araştırma Ana Dosyasında saklanır.

7.4.11. AO'lara ait veriler daima Araştırma Ana Dosyasında bulunur.

7.4.12. Sonuç raporu, destekleyici veya ürünün daha sonraki sahibi tarafından müstahzarın ömrünün bitiminden sonra en az beş yıl daha saklanacaktır. Verilerin sahibinde değişiklik olduğunda, bu kayıtlara geçirilir.

7.4.13. Bütün veriler ve belgeler, istendiğinde Bakanlığa ibraz edilir.

7.5. Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu İle İlişkiler

7.5.1. Destekleyici, araştırma ile ilgili sorumluluklarının bir kısmını veya hepsini bir SAK'a devredebilir. Bununla birlikte, araştırmanın kalitesi ve mükemmelliği ile ilgili nihai sorumluluk, tamamen destekleyiciye aittir. Destekleyici, SAK'tan kalite güvencesi ve kalite kontrol olanaklarına sahip olmasını ve uygulamasını şart koşmalıdır.

7.5.2. SAK'a devredilmesi öngörülen ve onun tarafından üstlenilen her sorumluluk, spesifik olarak yazılı bir anlaşmada tek tek belirlenir. Yazılı anlaşmada SAK'a devredildiği belirtilmeyen sorumluluklar destekleyiciye aittir.

7.5.3. Bu Kılavuzda yer alan destekleyicinin sorumlulukları ve destekleyiciye yapılan bütün atıflar, SAK için de geçerlidir. SAK, destekleyicinin ancak araştırma ile ilgili sorumluluklarını üstlenebilir.

7.6. Mali Sorumluluk

7.6.1. Destekleyici, araştırma ile ilgili zarar veya ölüm halinde, gönüllüler için yeterli ödeme veya tedavi (Madde 14.2.1. de belirtildiği gibi) Araştırmacı için, ihmal ve yanlış tedavi durumları hariç, yasal ve mali içerikli tazminat sağlar. Bu hususlar hakkında açıklama protokolda belirtilir.

7.6.2. Araştırmanın finansmanı ile ilgili ayrıntıların, destekleyici ve araştırmacının / araştırma kurumunun bunlar üzerinde yaptığı anlaşma şeklinde belgelenmesi, ücret veya ödüllendirme şeklindeki ödemelerin zorlama yapabilecek nitelikte olup olmadığının ilgili etik kurullarca, incelenmesi gerekir.

7.7. Çok Merkezli Araştırmalar İle İlgili Olanlar

7.7.1. Destekleyici, bütün araştırmacıların araştırmayı aynı onaylı protokole göre yürütmesini garanti eder.

7.7.2. Destekleyici bütün araştırma merkezlerinde, araştırmacının ek bilgi toplaması durumu hariç, ORF'lerinin gerekli tüm bilgileri toplayacak şekilde düzenlendiğinden emin olmalıdır.

7.7.3. Destekleyici, araştırmanın başlamasından önce, koordinatörün ve diğer araştırmacıların sorumluluklarının yazılı olarak belgelendiğini garanti eder.

7.7.4. Destekleyici, bütün araştırmacıların protokolün nasıl uygulanacağı, klinik ve laboratuvar bulgularının elde edilmesi ve değerlendirilmesi için standartların nasıl uygulanacağı ve ORF'lerinin nasıl doldurulacağı konularında yeterince bilgilendirilmesini sağlar.

7.7.5. Destekleyici, araştırmacılar arasındaki iletişimi sağlar.

7.8. Araştırmanın Durdurulması Durumundaki Sorumluluklar

7.8.1 Destekleyici, araştırmayı bütünüyle veya bir kısım endikasyonlar, uygulama yolu veya dozaj formları için durmuşsa, bunu gerekçeleriyle birlikte bütün araştırmacılara, araştırma kurumuna / kurumlarına, ilgili etik kurullara ve Bakanlığa bildirmek ve gerekli kayıtları bu bildirimden sonra en az iki yıl saklamak zorundadır.

8. İzleyici

8.1. Amaç

8.1.1 . İzlemenin amacı, gönüllülerin haklarının ve esenliklerinin korunması, bildirilen araştırma verilerinin doğru, tam ve kayıtlarla kanıtlanabilir olduğunun ve yürütülen araştırmanın, gerek onaylanan protokol ve değişiklikleri, gerekse İKU ve Bakanlığın konu ile ilgili diğer düzenlemeleri ile uyumlu olduğunun gösterilmesidir.

8.2. İzleyicilerin Seçimi ve Özellikleri

8.2.1. İzleyiciler, destekleyiciler tarafından görevlendirilir.

8.2.2. İzleyici, destekleyici ile araştırmacı arasındaki ana iletişim bağlantısıdır ve belirli bir araştırmanın gerektiği şekilde izlenmesine elverecek eğitime, bilimsel ve/veya klinik bilgiye ve deneyime sahip olmak zorundadır.

8.2.3. İzleyiciler, araştırma ürünü, protokol ve ekleri, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve gönüllüye yapılması gereken yazılı açıklama metnini, İKU ve ilgili mevzuatı tam anlamıyla bilmek zorundadır. Eğitilmiş teknik yardımcıları izleyiciye, belgelerin toplanmasında ve daha sonra işlenmesinde yardım edebilirler.

8.2.4. Destekleyici araştırmaların uygun şekilde izlenmesini sağlamalıdır. Bu amaçla gereken izleyici sayısı, esas olarak araştırmanın karmaşıklığına, araştırma kurumlarının yerlerinin konumlarına ve sayısına, ve gönüllülerin sayısına göre belirlenir.

8.2.5. İzleyiciler, araştırmadan önce, araştırma sırasında ve sonrasında araştırma yapılan yerleri ziyaret ederler. Araştırma yerine ziyaret sayısı, araştırmanın tam olarak izlenebilmesine yetecek kadar sık olmalıdır.

8.3. İzleyicilerin Sorumlulukları

8.3.1. İzleyici, önceden belirlenmiş SÇY'lerine uyumu garanti etmek üzere, araştırmadan önce, araştırma esnasında ve sonra, araştırmacıyı protokol'e bağlılığı açısından kontrol amacıyla ziyaret eder ve bütün verilerin doğru ve tam olarak kaydedilmesini ve raporlanmasını ve araştırmaya katılmalarından önce bütün gönüllülerden bilgilendirilmiş olurların elde edilmiş olmasını sağlar.

8.3.2. İzleyici, araştırmacının yeterli niteliklere, araştırma yerinin, araştırmayı güvenli ve uygun şekilde yapmaya yeterli alan, bölüm (laboratuvarlar dahil), teçhizat ve personele sahip olduğunu ve araştırma süresi boyunca bu durumun korunabileceğini, ayrıca yeterli sayıda gönüllü bulunabileceğini garanti eder.

8.3.3. Araştırmacının ve araştırmacıya yardım eden bütün personelin, araştırmanın ayrıntıları hakkında yeterince bilgilendirildiğini ve SÇY doğrultusunda çalıştığını, bu fonksiyonlarını yetkisiz ve onaylanmamış kişilere devretmediğini garanti eder.

8.3.4. Araştırmacının sadece araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan gönüllülerle çalıştığını garanti eder.

8.3.5. Gönüllü toplama oranını izler ve bildirir.

8.3.6. Doğru, tamam ve güncel kaynak belgelerin ve araştırma kayıtlarının sürekliliğinin sağlandığını garanti eder.

8.3.7. Araştırmacı ile destekleyici arasındaki iletişimi her zaman için süratle sağlar.

8.3.8. Olgu rapor formlarının içeriğini, kaynak belgelere uyumluluğu açısından kontrol eder. Olgu rapor formundaki verilerin protokole istenenleri yansıtıp yansıtmadığını, her bir gönüllü için doz ve/veya tedavi değişikliğinin yeterince belgelendirilip belgelendirilmediğini, birlikte kullanılan ilaçlar ve ortaya çıkan hastalıkların protokole uygun olarak bildirilip bildirilmediğini, gönüllünün yapmadığı ziyaretlerinin, yapılmayan testlerin ve muayenelerin açıkça belirtilip belirtilmediğini, ORF'nu inceleyerek saptar. Araştırmacıya forma giren bilgilerle ilgili herhangi bir hata, eksiklik veya okunaksızlığı haber verir, düzeltme, ekleme veya silmelerin uygun şekilde yapıldığını, tarihlendirildiğini, gerekirse açıklandığını ve araştırmacı veya araştırma ekibinin bu amaçla yetkilendirilmiş bir üyesi tarafından parafı edildiğini (bu yetkilendirme belgelendirilmelidir) garanti eder.

8.3.9. Araştırma ürününün depolanma, sarf edilme ve iadesinin kontrol edildiğini ve kayıtlara geçirildiğini, bu işlemlerin güvenilir, uygun ve ilgili mevzuata göre olup olmadığını inceler; kullanılmayan araştırma ürününün gerektiği şekilde işlem gördüğünü garanti eder,

8.3.10. Araştırmacıya, bilgi verme veya başvurma işleminde yardım eder, araştırmacının araştırma broşürünü, bütün belgeleri ve araştırma ile ilgili malzemeyi aldığını garanti eder.

8.3.11. Gönüllülere, araştırma ürünü ile ilgili, kullanım şekli, muamele, saklama ve artanların iadesi gibi konularda, yeterli bilgi verildiğini kontrol eder.

8.3.12. Araştırmacıya, araştırma verilerini ve bulgularını destekleyiciye bildirilmesinde yardım eder. Araştırmacının istenen bütün raporları, yazışmaları, başvuruları bildirmesini ve bu

belgelerin doğru, tamam, zamanında düzenlenmiş, okunaklı, tarihli ve araştırmayı tanımlayıcı olmasını garanti eder.

8.3.13. Bütün AO'ların protokol, İKU ve ilgili diğer mevzuata uygun şekilde ve zamanında ilgili etik kurullara, destekleyiciye ve gereken durumlarda Bakanlığa bildirilip bildirilmediğini değerlendirir.

8.3.14. Her ziyaretten ve araştırmacı ile yaptığı konuyla ilgili temaslardan sonra destekleyiciye ve var ise, yönlendirme kuruluna yazılı rapor verir, önemli sapmaları araştırmacıya bildirir ve tekrarlamaması için gerekli önlemleri alır.

8.4. İzleme Yöntemleri ve Raporlama

8.4.1. İzleyici, önceden saptanmış yazılı SÇY'lere göre izleme yapar.

8.4.2. İzleyici, yerinde yaptığı her ziyaret veya inceleme ile ilgili yazışma hakkında destekleyiciye yazılı bildirimde bulunur. Bu bildirimlere, ziyaret tarihi, saati, yeri, izleyicinin adı ve temas edilen araştırmacı ve diğer kişi veya kişilerin adları dahil edilir.

8.4.3. İzleme raporunda önemli bulgular ve olaylar, sapmalar ve eksiklikler, varılan hükümler, alınana veya alınacak önlemler ve/veya uyuncu (compliance) sağlamak için önerilen önlemler belirtilir.

8.4.4. İzleme raporunun destekleyici ile birlikte gözden geçirildiği ve raporu takiben destekleyicinin yaptıkları belgelendirilir.

9. Araştırmacı

9.1. Araştırmacının Genel Nitelikleri

9.1.1. Araştırmacı, tıp mesleğini ve, diş hekimliği ile ilgili araştırmalar için diş hekimliği mesleğini icraya yetkili, uygun nitelikte, araştırmanın klinik alanında eğitilmiş, deneyimli ve araştırmanın uygun şekilde yürütülmesini sağlayacak özelliklere sahip olmalıdır.

9.1.2. Araştırmacı, araştırma ürünlerinin protokol ve eklerinde, güncel araştırmacı broşüründe, destekleyici tarafından sağlanan diğer belgelerde ve literatürde belirtilen özelliklere ve bu ürünlerin uygun şekilde kullanımlarına tam anlamıyla aşina olmalıdır.

9.1.3. Araştırmacı, İKU'nı, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliği, ilgili diğer mevzuatı ve Helsinki Bildirgesinin güncel şeklini bilmek ve uygulamak zorundadır.

9.1.4. Araştırma yapılan kurum ve araştırmacı, destekleyici tarafından yaptırılacak izleme ve yoklamalara ve resmi makamların denetimlerine izin vermek zorundadır.

9.1.5. Araştırmacı, araştırmanın belirlenmiş bazı sorumluluklarını yüklenmesi için yetki verdiği, uygun nitelikli kişilerle ilgili kayıtları tutmalıdır.

9.2. Araştırmacının Sorumlulukları

9.2.1. Genel Sorumluluklar

9.2.1.1. Araştırmacı, araştırmayı yürütmek ve kararlaştırılan süreçte tamamlamak için yeterli zamana ve araştırma için yeterli personel ve bölümlere (laboratuvar dahil) sahip olmalı, yürütülmekte olan diğer araştırmaların, bu araştırmaya ait gönüllülerin ve imkanların kaybedilmesine neden olmaması hususlarını garanti altına almalı, araştırmada rol alan personelin niteliklerini, görev ve sorumluluklarını belirleyen yazılı kayıtları sağlamalıdır.

9.2.1.2. Araştırmacı, araştırma için yeterli sayıda gönüllüyü bulabileceğini, geçmişe dönük (retrospektif) inceleme yaparak, kanıtlamalıdır.

9.2.1.3. Araştırmacı, araştırmada yer alan bütün personelin ve hasta bakımının diğer yönleri ile uğraşan kişilerin protokol ve ekleri, araştırma ürünü ve araştırmadaki sorumlulukları hakkında yeterli bilgi edinmelerini sağlar.

9.2.1.4. Araştırmacı veya yardımcı pozisyonunda bir hekim (veya uygun hallerde bir diş hekimi), araştırmaya bağlı bütün tıbbi (veya dental) kararlarda sorumlu olmalıdır.

9.2.1.5. Araştırmacı, destekleyici ile protokol, ekleri ve değişiklikleri üzerinde anlaşır; Protokolü ve bu Kılavuzu okumuş olduğunu, anladığını ve onlara göre çalışacağını, izleyicinin gözetimini ve kontrol yöntemlerini kabul ettiğini yazılı olarak imza ile teyid eder ve yayımlama politikası üzerinde destekleyici ile anlaşır.

9.2.1.6. Araştırmacı, gerekli durumlarda, araştırmanın yönetimine yardım etmek üzere bir yerel çalışma koordinatörü görevlendirilebilir.

9.2.1.7. Araştırmacı, araştırma başlamadan önce protokol, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, bu forma eklenecek gönüllüye yapılacak açıklamaların yazılı olduğu metni, gönüllü toplama yöntemlerini (örneğin bunun için yapılacak duyuru), parasal ilişkiler ve varsa gönüllüye sağlanacak diğer yazılı bilgileri ilgili etik kurulların onayına sunmak ve bu etik kurulların tarih belirtilmiş yazılı onayını almak zorundadır. Araştırma sırasında yapılması gereken değişikliklerde de, destekleyici ile de anlaşmak koşulu ile, aynı yol izlenir. Ortaya çıkan yeni bilgiler, ters etkiler, araştırma ürününün güvenliği vesaire gibi nedenlerle araştırmacı broşüründe değişiklik yapılması durumunda da güncelleştirmek araştırmacı broşürü ilgili etik kurullara gönderilir.

9.2.1.8. Araştırmacı, araştırmayı onaylı protokol, ekleri ve değişiklikleri ile uyumlu olarak yürütülür. Onaylı protokol, ekleri ve değişikliklerden herhangi bir sapma, araştırmacı veya görevlendirdiği kişi tarafından kayıtlara geçirilir ve gerekçeleri ile açıklanır.

9.2.2. Gönüllülerde İlgili Olanlar

9.2.2.1. Araştırmacı, gönüllülerden araştırmaya katılmadan önce, İKU, ilgili diğer mevzuat ve Helsinki Bildirgesi'nin güncellenmiş şeklinde belirtilen esaslara uygun bilgilendirilmiş gönüllü oluru alındığını garanti eder.

9.2.2.2. Gönüllünün oluru alınmak koşuluyla, gönüllünün araştırmada yer aldığı, varsa doktoruna bildirilir.

9.2.2.3. Araştırmacı, gönüllünün haklarına tam anlamıyla saygı göstermek koşuluyla, gönüllünün araştırmadan kendi isteği ile ayrılmasının nedenlerini açıklığa kavuşturmak için çaba gösterir.

9.2.2.4. Araştırmacı, araştırma sırasında öngörülen riskler için, acil bir durumda tümüyle çalışabilir durumdaki hayata döndürme cihazlarını el altında bulundurur.

9.2.2.5. Araştırmacı, araştırmaya katılan gönüllülere araştırmada yer aldıklarını belirten bilgiyi taşıyan bir kart verilmesini, başka bir yerde müdahale yapılması olasılığını dikkate alarak, temas kurulacak kişilerin adres ve telefon numaralarının bu kartta bulundurulmasını sağlar.

9.2.2.6. Tıbbi kayıtlarda, gönüllünün halen klinik araştırmaya katılmakta olduğu açık olarak belirtilir.

9.2.2.7. Gönüllüyü etkileyecek nitelikte yeni bilgiler söz konusu olduğunda, bilgilendirilmiş gönüllü olurunun ve gönüllüye verilen yazılı bilgi metninin yeniden düzenlenmesi ve ilgili etik kurulların bu metinler için onayının alınması gerekir.

9.2.2.8. Araştırmacı, gönüllüler için bir tehlike ortaya çıkacağını düşündüğü acil durumlarda buna engel olmak için uygulamada değişiklik yapabilir. Bu değişiklik ve nedenleri, gerekiyorsa uygun görülen protokol değişiklikleri ile birlikte, derhal onay için ilgili etik kurullara ve mutabakat için destekleyiciye bildirilir.

9.2.2.9. Araştırmacı, gönüllünün araştırmada yer aldığı süre boyunca, araştırmada yer alması nedeniyle ortaya çıkabilecek hastalıklar/AO'lar için yeterli tıbbi (gerektiğinde dental) tedavi görmesini garanti eder. Bir gönüllünün araştırmaya dahil edilmesinden sonra, araştırmacı, klinik açıdan önemli laboratuvar değerlerindeki değişimler de dahil olmak üzere, her AO için yeterli tıbbi desteğin verileceğini garanti etmelidir. Araştırmacı, bakımı altındaki gönüllülerden araştırma boyunca tıbbi yönden sorumlu olduğu gibi, araştırmadan sonra da uygun tıbbi bakımını ve klinik yönden önemli anormal laboratuvar değerlerinin ve klinik gözlemlerin izlenmesini sürdürmelidir.

9.2.3.Araştırma ürünü ile ilgili Olanlar

9.2.3.1. Araştırmacı, destekleyiciden gelen, protokolde belirlenen araştırma ürünlerini teslim almak ve bu ürünlerin sayısal kontrolünü yapmak, uygun koşullarda depolamak ve saklamak ve kayıtlarını tutmak üzere bir sorumlu (örneğin bir eczacı) görevlendirilebilir.

9.2.3.2. Araştırmacı, araştırma ürünlerinin onaylı protokol ve değişikliklerine uygun olarak gönüllülere verilmesinden sorumludur.

9.2.3.3. Araştırmacı, her gönüllüye araştırma ürününün nasıl kullanılacağını anlaşılır şekilde açıklar ve her gönüllü ziyaretinde bu ürünün doğru kullanılıp kullanılmadığını kontrol eder.

9.2.3.4. Araştırmacı veya görevlendirilen ilaçtan sorumlu kişi, bu ürünlerin araştırma yerine verilmesi, burada işlem görmesi, her gönüllü tarafından kullanılması ve kullanılmayanların destekleyiciye iadesi veya başka bir yolla işlem görmesi ile ilgili kayıtları tutar. Bu kayıtlarda, tarihler, miktarlar, seri numaraları, son kullanma tarihleri ile ürün ve gönüllüye ait özel kod numaraları bulunur. Araştırmacı, gönüllülere onaylı protokollerde belirtilen dozların uygulandığını ve destekleyiciden sağlanan ve kullanılan araştırma ürünlerinin miktarları

konusundaki mutabakatı gösteren kayıtları tutar. Mutabakat sağlanamaması halinde, bu durum gerekçeleri ile birlikte açıklanır.

9.2.3.5. Araştırmacı, varsa, araştırmanın rastgeleleme yöntemlerini uygulamak zorundadır. Körlenmiş araştırmalarda kodlama yöntemlerinin ve onunla ilgili belgelemenin dikkatle yönetileceği ve tedavi kodunun sadece protokole uygun olarak ihlal edilebileceği ve bu yapıldığı zaman izleyiciye danışılacağı veya ona haber verileceği hakkında yazılı teminat verir.

9.2.4. Kayıtlar ve Bildirim ile İlgili Olanlar

9.2.4.1. Araştırmacı, CAO'lar meydana geldiğinde destekleyiciye, yerel etik kurula ve Bakanlığa belgeleri ile birlikte derhal bildirir, gönüllüleri korumak için uygun önlemler alır ve duruma göre araştırmayı hemen durdurur. Bildirimde araştırma ürünü ile CAO arasındaki neden – sonuç ilişkisi olup olmadığı değerlendirilir. Protokolde güvenilirlik değerlendirmesi için kriter olarak kabul edilip bildirilmesi istenen AO'lar ve laboratuvar anormallikleri varsa, bunlar belirlenen zaman içinde destekleyiciye usulüne uygun olarak bildirilir.

9.2.4.2. Laboratuvar değerleri normal referans aralıkları ile birlikte olgu rapor formuna daima kaydedilir veya ona iliştilir. Klinikçe kabul edilen referans aralığı dışındaki değerler veya daha önceki değerlerden önemli ölçüde fark gösteren değerler, araştırmacı tarafından değerlendirilir ve üzerinde yorum yapılır.

9.2.4.3. Araştırmacı, ölüm vakalarında destekleyiciye ve etik kurullara otopsi raporlarını ve ölümle ilgili tıbbi kayıtları sağlamakla yükümlüdür.

9.2.4.5. Araştırmacı, ilgili mevzuat ve bu Kılavuzla belirlenen araştırma belgelerini sağlamakla ve bunların, gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarının ve araştırma ürünü sayıları ile ilgili kayıtların kaza ile veya zamanından önce imhasına engel olucu önlemleri almakla yükümlüdür. Araştırmacı, hasta belirleme kodlarının, araştırmanın tamamlanmasından veya kesilmesinden sonra en az 15 yıl saklanması için gerekeni yapar. Hasta dosyaları ve diğer kaynak veriler, 15 yıldan daha az olmamak şartı ile, hastane, kuruluş veya muayenehane ya da özel klinik tarafından izin verilen en uzun süre boyunca saklar.

9.2.4.6. Araştırmacı, istenmesi halinde, kanıtlama/yoklama (audit)/denetim için elindeki bütün verileri destekleyiciye ve/veya gerektiğinde Bakanlığa verir.

9.2.4.7. Araştırmacı, gözlemlerin ve bulguların, olgu rapor formlarına ve istenen diğer raporlara doğru, tam okunaklı olarak ve zamanında kaydedilmesini ve imzalanmasını sağlamakla yükümlüdür. Bilgisayarlı bir sisteme girme, iyi imalat Uygulamalarına ilişkin Kılavuzda tavsiye edilen şekilde kontrol edildiği takdirde kabul edilebilir. Eğer araştırma verileri bilgisayara doğrudan girilmişse, imzalı ve tarih konulmuş çıktı ve yedek kayıtlar dahil, doğruluğu kanıtlayan yeterli koruyucu önlemler bulunur. Bilgisayarlı sistemlerin doğruluğu kanıtlanır, onların kullanılışı hakkında ayrıntılı tanımlar yapılır ve güncelleştirilmiş olarak saklanır.

9.2.4.8. Olgu rapor formu üzerindeki, yazılı kopya ham verilerdeki bütün düzeltmeler (elektronik olalar dahil), orijinal girdiyi bozmayacak şekilde yapılır. Doğru veriler, düzeltme nedeni belirtilerek girilir, tarih konulur ve araştırmacı tarafından parafe edilir. Elektronik veri işleme için, sadece yetkili kişiler giriş yapabilir veya değiştirebilir ve değişikliklerin ve

metinden çıkarmaların bir kaydı bulunur. Destekleyici, araştırmacıları veya araştırmacılar tarafından bu amaçla görevlendirilen kişileri düzeltmelerin nasıl yapılacağı hakkında bilgilendirilmeli, bu konuda yazılı yöntemler belirlemelidir.

9.2.4.9. Araştırmacı, araştırmanın verilerini (olgu rapor formlarını), bulgularını ve yorumlarını (analizleri ve raporları) imzalar ve bulunduğu merkezden destekleyici ve izleyiciye ve gerektiğinde ilgili makamlara gönderir (İşbirliği yapan araştırmacılar ve analizlerden – istatistiksel analizler dahil – sorumlu olanlar da bu belgeleri imzalar),

9.2.4.10. Araştırmacı, araştırmanın gidişi hakkında ilgili etik kurullara, ilaç araştırmaları Hakkında Yönetmelikte belirlenen sıklıkta yazılı bilgi verir. Araştırmacı, araştırmanın gidişini etkileyecek ve/veya gönüllüler için riski arttıracak sorunları, değişiklikleri ve oluşumları derhal yazılı olarak destekleyiciye ve/veya ilgili etik kurullara bildirir.

9.2.4.11. Araştırma araştırmacı tarafından, destekleyici ile bir mutabakat sağlanmaksızın durdurulmuş veya askıya alınmışsa, durum ayrıntılı açıklamalarla birlikte derhal araştırma yapılan kuruma, destekleyiciye ve ilgili etik kurullara bildirilir.

9.2.4.12. Araştırma destekleyici tarafından durdurulmuş veya askıya alınmışsa, durum araştırmacı tarafından ayrıntılı açıklamalarla birlikte derhal araştırma yapılan kuruma ve ilgili etik kurullara bildirilir.

9.2.4.13. Araştırma ilgili etik kurullarca durdurulmuş veya askıya alınmışsa, araştırmacı, durumu destekleyiciye derhal ve ayrıntılı açıklamalarla birlikte bildirir.

9.2.4.14. Araştırmacı, araştırmanın sonuç raporu üzerinde, varsa, diğer araştırmacılarla anlaşır ve onu toplu olarak imzalarlar. Çok merkezli araştırmalarda, tarafların bu konuda anlaşmasının belgelendirilmesi halinde, koordinatör araştırmacının imzası yeterli olabilir.

9.2.4.15. Araştırmacı, gönüllüler hakkındaki bütün bilgilerin ve destekleyiciye verilen bilgilerin gizliliğine konu ile ilgili bütün personelin riayet etmesini sağlar.

9.2.5. Olgu Rapor Formu İle İlgili Olanlar

9.2.5.1. Kaynak veriler, ORF’undaki bilgileri desteklemeli, araştırmayı tanımlamalı ve gönüllünün araştırmada yer aldığı tarihleri belirlemelidir.

9.2.5.2. Protokol’de istenilenlerin dışında kalan veriler, olgu rapor formunda “ek bulgular” şeklinde açık seçik işaretlenmek suretiyle konulabilir ve bunların anlam ve önemi araştırmacı tarafından açıklanır.

9.2.5.3. Ölçüm birimleri daima belirtilir ve birimlerin dönüştürülmesi daima işaret edilerek belgelenir.

9.2.5.4. Araştırmacı, daima, her bir hastanın kimliğinin kesin olarak belirlenmesine olanak veren gizli bir kayıt yapar.

9.2.5.5. Olgu rapor formu düzenlenirken en az aşağıdaki bilgiler dahil edilir:

- Uygulamanın tarihi, yeri ve belirlenmesi;

- Gönüllülerin kimliğinin belirlenmesi;
- Gönüllülerin yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı ve tıbben önemliyse etnik grubu;
- Gönüllülerin özel karakteristikleri (sigara içme, özel diyet, gebelik, önceki tedavi gibi);
- Teşhis; müstahzarların Protokol'e uygun olarak kullanıldığı endikasyon;
- Dahil etme/dışlama kriterlerine riayet;
- Hastalığın devam süresi; uygun düşüyorsa, en son epidemiden beri geçen zaman;
- Araştırma ürünün dozu, dozlama şeması ve verilili; uyunç ile ilgili notlar;
- Tedavinin devam süresi;
- Gözlem periyodunun süresi
- Birlikte kullanılan ilaçlar ve ilaç dışı müdahale veya tedavi;
- Diyet rejimleri;
- Tesir parametrelerinin kayıtları (tarih, zaman, kaydedenin imzası dahil);
- Kaydedilen AO'lar ve tipi süresi, şiddeti ve benzer özellikleri sonucu alınan önlemler;
- İlacı kesmenin nedeni (eğer olmuşsa) ve/veya kodu açmanın (ihlalin) nedeni.

10. İstatiksel Analiz

10.1. Kullanılacak istatiksel analizlerin türü(leri) protokol'de belirtilir ve ileride bundan olabilecek herhangi bir sapma, araştırmanın sonuç raporunda belirtilerek gerekçesi gösterilir. Analizin planlanması ve daha sonra uygulanması, kimliği belirtilmiş, uygun niteliklere sahip ve deneyimli bir istatikçi tarafından yapılır. Söz konusu olabilecek ara analizlerin hangi koşullarda yapılacağı da protokolda belirtilir.

Araştırmacı ve izleyici, verilerin istenen kalitede olmasını, veri toplama aşamasında sağlar. İstatikçi, verilerin doğru bir şekilde işlemlenmesini sağlar.

Analizin sonuçları, klinik öneminin yorumunu kolaylaştıracak bir şekilde (örneğin tedavi etkisinin veya farkının büyüklüğüne ait kestirimler ve güven aralıkları ile birlikte) sunulur. Sadece anlamlılık testlerine dayanmak uygun değildir.

İstatiksel analiz sırasında eksik olan veya kullanılmayan veya düzmece olduğu saptanan veriler hakkında açıklama yapılması zorunludur. Bu türden olan bütün hatalar, incelemeye olanak verecek şekilde kayıtlara geçirilir.

11. Kalite Güvencesi

11.1. Genel İlkeler

11.1.1. Bu maddede tanımlanan bütün öğeleri içine alan bir kalite güvencesi sistemi destekleyici tarafından planlanır ve gerçekleştirilir.

11.1.2. Bütün gözlemler ve bulgular kanıtlanabilir nitelikte olmalıdır. Bu, özellikle verilerin inanırılığı ve sunulan sonuçların ham verilerden doğru olarak çıkarıldığını garantilemek için önemlidir. Bu nedenle, kanıtlama işlemleri belirtilir ve geçerliliği gösterilir. İstatiksel olarak kontrol edilmiş örnekleme, veri kanıtlanması için her araştırmada kabul edilen bir yöntem olabilir.

11.1.3. Bütün verilerin güvenilir olduğunu ve doğru olarak işlemlendiğini garantilemek için , veri işlemlerinin her aşamasında kalite kontrolü uygulanır.

11.1.4. Destekleyici tarafından yaptırılan yoklama ve denetleme, araştırmadan sorumlu kişilerden bağımsız ve tarafsız kişiler ve kuruluşlar tarafından yapılır.

11.1.5. Araştırma yerleri, bölümleri ve laboratuvarları ve bütün veriler (kaynak veriler dahil) ve kayıtlar, yetkili makamlar tarafından yapılacak denetim için hazır olmalıdır. Araştırmanın klinik olmayan kısmının yürütüldüğü laboratuvar çalışmaları için, İyi Laboratuvar Uygulamaları ilkelerine uyulması zorunludur.

12. Yoklama

12.1. Destekleyici tarafından gerçekleştirilen yoklamanın amacı, rutin izleme ve kalite kontrol fonksiyonlarından bağımsız ve onlardan ayrı olarak, araştırmanın yürütülüşünün ve protokol, İKU, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve diğer mevzuata uyumun değerlendirilmesidir.

12.2. Destekleyici, araştırmadan bağımsız, eğitimi ve deneyimi bakımından yoklamaları tam anlamıyla gerçekleştirilebilecek nitelikte kişileri yoklama için görevlendirir.

12.3. Destekleyici, araştırmanın veya sistemlerin yoklamasının, neyin, nasıl, ne sıklıkla yoklanacağını ve yoklama raporunun ne şekilde ve ne içerikte olacağını gösteren SÇY'e uygun olarak yapılmasını sağlar.

12.4. Destekleyicinin yoklama planı ve yöntemleri, resmi makamlara yapılacak bildirimlerin araştırma bakımından önemine, araştırmada yer alan gönüllü sayısına, araştırmanın tipi ve karmaşıklığına, gönüllüler için öngörülen riskin düzeyine ve belirlenen sorunlara göre saptanmalıdır.

12.5. Yoklama yapanın/yapanların gözlemleri ve bulguları yoklama raporu ile belgelenir.

12.6. Yoklama raporları, rutin olarak istenmemekle birlikte, Bakanlıkça istendiği takdirde resmi makamlara verilir.

12.7. Destekleyici, yoklama sertifikalarını istendiğinde Bakanlığa ibraz eder.

13. Uyuncsuzluk

13.1. Destekleyicinin görevlendirdiği kişi ve kuruluşların , araştırmacının veya araştırma yapılan kurumun protokol, İKU, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve ilgili diğer mevzuata uymadıklarının saptanması halinde, destekleyicinin uyuncun sağlanması için derhal harekete geçmesi, gerekli önlemleri alması ve gerektiğinde araştırmayı durdurması gerekir.

13.2. İzleme ve/veya yoklama sırasında araştırmacının yukarıda sayılan hususlara ciddi ve/veya sürekli uyuncsuzluğu saptanırsa, destekleyici araştırmacıyı araştırma dışı bırakır. Araştırmacı, gerekli kurallara uyuncsuzluğu nedeniyle araştırma dışı bırakılırsa, durum derhal ilgili etik kurullara ve resmi makamlara bildirilir.

14. Araştırmanın Finansmanı, Sigortalama ve Gönüllülere Karşı Mali Sorumluluklar

14.1. Bütçe

14.1.1. Klinik araştırmanın Protokol'ü ile birlikte ayrıntılı bir bütçenin yapılması ve ileride yapılacak deneyimler için hazır bulundurulması esastır. Bütçede ekonomik desteğin kaynakları hakkında bilgi bulunacaktır (örneğin vakıflar, özel veya kamu fonları, destekleyici /imalatçı gibi). Aynı şekilde masrafların nasıl dağıtıldığı açıkça belirtilir (örneğin gönüllülere yapılan ödemeler, hastaların masraflarının ödenmesi, özel testler, teknik yardım ,cihaz satın alma, araştırma ekibi üyelerine ödenecek muhtemel ücretler ve onların masraflarının geri ödenmesi, üniversite, hastane veya kliniğe yapılacak ödeme gibi).

14.1.2. Araştırmacı ile destekleyici ve/veya araştırma ürününün imalatçısı veya sahibi arasındaki maddi ilişkiler protokolde ve sonuç raporunda açıkça belirtilir.

14.1.3. İlgili etik kurullar, araştırmanın yapıldığı kurumun yöneticisi ve Bakanlık, araştırmacının kendisi ile destekleyici ve/veya araştırma ürünlerinin imalatçısı/sahibi arasındaki ekonomik ve diğer ilişkiler hakkında ek bilgi isteyebilir.

14.1.4. Gönüllü, resmi veya özel bir sağlık bakımı güvencesi altında ise, araştırma sırasında gönüllüye uygulanan laboratuvar testleri, muayeneler ve diğer tıbbi işlemlerin masrafı ve araştırmanın sonucu olarak ileride ortaya çıkacak benzer masraflar, hiçbir şekilde güvenceyi sağlayan kurum ve fonlara ödetilemez. Bu masraflar, destekleyicinin sorumluluğundadır.

14.2. Sigorta ve Mali Sorumluluklar

14.2.1 Araştırmaya katılan hasta ve sağlıklı gönüllüler, araştırmadan kaynaklanabilecek herhangi bir zarara karşı yeterli şekilde sigortalanır. Araştırmadan önce, araştırmada yer alan tarafların (araştırmacılar, destekleyici veya imalatçı, hastane veya klinik v.b. gibi) mali sorumluluğun paylaşılması üzerinde yazılı anlaşma yapılması gerekir.

Ek 4:

TCK 90.madde;

İnsan üzerinde deney

MADDE 90. - (1) İnsan üzerinde bilimsel bir deney yapan kişi, bir yıldan üç yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

(2) İnsan üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için;

- a) Deneyle ilgili olarak yetkili kurul veya makamlardan gerekli iznin alınmış olması,
- b) Deneyin öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması,
- c) İnsan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılması,
- d) Deneyin, insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması,
- e) Deney sırasında kişiye insan onuruyla bağdaşmayacak ölçüde acı verici yöntemlerin uygulanmaması,
- f) Deneyle varılmak istenen amacın, bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması,
- g) Deneyin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak açıklanan rızanın yazılı olması ve herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması,

Gerekir.

(3) Çocuklar üzerinde bilimsel deney hiçbir surette yapılmaz.

(Değişik 3. fıkra: 5328 - 31.3.2005 / m 7 (3) Çocuklar üzerinde bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için ikinci fıkra da aranan koşulların yanı sıra;

- a) Yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların çocuklar üzerinde de yapılmasını gerekli kılması,
- b) Rıza açıklama yeteneğine sahip çocuğun kendi rızasının yanı sıra ana ve babasının veya vasisinin yazılı muvafakatinin de alınması,
- c) Deneyle ilgili izin verecek yetkili kurullarda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının bulunması, gerekir.

(4) Hasta olan insan üzerinde rıza olmaksızın tedavi amaçlı denemede bulunan kişi, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır. Ancak, bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılması üzerine, kişi üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı deneme, ceza sorumluluğunu gerektirmez. Açıklanan

rızanın, denemenin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı olması ve tedavinin uzman hekim tarafından bir hastane ortamında yapılması gerekir.

(5) Birinci fıkrada tanımlanan suçun işlenmesi sonucunda mağdurun yaralanması veya ölmesi halinde, kasten yaralama veya kasten öldürme suçuna ilişkin hükümler uygulanır.

(6) Bu maddede tanımlanan suçların bir tüzel kişinin faaliyeti çerçevesinde işlenmesi halinde, tüzel kişi hakkında bunlara özgü güvenlik tedbirlerine hükmolunur.

Madde gerekçesinde belirtildiği üzere;

“Bu madde ile sağlıklı ve hasta insanlar üzerinde yapılacak biyotıbbi deney ve denemeleri kural olarak cezalandırılmakta, ancak belirli şartların bir arada gerçekleşmesi halinde, açıklanan rızaya hukuki geçerlilik tanınmaktadır. Düzenlemede “deney” terimi bilimsel çalışmanın ilk aşamalarına yönelik olarak kullanılmıştır. “Deneme” ise bilimsel amaçlı deney sonuçlarının; henüz bir kesinliğe varmasa da hastalığın tedavisi konusunda ulaştığı somut bazı faydalarından yola çıkarak hasta bir insana uygulanması işlemidir.

“Maddenin dördüncü fıkrasında rıza olmaksızın hasta insanlar üzerinde yapılan tedavi amaçlı denemeler, suç olarak tanımlanmıştır. Bu fıkra hükmüne göre, bilimsel deneyin aksine, tedavi amaçlı denemeler ancak hasta insan üzerinde gerçekleştirilebilir. Ancak bunun da hukuka uygun sayılabilmesi için, belirli koşulların gerçekleşmesi gerekir. Bu bakımdan aranan birinci koşul, bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin hasta üzerinde uygulanmasının sonuç vermeyeceğın anlaşılmış olmasıdır. Tedaviye yönelik bir denemenin gerçekleştirilmesi için bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin tamamının hasta üzerinde uygulanması şart koşulmamaktadır. Bu yöntemlerinin sonuçsuz kalacağının anlaşılması, deneme yapılabilmesi için yeterlidir. Keza, tedavi amaçlı denemelerin bilimsel yöntemlere uygun olarak gerçekleştirilmesi gerekir. Bu koşulların yanı sıra, denemenin hukuken geçerli bir rızaya dayanması gerekir. Hukuken geçerli olabilmesi için açıklanan rızanın denemenin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı olması ve tedavinin uzman hekim tarafından bir hastane ortamında yapılması gereklidir.”

11 ÖZGEÇMİŞ

Adı: Rabia

Soyadı: Gökdoğan Taşcı

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara 20.04.1981

Eğitimi: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 1998-2002

Karaman Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı) 1994-1998

Bifa Ortaokulu 1991-1994

Gazi Mustafa Kemal İlkokulu 1989-1991

Demetevler İlkokulu 1986-1989

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Klinik Araştırmalar Derneği

Farmakovijilans Derneği