

# **KLİNİK ARAŞTIRMALARDA ULUSLARARASI DÜZENLEMELER VE ETİK İLKELER**

**KAAN KAVAKLI**

Yararlanılan kaynaklar: İsmail Hakkı Ayhan (2014) ve Işık Tuğlular (2002)

# Araştırma ürününden ilaç'a uzun bir yol...

- İNSANLARIN YARARINA OLACAĞI ÜMİDİ VEREN BİR «ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ»;
- «YÖNTEM» VEYA «TIBBİ CİHAZ'IN» GELECEKTE ROL OYNAYABİLMESİ İÇİN;
- İNSANLAR ÜZERİNDE DENENMESİ GEREKİR.

Çok değerli bir ilaç da bulma  
umudumuz olsa...

**Bu denemeleri yaparken  
özen gösterilmesi gereken  
en önemli nokta;  
“GÖNÜLLÜLERİN KORUNMASI” dır.**

# İnsanlar Üzerinde Araştırma Etiği'nin kronolojisi

## İbn-i Sina (1020)(Tıp Kanunu)

- İlaçların deneysel kullanımı ve test edilmesi kurallar
- İlaçları tanımlama ve etkinliklerini kanıtlama kılavuzu

## Skorbüt

Tarihteki ilk klinik araştırma (Skorbüt deneyleri ve C-vitamini) (1747)

## Claude Bernard tavsiyeleri (1865)

1. "An Introduction to the Study of Experimental Medicine"
2. Bilim adına kişilere zarar verilmemesi,
3. Kişinin yararına olacak işlemlere izin verilmesi gerekliliği vurgusu

# Tarihte kaydedilmiş en eski klinik deneme

- Eski ahitteki “baklagiller ve su diyetini izleyen Daniel’in sağlıklı kalmasına rağmen, Kral II. Nebuchadnezzar tarafından tavsiye edilen;
- **Et ve şarap diyetini izleyenlerin sağlıklarının bozulduğu;**
- **Bu nedenle de kral Nebuchadnezzar’ın fikrini değiştirdiği” kayıdır.**

# Dr. Albert Neisser'in denemeleri sonrası **PRUSYA DİREKTİFİ (1900)**

- **1898 yılında Dr. Albert Neisser tarafından yapılan Sifiliz önleme çalışmaları sonucu gelişen;**
- **“İnsanlar üzerinde deneyler hakkında toplumun tartışmalarına” cevap olarak geliştirilmiş;**
  - **Çocuklarda ve tam yeterli olmayanlarda denemelerin yasaklanması**
  - **Denemenin muhtemel olumsuz sonuçlarının deneğe açıklanışından sonra açık olurunun gereksinimi**
  - **Sadece belirlenmiş kişilere araştırma yapma izni verilmesi ve onların yazılı kayıt tutma zorunluluğu**

# ABD'de Sulfonamid eliksiri (anti-firiz) trajedisi sonrası FDA Yasası revizyonu (1939)

- Bu vesileyle FDA'nın yetkileri arttırılmıştır.
- Kozmetik ve terapötik cihazlar için çıkarılan ilk yasadır
- İlaç üreticilerinin yeni ürünlerin güvenilir olduğunu kanıtlamak için **bilimsel kanıt sağlamalarını** öngörmüştür
- **Fabrika denetimleri** için spesifik bir otorite sağlanmıştır

## 2. Dünya Savaşında Nazi Denemeleri ve **Nüremberg** Kodu (1947)

- II. Dünya savaşı sırasında Alman bilim adamları tarafından yahudi esirler üzerinde yapılan etik olmayan tıbbi denemeler nedeniyle «mahkeme tarafından» yayınlanmıştır.
- İnsan denekleri (gönüllüleri) içeren araştırmaların incelenmesi ve yürütülmesi için standartları düzenlemektedir.



# Nüremberg Kodu Esasları (1947)

- **Gönüllüden onay alınmalıdır**
- Deneği çalışma hakkında bilgilendirme
- **Riskleri mümkün olduğu kadar azaltma**
- Araştıracının deneği zararlardan koruma özeni
- **Deneğin istediği anda çalışmadan ayrılması**
- Kalifiye araştırmacılar tarafından yapılması
- **Advers etki ortaya çıkınca çalışmanın durdurulması**
- Araştırma sonuçlarının topluma yarar sağlaması ve bu sonuçları elde edebilmek için başka yol olmaması
- **Araştırmanın hayvan deneylerine ve diğer çalışmalara dayandırılması**
- Ölüm ve sakatlanma olasılığı var ise asla başlamama
- **Ama bu tavsiye metni hiçbir batı ülkesinin kanunlarında yer almadı...**
- **(Nazi doktorlarının savunma noktası da kanunda cezası olmaması idi!)**

# Ama...

- **ABD verilerine göre...**
- **1945- 1966 Yılları arasındaki dönemde NIH tarafından desteklenen 2000 kadar araştırma projesinin hiçbirinde;**
- **“bilgilendirilmiş gönüllü oluru” alınmadığı saptanmış.**

# THALİDOMİD FACİASI

- **Thalidomid Ekim 1957’de Batı Almanya’da pazara verildi,**
- **Ana endikasyonu «hamilelik sırasındaki bulantıların önlenmesi»**
- **Piyasaya verildiği sırada çok güvenli bir ilaç olduğu düşünülmekteydi. 46 ülkede 5 yıl süreyle kullanıldı.**
- **1950’li yılların sonunda ve 1960’ların başlarında binlerce bebeğin sakat (FOKOMELİ) doğmasına yol açmıştır. Ölü doğum ve düşük sayısı ise tahmin bile edilememektedir.**
- **1962’de piyasadan çekildi. Ama ABD piyasasına hiç giremedi...**
- **Mali yetersizliklerden dolayı Türkiye’ye hiç gelmedi...**

# Thalidomid'den alınan dersler

- **Thalidomid trajedisi sonucunda geliştirilmiş ve ilaçlarla ilgili güvenlik sorunları üzerinde daha ağırlıklı olarak durulmasını şart koşan yeni düzenlemeler eklemiştir.**
  - Üreticilerin yeni bir ürünü **pazarlamadan önce** etkinliğini kanıtlamaları için **hayvan deneyleri ve modelleri oluşturulmalı**
  - **Güvenlilik kanıtlama için de hayvan deneyleri zorunluluğu**
  - Katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü oluru istenmesi gerekliliği
  - Faz I çalışmalara hamile kadın ve çocukların alınmaması
  - Üreticilerin klinik denemeler sürecinde gözlenen tüm advers etkileri FDA' a bildirme zorunluluğu

# ....ve HELSINKİ BİLDİRGESİ (1964)

- Helsinki Bildirgesi Dünya Tıp Birliği'nin 1964 yılında Helsinki'deki 18. genel kurulunda, **insan deneklerinin yer aldığı tıbbi araştırmalarda görev alan hekim ve diğer kişilere rehberlik edecek etik ilkeler olarak tanımlandı.**
- **İnsan deneklerin yer aldığı tıbbi araştırmalar kavramına, insandan elde edilen ve kişinin kimliğinin tanımlanabilmesine yol ačan materyal ya da veriler de dahildir.**

# Tuskegee Sifiliz Çalışması (USA)

- **Süreç**
  - 1932: 300 sifilizli siyah erkek çalışmaya alındı (6-8ayda)
  - 1933: 300 kontrol eklendi (bilimsel geçerlilik için)
  - 1943: Penisilin bulunuşu – sonraki yıllarda bu hastalara verilmedi
  - 1949: Nuremberg Kodu– araştırmacılar da bir etki oluşturmadı
  - 1951: Penisilin yaygın kullanımı–hastalardan gizlemeye devam
  - 1966 Yerel Etik Kurul İncelemesi – çalışmaya devam
  - 1972: Kamuoyuna çalışmanın açıklanışı ve toplumun bilgilendirilişi
  - 1973: Çalışmanın durduruluşu – hastaların tedavisine başlama
  - 1997: Bill Clinton'un hastalardan, ailelerinden ve toplumdan özür dilemesi
- **Sonuç: ABD'de 28 ölüm, 100 sakatlık, 19 konjenital sifiliz**

# Hastalar bile bile neden katılmış ?

- Fakir ve cahil hastalar, çoğu daha önce bir doktor görmemiş
- Ücretsiz muayene sunumu var
- Kliniğe ücretsiz geliş-gidiş servisi sağlanmış
- Muayene günlerinde ücretsiz sıcak yemek verilmiş
- Basit rahatsızlıkları için ücretsiz tedavi sağlanmış

# Nihayet; Ulusal Araştırma Yasası ABD (1974)

- **Biyomedikal ve Davranış Araştırmalarında Gönüllülerinin Koruması için Ulusal Komite oluşturulmasını öngörmüştür.**

Ana İlkeler:

- Gönüllüleri kapsayan biyomedikal ve davranış araştırmalarının yürütülmesinin temelini teşkil edecek **etik prensiplerini belirlemek**
- Araştırmaların bu prensiplerle uyumlu yürütüldüğünü temin edecek **kılavuzlar geliştirmek**
- Biyomedikal araştırma yapan tüm kurumlarda Kurumsal gözden geçirme kurulunun **(IRB)(ETİK KURUL) kurulmasını zorunlu yapmak**



# Belmont Raporu ABD / 1979

- **Bireylere Saygı** (Bilgilendirilmiş Olur ile bilgilendirme ve onay)
  - Bireylerin otonomisi
  - Otonomisi azalmış bireylerin korunması
- **Yarar Sağlama** (Riskler ve Yararların Sistemik Değerlendirilmesi)
  - Zarar vermeme
  - Maksimal yarar - minimal zarar sağlama
- **Adaletli Karar** (Katılacak Hastaların Seçimi)
  - Dürüstlük
  - Yarar görecekle risk altındakilerin dengeli dağılımı (eşitlere eşit uygulama)

# **GCP (IKU) prensiplerinin yaygınlaşması**

- **GCP prensipleri izlenmeksizin yapılan çalışmaların ABD otoritelerince etkinlik ve emniyeti gösteren esas deliller olarak geçersiz sayılmaya başlanması**
- **ABD’de ilaçlarını pazarlama izni almak isteyen ABD dışı kuruluşların karşılaştıkları güçlükler nedeni ile GCP standartlarının diğer ülkelere yayılmaya başlaması**
- **GCP: 1977 (ABD).....1996 (EU).**

# ULUSLARARASI ve AVRUPA'DAKİ DÜZENLEMELER

- 1947 Nuremberg
- 1964 Helsinki)
- 1964 UK Medicines Act
- **1982 WHO (CIOMS)**
- **1987-1991 Çeşitli Avrupa Ülkeleri GCP kılavuzları**
- **1991-1992 Avrupa (EC) GCP**
- **1993 WHO GCP**
- **1996 ICH (GCP) Harmonizasyon**
- **2001 Avrupa Birliği Direktifi**
- **2005 Avrupa Birliği Direktifi**
- **2008 WMA Helsinki Deklarasyonu**

# Medikal Bilimler Uluslararası Organizasyon Konseyi (CIOMS)

- İnsanları kapsayan Biyomedikal Araştırma için Uluslararası Etik Kılavuzları yayınlanmıştır (1982,1993, 2002)(BM).
  - **Gelişmekte olan ülkeler için önemli yaklaşımlar ele alınmıştır;**
    - İnsanları kapsayan biyomedikal araştırmaların etiği ile ilgili olarak ulusal politikalar geliştirme
    - Yerel koşullara uygun etik standartlar geliştirmek
    - Etik inceleme mekanizmaları oluşturmak ve geliştirmek

# **Uluslararası Harmonizasyon Konferansı İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu (ICH-GCP)**

- **«International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use's Guideline for Good Clinical Practice»**
- **AB, Japonya ve ABD için ortak bir standart sağlamak ve bu ülkelerdeki ruhsat otoriteleri tarafından klinik verinin karşılıklı kabulünü kolaylaştırmak için 1990 da başlatılmıştır.**
  - **Kalite**
  - **Etkinlik**
  - **Emniyet**
  - **Multi-disipliner konular**

# İKU (GCP)

- İnsanların gönüllü (denek) olarak katıldıkları klinik denemelerin düzenlenmesi, uygulanması, kayıtlarının tutulması ve bildirimlerine ait uluslararası ETİK ve BİLİMSEL kalite standardı olup bu standartlarda uyum halinde deneme bireylerinin haklarının, emniyetlerinin, onurlarının, refah ve iyiliklerinin korunduğu ve deneme sonuçlarının güvenilir olduğu yönünde topluma güvence verir.

# GCP yanında **GLP** ve **GMP** da şart!

- **(İyi Laboratuvar Uygulamaları) (ILU)**
  - Laboratuvar çalışmalarının planlanması, yürütülmesi, izlenmesi, kaydedilmesi ve raporlanması ve arşivlenmesini düzenleyecek ve verinin güvenilir olduğunu ve kullanılabilirliğini garantileyen standartlardır
- **(İyi İmalat Uygulamaları) (GMP)**
  - İlaçların üretilme, işleme, ambalajlanma ve saklanmalarını düzenleyecek standartlardır

# **Avrupa Birliği için kanun aşaması; (2001/20/EC Direktifi)**

- **ICH - GCP'nin yasal bağlayıcılığının olmayışı ve Avrupa Ülkeleri için ABD'de olduğu şekilde ortak bir yasal düzenleme bulunmayışı**
- **Çalışmaların çok kompleks ve çoğunlukla çok uluslu hale gelmesi**
- **Denemelere başlama ve sürdürme gereksinimlerini daha çağdaş ve rasyonel hale getirme**
- **Klinik denemeler için bir yol gösterici direktif gereksinimi**



# Avrupa Birliği 2001/20/EC «Temel İlkeler»(GCP)

- Gönüllülere kullanılmayan (geçersiz) veya tekrarlanan testlerin uygulanamayacağı
- Her bir üye ülke için **tek bir Etik Kurul Kararının yeterli oluşu**
- Yasal olur vermeye yetersiz kişilerin (çocuklar, özürlü erişkinler) **denemelere çok kısıtlı olarak ve sadece kendileri için doğrudan yarar öngörülmesi durumunda,** denemelere dahil edilmelerinin gerekliliği.
- **Ticari olmayan klinik denemelerin de** dikkate alınışı
- Üye ülkelerin ortak kullanacakları ve bilgileri paylaşacakları veri tabanları oluşturma gereksinimi

## Avrupa Birliği 2001/20/EC Direktifinde Belirlenen Diğer Temel İlkeler

- Bir klinik denemenin ancak, araştırıcı ve destekleyicinin sorumluluklarını kapsayan **sigorta veya tazminat temin edilmiş olması durumunda** başlatılabileceği
- **Etik Kurullar görüşlerini verme süresinin kısıtlılığı** (standart ürünler için maksimum **60 gün**; özel ürünler için ek süre)
- Bir klinik denemeye başlamadan önce, destekleyicinin, denemeleri yapmayı planladığı ülkenin yetkili makamından izin isteme zorunluluğu.
- Yetkili makamın, destekleyiciye belirli süre içinde (**maksimum 60 gün - özel ürünler için ek süre**) **isteği kabul etmeme gerekçeleri bildirme zorunluluğu**

# Ek Temel İlkeler

- Üye devletlerin klinik deneme ile ilişkili her yeri (klinik üretim, laboratuvar v.b.) denetlemek üzere deneticiler atayacakları ve **bu denetçilerin, gerektiğinde 3.Ülkelerdeki yerlerde de denetleme yapabilecekleri.**
- Üye ülkeler istisnai durumlar için kesin koşullar belirlemişlerse, **tıbbi deneme ürünleri ve varsa, bunların hastalara (gönüllülere) verilebilmesi için gerekli aletlerin destekleyici tarafından ücretsiz olarak sağlanacağı.**

# 2005/28/EC Direktifinde

## Belirlenen Bazı Ek Temel İlkeler

- GMP kurallarının ön plana çıkarılması
- Helsinki Deklarasyonuna atıflar
- Farmasötik Endüstrinin katılımı olmaksızın araştırıcılar tarafından yapılan “**ticari olmayan çalışmalar**” için (deneme ürünleri ruhsatlı olsun veya olmasın) özel düzenleme ihtiyacı, direktif ile uyumlu bir şekilde karşılanmalıdır. Buna ilişkin olarak **Avrupa Birliği Komisyonu bir kılavuz hazırlamalıdır**
- Avrupa Birliği Komisyonunca kılavuzlar hazırlanması gerekliliğine ilişkin hükümler

# Temel Etik İlkeler

- **1- Kişiyeye saygı (özerklik)**
- 2- Yararlılık ilkesi
- **3- Zarar vermeme ilkesi**
- 4- Adalet
- **5- Dürüstlük**
- 6- Toplumsal fayda

# SONUÇ

- Tüm bu uluslararası çabalar
- Kanun ve yönetmelikler
- Tavsiye Metinleri
- Harmonizasyon yaklaşımları

**Hepsinin amacı GCP kurallarına göre klinik araştırmaların yapılması ve gönüllülerin hak ve hukukuna uygun davranılmasıdır.**

**ULUSAL MEVZUATIN ADAPTASYONU** da diğer ülkeler için çok önemlidir.

Ülkemizde de % 100'e yakın düzeyde Avrupa Birliği kurallarına uyumlu klinik araştırma mevzuatı mevcuttur.