İLAÇ ARAŞTIRMALARI HAKKINDA YÖNETMELİK

Resmi Gazete
Tarih: 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 Kararname'ye dayanılarak hazırlanmıştır.

TANIMLAR
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 atılımlarını 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'de tesbit edilen görevleri yürüten kurulları, ifade eder.

İZİN MECBURİYETİ
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 TABİ ARAŞTIRMALAR
Madde:6-Bakanlıktan izin alınması gereken araştırmalar:
A)Farmasötik müstahzar olarak henüz Bakanlıkça ruhsatlandırılmamış İlaçlarla yapılan tüm klinik araştırmaları,
B)Farmasötik müstahzar olarak Bakanlıkça ruhsatlandırılmış bulunan İlaçlarla yapılacak,
Yeni endikasyon çalışmalarını,
Daha önce çalışılmamış bir hasta grubu üzerinde yürütülecek uygulama çalışmalarını
Öngörülen dozun üstünde, yüksek doz çalışmalarını,
kapsar.

ARAŞTIRMALARIN TEMEL ESASLARI

KLİNİK ÖNCESİ ARAŞTIRMALAR

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, fertilite, 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.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR

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.

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

D)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.

E)Araştırmalardan elde edilen bulgu ve sonuçlar ile özellikle yan/advers etkiler, araştırıcı 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.

Etik kurul, durumu en geç bir hafta içinde görüşür ve kararını yazılı olarak bildirir.

Araştırmanın durdurulması halinde, araştırmacının elinde kalan tüm ilaçlar bir tutanak ile yerel etik kurul vasıtasıyla engeç 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

KLİNİK ARAŞTIRMA DÖNEMLERİ, ETİK KURULLAR VE KLİNİK ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

ARAŞTIRICILAR

Madde:9- Klinik araştırmaları yürütecek sorumlu araştırıcıda 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.

KLİNİK ARAŞTIRMA DÖNEMLERİ

Madde:10- Tüm klinik araştırmalar, gerek araştırmaya tabi tutulanların emniyetini sağlamaya ve gerekse araştırmanın sağlıklı şekilde takibine elverişli teçhizat, personel ve laboratuar imkanlarına sahip, tam teşekküllü eğitim hastanelerinde yürütülür 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 laboratuarların bulunması gereklidir. Bu dönem çalışmalar, klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakologlar ile uzman tıp doktorları tarafından

birlikte yürütülür.
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 yürütülecek bölümü, uzman tıp doktorlarının sorumluluğu altında, ilgili deneyleri yapabilecek ve bir klinik farmakolog ve/veya tıp doktoru farmakoloğun bulunduğu bir ekip tarafından yürütülür.
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 yürütülür.
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 yürütülür.

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

ETİK KURUL'UN TEŞKİLİ
Madde:12- Etik Kurul, Bakanlık müsteşarı'nın veya görevlendirilecek bir Müsteşar Yardımcısının başkanlığında, aşağıda belirtilen üyelerden oluşur:
A)Üniversitelerden (tıp fakültelerinden) seçilecek tıp fakültesi kökenli üç farmakolog öğretim üyesi,
B)Üniversitelerden (tıp fakültelerinden) seçilecek üç klinisyen öğretim üyesi,
C)Üniversitelerden (eczacılık fakültelerinden) seçilecek eczacılık fakültesi kökenli üç öğretim üyesi (bir farmasötik kimyacı, bir farmasötik teknolog ve bir toksikolog),
D)Türk Tabibleri 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 Heyetin'ce seçilecek bir diş hekimi,
G)Bakanlıkça seçilecek üç klinisyen,
H)Bakanlık İlaç Ruhsat Komisyonu'ndan seçilecek bir üye,
İ)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 üyelerde, 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.

ETİK KURUL'UN GÖREVLERİ
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 sebeblerden 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 ETİK KURULLARIN 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 ETİK KURULLARIN GÖREVLERİ

Madde:15- 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 Tüzüğünün 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 ARAŞTIRMALARINA MÜRACAAT İÇİN GEREKLİ 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 araştırıcı 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 meloküler yapısı
-İlacın kimsayal ve fiziksel özellikleri
-İlacın üretim Şekli, kontrol ve analiz yöntemleri
-İlacın diğer ilaç ve kimyasal maddeler ile invitro 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;

G)Araştırma ilacı ile ilgili yayın ve diğer referansların fotokopi veya ayrı basımları,

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

Klinik öncesi araştırmalarla ilgili olarak verilen bilgiler, ilacın geliştirildiği ana ülkeden temin edilir. Ancak Etik Kurul, gerekli gördüğü takdirde, ek araştırmalar da isteyebilir.

KLİNİK ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

Madde:17-Klinik araştırmalarla ilgili olarak aşağıdaki bilgileri sırasıyla ihtiva eden protokoller hazırlanır.

A)Araştırmanın adı, amacı ve gerekçeleri,

B)Araştırıcıların 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 laboratuar testleri,
9)Etkinin ölçüm ve değerlendirme yöntemleri ve değerlendirmede kullanılacak kriterler,
İ)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 araştırıcılar tarafından imzalanmış kopyası.

BÖLÜM III
DEĞİŞİK VE SON HÜKÜMLER

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

ARAŞTIRMA İLACININ İTHALİ
Madde:19- Etik Kurul'ca uygun görülen çalışmalarda kullanılacak ilaçların ithaline, gerektiğinde Bakanlıkça izin verilir.

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

ARAŞTIRMA HAKKINDA BİLGİ VERMEK MECBURİYETİ
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.

RUHSATLI İLAÇLARLA YAPILAN ÇALIŞMALAR
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 GÜNDEMLİ KURUL TOPLANTILARI
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.