



TÜRKİYE BİLİMLER AKADEMİSİ



TÜBA-KLİNİK ARAŞTIRMALARDA FAZ ÇALIŞMALARI ve ETİK KURALLAR ÇALIŞTAYI RAPORU

13-14 Ocak 2017

Editör:

Prof. Dr. Taner DEMİRER



TÜRKİYE BİLİMLER AKADEMİSİ

TÜBA-KLİNİK ARAŞTIRMALARDA FAZ ÇALIŞMALARI ve ETİK KURALLAR ÇALIŞTAYI RAPORU

13-14 OCAK '17

BİLİM KURULU

Prof. Dr. Taner DEMİRER
Prof. Dr. Murat ELÇİN
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN
Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ
Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR
Prof. Dr. Ahmet ÖZET
Prof. Dr. Serdar ÖZKÖK
Prof. Dr. Recep ÖZTÜRK
Prof. Dr. Mustafa SOLAK
Prof. Dr. Fikrettin ŞAHİN
Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER
Prof. Dr. Bülent ZÜLFİKAR

2017

Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 23
ISBN: 978-9944-252-95-9

Editör: Prof. Dr. Taner DEMİRER

Baskı: Ses Reklam Matbaacılık, ANKARA
Aralık 2017, 3000 Adet

► İÇİNDEKİLER

Sunuş Prof. Dr. Ahmet Cevat ACAR / TÜBA Başkanı	04
Önsöz Prof. Dr. Taner DEMİRER / TÜBA Asli Üyesi	05
Klinik Araştırmalarda Faz Çalışmaları ve Etik Kurallar Çalıştayı Katkı Sunan Çalıştay Üyeleri.....	06
1. Pilot Çalışmalar Masası	19
2. Faz I Çalışmaları Biyoyararlanım-Biyoeşdeğerlik Masası	23
3. Faz II Çalışmaları Masası	35
4. Faz III Çalışmaları Masası	39
5. Faz IV Çalışmaları Masası	47
6. Retrospektif Çalışmalarda Etik Kurallar Masası	53
7. Bilimsel Çalışmaların Sigorta Edilmesi ve Yürürlükteki Mevzuatın Değerlendirilmesi Masası.....	63
8. İlaç Dışı Klinik Araştırmalarda Etik Kurallar Masası	73
9. Biyobenzer İlaçlarla Yapılan Çalışmalarda Etik Kurallar Masası	83
10. Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Masası	93
11. Hasta ve Kamu Farkındalığı Masası	99
12. Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Etik Kurallar Masası	105
13. Özet	111



Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA), bilimsel konularda ve bilimsel önceliklerin belirlenmesi amacıyla incelemeler ve danışmanlık yapmak, toplumda bilimsel yaklaşım ve düşüncenin yayılmasını sağlamak, hükûmete, Türk bilim insanları ve araştırmacılarının toplumsal statüleri, yaşam düzeyleri, gelirleri ve bu tür faaliyetlerin gereği olan özel kolaylık ve ayrıcalıklara ilişkin mevzuat değişiklikleri önermek, bilimin öneminin ülke kamuoyunca takdir ve kabulünü sağlamak ve bilimsel başarıları özendirmek için ödüller vermek gibi görevleri yerine getiren ülkemizin ulusal bilimler akademisidir.

TÜBA, bilim temelli rehberlik ve danışmanlık işlevi kapsamında önemli ve öncelikli güncel konulara ilişkin bilimsel toplantı ve yayınlar gerçekleştirmektedir. Akademi program ve projeleri kapsamında çeşitli çalışma grupları marifetiyle üyelerimiz, diğer bilim insanları ve uzmanların gönüllü katkılarıyla yürütülen faaliyetlerimiz, gelişerek devam etmektedir.

TÜBA'nın ilgili çalışma grupları ve üyeleri tarafından, paydaşların katılımıyla 13-14 Ocak 2017 tarihinde İstanbul'da düzenlenen "TÜBA-Klinik Araştırmalarda Faz Çalışmaları ve Etik Kurallar Çalıştayı" ile ülkemizde yapılan klinik araştırmalarla ilgili yaşanan sorunların teşhis edilmesi ve bu sorunlara ilişkin çözüm önerileri üretilmesi amaçlanmıştır. Çalıştay sonunda hazırlanan bu raporun ülkemizde bilimsel araştırmaların önündeki bürokratik engelleri azaltması, bilimsel gücümüzü arttırması, bilim insanlarımızca yapılacak klinik çalışmaların önünü açması amaçları doğrultusunda araştırmacılar, üniversite öğretim üyeleri, farmasötik sektör ve konu ile ilgili kamu kurum ve kuruluşlar ile Sağlık Bakanlığı yetkililerinin yararlanabileceği bir başvuru kaynağı olacağı düşünülmektedir.

Akademimizin bilim temelli "rehberlik" ve "danışmanlık" görevi kapsamında düzenlenen bu çalıştayın sonunda hazırlanan bu raporun ülkemizde konuya ilişkin farkındalığa, araştırma, sağlık politika ve uygulamalarına önemli katkısı olacağına inanıyoruz.

"TÜBA-Klinik Araştırmalarda Faz Çalışmaları ve Etik Kurallar Çalıştayı"nın organize eden Akademimizin Çalıştay Bilim Kurulu Üyelerine, çalıştayımıza katkı, destek ve katılım sağlayan tüm bilim insanları ve yöneticiler ile kurum ve kuruluş yönetici ve uzmanlarına, raporun hazırlanmasında ciddi gayret sarf eden Bilimsel Kurul üyelerimize ve emeği geçen tüm paydaşlarımıza teşekkürlerimi, en iyi dileklerimi ve saygılarımı sunuyorum, raporun yararlı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Ahmet Cevat ACAR
TÜBA Başkanı

ÖNSÖZ



Türkiye 80 milyon nüfusu ve potansiyel hasta popülasyonu ile dünyanın ilk 10 ülkesi arasında olup klinik araştırmalar için çok önemli bir potansiyele sahiptir. Özellikle Avrupa Birliği ülkeleri ile aynı uygulamaya geçerek merkezi etik kurulun kaldırılması ve yetkinin yerel etik kurullara devredilmiş olması önemli bir gelişme olmuş ve bu potansiyeli daha da arttırmıştır. Bir yerel etik kuruldan alınan onay ülkemizin her merkezindeki araştırmacı tarafından kullanılabilir. Bununla birlikte ülkemizde klinik araştırmalarla ilgili hala problemler yaşanmaktadır. Özellikle ülkemizin bilimsel impaktını arttıracak pilot çalışmaların uygulamada tam tanımlanmamış olması, faz çalışmalarında sigorta işlemlerinde yaşanan problemler, biyobenzer ilaçlarla yapılacak klinik çalışmalarda kurulların tam oturmamış olması, kök hücre çalışmalarına farklı yaklaşımların olması kök hücrenin bazı etik kurullar tarafından ilaç gibi algılanması, hastalarda klinik çalışmaya katılma motivasyonunun düşük olması ve kobay algısı, ülkemizde yaşanan önemli problemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Yine ülkemizde farmasötik sektöre ait çalışmaların

sadece belirli merkezlerde ve belirli araştırmacılar üzerinde kümelenmiş olması ve ülke genelinde bir çok merkezde ve araştırmacılar düzeyinde homojen bir dağılımın olmaması önemli bir sorun teşkil etmektedir. Ülkemizde yapılan klinik araştırmalarda özellikle endüstri, üniversiteler ve kamu hastaneleri çok önemli paydaşlar olup yukarıda bahsedilen problemlerin yansımaları en çok bu 3 paydaşı negatif yönde etkilemektedir.

Bu nedenle bu problemlerin masaya yatırılması, çözüm önerilerinin belirlenmesi ve ülkemizde araştırmacılarımızın, Sağlık Bakanlığı ve SGK gibi kurumlarımızın önünün açılması için "TÜBA Klinik Araştırmalarda Faz Çalışmaları ve Etik Kurallar Çalıştayı" 13-14 Ocak 2017 tarihinde İstanbul'da TÜBA, Sağlık Bakanlığı TİTCK yetkilileri, AİFD temsilcileri ve bu alanda uzman üniversite öğretim üyelerimizden oluşan 250 dolayında katılımcı ile düzenlenmiştir. Bu çalıştayın temel amacı ülkemizin dünyadaki bilimsel impaktının artırılması, ilaç sanayinin ülkemizde gelişmesini sağlamak, biyobenzer ürünlerin üretiminin sağlanması ve global araştırmalardan ülkemize girecek fonların miktarının artırılmasıdır. Çalıştay sonunda hazırladığımız bu rapor, çoğaltılarak ilgili kamu kurum ve kuruluşlarına, Sağlık Bakanlığımıza, SGK ve bağlı kuruluşlar ile rektörlüklere ve kamu hastaneleri yöneticilerine gönderilecektir.

Faz çalışmaları ve etik kurallar konusunda hazırlanan bu kapsamlı raporun araştırmacılar, Sağlık Bakanlığımız, üniversitelerimiz, farmasötik sektör ve ilgili diğer kamu kurum ve kuruluşları için önemli bir referans ve dayanak olacağına inancım sonsuzdur.

Prof. Dr. Taner DEMİRER
TÜBA Asli Üyesi
TÜBA-Kanser Çalışma Grubu Yürütücüsü
TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Eş Yürütücüsü

TÜBA-KLİNİK ARAŞTIRMALARDA FAZ ÇALIŞMALARI ve ETİK KURALLAR ÇALIŞTAYI

KATKI SUNAN ÇALIŞTAY ÜYELERİ

Pilot Çalışmalar Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Sema ANAK – Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı
- Prof. Dr. Haluk Aydın TOPALOĞLU – TÜBA Asli Üyesi Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Panelistler:

- Prof. Dr. Gül BAŞARAN – Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA - Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL – Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı
- Doç. Dr. Zekiye Sultan ALTUN – Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Bilge GÜRSEL - Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Musa KARAKÜKÇÜ – Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
- Doç. Dr. Gül Nihal ÖZDEMİR – Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- Doç. Dr. Orhan ULUDAĞ – Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Eczacılık Bilim Dalı Başkanı
- Dr. Mehmet Ali ACAR - Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), Sağlık Hizmetleri Daire Başkanlığı

Faz I Çalışmaları ve Biyoyararlanım / Biyoşdeğerlik Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Aydın ERENMEMİŞOĞLU – Erciyes Üniversitesi, Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürü
- Prof. Dr. Sibel GÖKSEL - Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Panelistler:

- Prof. Dr. Safiye AKTAŞ – Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Mehmet ARTAÇ – Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Bülent GÜMÜŞEL – Erzincan Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dekanı

- Prof. Dr. Semra PAYDAŞ – Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Yeşim TUNÇOK – Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dekan Yardımcısı, Türkiye Ulusal Klinik Araştırma Alt Yapı Ağı (TUCRİN) Müdürü
- Dr. Hilal İLBARS - Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Sağlık Uzmanı
- Murat AKDERE - Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİFD), Novartis Onkoloji Klinik Araştırmalar Müdürü
- Gülay EKİNCİ - İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İMAEH), Faz I Klinik Araştırmalar Merkezi Kurucusu, Sağlık Yönetim Uzmanı, Hemşire

Faz II Çalışmaları Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Nur OLGUN – Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Müdürü
- Prof. Dr. Bülent ZÜLFİKAR – TÜBA Asli Üyesi, TÜBA-Kanser Çalışma Grubu Üyesi, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

Panelistler:

- Prof. Dr. Müge AKMANSU – Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ – Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı
- Prof. Dr. Kadir Mutlu HAYRAN – TÜBA Asosiyе Üyesi, TÜBA-Kanser Çalışma Grubu Üyesi, Hacettepe Üniversitesi, Kanser Enstitüsü, Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı
- Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR – İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı
- Prof. Dr. Kaan KAVAKLI – Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
- Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ – Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
- Nefise Esra ÇELİK – Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı
- Burak KIRAN – Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİFD), Sanofi Klinik Araştırmalar Operasyonlar ve İşbirlikleri Müdürü

Faz III Çalışmaları Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR – TÜBA Asli Üyesi, TÜSEB Başkanı
- Prof. Dr. Şuayip YALÇIN – Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Panelistler:

- Prof. Dr. Meral BEKSAÇ – TÜBA Asli Üyesi, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Hakan ERGÜN - Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Seza ÖZEN - Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı Başkanı
- Prof. Dr. Sena SEZEN - Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Mustafa ÖZDOĞAN - Antalya Memorial Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği
- Prof. Dr. Başak OYAN ULUÇ - Acibadem Kozyatağı Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü
- Doç. Dr. Ulaş Darda BAYRAKTAR - TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi, Memorial Şişli Hastanesi Hematoloji ve Tıbbi Onkoloji Bölümü
- Gökhan DUMAN - Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİDF), Pfizer Klinik Araştırmalar Bölge Direktörü
- Ayşe Asena GENÇ - Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı
- Ecz. Mehmet Aycan ÖZKAN - Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), İlaç ve Eczacılık Daire Başkanlığı

Faz IV Çalışmaları Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Haldun MÜDERRİSOĞLU – Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı
- Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR – Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı

Panelistler:

- Prof. Dr. Serhat BOR – Türk Gastroenteroloji Derneği Başkanı, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Fadime AKMAN CAN – Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Recep ÖZTÜRK – İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi
- Prof. Dr. Gökhan ÖZYİĞİT – Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı
- Prof. Dr. Emel ÜNAL – Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı Türk Pediatrik Onkoloji Grubu İkinci Başkanı ve Seçilmiş Başkanı
- Prof. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ – Türk Kardiyoloji Derneği Yönetim Kurulu Üyesi, TÜBİTAK SBAG GYK Üyesi, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

- Doç. Dr. Burak Cem SONER – Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı
- Asude ADEMOĞULLARI – Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİFD), Novo Nordisk Klinik Operasyonlar Müdürü
- Mehtap ÖZTÜRK – Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı

Retrospektif Çalışmalar Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Hakan AKBULUT – TÜBA Asosye Üyesi, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Mehmet Emin YILMAZ – TÜBA Asli Üyesi, YÖK Üyesi, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Panelistler:

- Prof. Dr. Adem ASLAN – TÜBA Asosye Üyesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı
- Prof. Dr. Filiz AVŞAR – Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Seher DEMİRER – Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Osman GÜNAY – Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN – Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Serdar ÖZKÖK – TÜBA-Kanser Çalışma Grubu Üyesi, Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Başkanı, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı
- Prof. Dr. Ali ÜNAL – Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi
- Prof. Dr. Aylin YILDIRIR – Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Yasemin BASKIN - Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

Bilimsel Çalışmaların Sigorta Edilmesi ve Yürürlükteki Mevzuatın

Değerlendirilmesi Çalışma Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Mustafa SOLAK – TÜBA Asli Üyesi, Kanser Çalışma Grubu Üyesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Rektörü
- Ecz. Nihan BURUL BOZKURT – Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Daire Başkanı

Panelistler:

- Prof. Dr. Yavuz ANACAK – Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı
- Prof. Dr. Kansu BÜYÜKAFŞAR – Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Metin ÖNERCİ – Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Haluk ÖZSARI – Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü Başkanı
- Av. Dr. Ramazan ARITÜRK - Sağlık Bakanlığı, Hukuk Danışmanı
- Dr. Murat FIRAT – Marsh Sigorta Brokerliği, Sağlık Sigortaları Bölümü Yöneticisi
- Av. Ahmet Esad BERKTAŞ - T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Standart ve Akreditasyon Daire Başkanlığı, Sağlık Bilişimi Mevzuatı Geliştirme Birimi
- Av. Ümit ERDEM – İstanbul Barosu, Sağlık Hukuku Merkezi Başkanı
- Nurşah ÖMEROĞLU ÇETİNKAYA - Klinik Araştırmalar Derneği Genel Sekreteri
- Süheyla TAŞ – Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı

İlaç Dışı Araştırmalarda Etik Kurallar Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ – Sağlık Bakanlığı, TÜSEB-Biyoteknoloji Enstitüsü Başkanı
- Dr. Ali Sait SEPTİOĞLU – Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Tıbbi Cihaz ve Kozmetikler Başkan Yardımcısı

Panelistler:

- Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU – Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı
- Prof. Dr. Emin DARENDELİLER - İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Ümit DÜNDAR - Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı
- Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN - TÜBA Asli Üyesi, TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı
- Prof. Dr. Nuriye Özlem KÜÇÜK - Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

- Prof. Dr. Banu ÖNVURAL - Dokuz Eylül Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başkanı
- Prof.Dr. Yağız ÜRESİN - İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı, Klinik Farmakoloji Bilim Dalı Başkanı, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı, İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Mükemmeliyet Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdür Yrd., İstanbul Üniversitesi İlaç Araştırmaları Merkezi Müdür Yrd.
- Doç. Dr. Tuğrul CABIOĞLU – Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Akupunktur Ünitesi Sorumlusu, Sağlık Bakanlığı Akupunktur Bilim Kurulu Üyesi
- Dr. Asım HOCAOĞLU - Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluş ve Klinik Araştırmalar Daire Başkanı
- Dr. Semra KOYUNOĞLU Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Bitkisel Destek ve İleri Tedavi Tıbbi Ürünler Daire Başkanlığı
- Gökhan ÖZKAN - Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı

Biyobenzer İlaçlarla Yapılan Çalışmalarda Etik Kurallar Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Türkan ELDEM – Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı Başkanı, Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Üyesi, Kök Hücre Araştırma ve Geliştirme Merkezi ve Biyoetik Merkezi Yönetim Kurulu Üyesi
- Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ - TÜBA-Kanser Çalışma Grubu Üyesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Türk Tıbbi Onkoloji Derneği Başkanı

Panelistler:

- Prof. Dr. İrfan ÇİÇİN – Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Sadi ÖZDEM - Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı
- Doç. Dr. Muhlis Cem AR - İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
- Yrd. Doç. Dr. Devrim DEMİR DORA - Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
- Uzm. Dr. Banu BAYAR - Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Daire Başkanı
- Dr. Levent YANIK - ROCHE Pazara Erişim ve Kamu İlişkileri Direktörü
- Vedat EĞİLMEZ - İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası Kamu ve Akademik İlişkiler Koordinatörü
- Ersen GÖKSER - Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİFD), Amgen Geliştirme Operasyonları Kıdemli Müdürü
- Elif İnci SOMUNCUOĞLU - Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı
- Çiğdem YILMAZ - Abdi İbrahim İlaç Sanayi Biyoteknoloji ve Onkoloji Bölüm Müdürü

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Murat ELÇİN - TÜBA Asosiyel Üyesi, TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Eşyürütücüsü, Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı, Ankara Üniversitesi, Kök Hücre ve Yenileyici Tıp Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Fikretin ŞAHİN - TÜBA Asli Üyesi, TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi, Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü Başkanı

Üst Kurul:

- Prof. Dr. Alp CAN - TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Taner DEMİNER - TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubu Yürütücüsü, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Erdal KARAÖZ - Liv Hospital, Rejeneratif Tıp, Kök Hücre Araştırma ve Üretim Merkezi Sorumlusu

Panelistler:

- Prof. Dr. Murad AKTAN - Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Şamil DAĞCI - Ankara Üniversitesi, İlahiyat Fakültesi, İslam Hukuku Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Selçuk DUMAN - Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Mehmet GÜNAY - Sakarya Üniversitesi, İlahiyat Fakültesi, İslam Hukuku Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Ercüment OVALI - TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi, Acıbadem Üniversitesi, Acıbadem Labcell Hücre Laboratuvarı ve Kordon Kanı Bankası Müdürü
- Prof. Dr. Gülperi ÖKTEM - TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Anabilim Dalı Başkanı
- Prof. Dr. Zekeriya TOSUN - TÜBA Asosiyel Üyesi, TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Akif YEŞİLİPEK - TÜBA-Kök Hücre Çalışma Grubu Üyesi, Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
- Doç. Dr. Fatma Visal OKUR - Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kit Ünitesi
- Doç. Dr. Gürkan SERT - Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

Hasta ve Kamu Farkındalığı Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Ahmet ÖZET - TÜBA-Kanser Çalışma Grubu Üyesi, Türk Kanser Enstitüsü Başkanı, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
- Doç. Dr. Murat GÜLTEKİN - TÜBA-Kanser Çalışma Grubu Üyesi, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanı

Panelistler:

- Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK - İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Nazmi ZENGİN - Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
- Yrd. Doç. Dr. Mahmut TOKAÇ - İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Ali ÖZER - TÜBA Asosye Üyesi TÜBA-Kanser Çalışma Grubu Üyesi İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Esmâ Sena SARIKAYA - Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, Türkiye Anne, Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü Başkanı
- Elif ÇADIRCI - Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı
- Hülya DEMİREL - Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİFD), Novartis Türkiye Ortadoğu ve Kuzey Afrika Bölgesi Klinik Araştırmalar Müdürü
- Sibel GÜNEŞ - Türkiye Gazeteciler Cemiyeti Genel Sekreteri, Eğitim ve Sağlık Muhabirleri Derneği
- Canan PERDAHLI - Metastatik Meme Kanseri Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Etik Kurallar Masası

Moderatörler:

- Prof. Dr. Sema ÇALIŞ - Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Hacettepe Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı
- Prof. Dr. Rıfki HAZIROĞLU - Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER - TÜBA Asli Üyesi, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Rektörü

Panelistler:

- Prof. Dr. Erden BANOĞLU - TÜBA Asli Üyesi, TÜBA-Kanser Çalışma Grubu Üyesi, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Ertuğrul KILIÇ - TÜBA Asli Üyesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Mesut MUYAN - Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyolojik Bilimler Bölümü ODTÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı
- Prof. Dr. Hüseyin YILDIZ - Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Hilmi ÖZDEN - Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR - TÜBA Asosye Üyesi, TÜBA-Kanser Çalışma Grubu Üyesi, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Turgut Özal Tıp Merkezi Başhekimi
- Prof. Dr. Bayram YILMAZ - Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
- Yrd. Doç. Dr. Özgür ŞAHİN - Bilkent Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü









Pilot Çalışmalar ve Erken Erişim İçin Bazı Temel Hususların Tanımı

1. Pilot çalışma ve erken erişim (compassionate use) nedir?

Pilot çalışma

Pilot çalışmalar araştırmaların temel basamaklarından biridir. Bu tip çalışmalar boyut ve kapsamca küçük olup, büyük ölçekli çalışmalarda kullanılacak yöntemin fizibilitesini sağlar.

Kısa süreli ve düşük bütçeli çalışmalardır. Daha ileri, geniş ve maliyetli çalışmalara zemin hazırlar. Pilot çalışmalar hipotez deneme çalışması değildir. Güvenlik ve etkinlik pilot çalışmalarda değerlendirilemez. Bu çalışmalar randomize kontrollü çalışma başlamadan önce çalışmaya dâhil etme, randomizasyon, çalışmada kalma, değerlendirme süreçlerinin etkinliği, yeni yöntemler ve tedavilerin uygulanabilirliğini test eder. Pilot çalışma ile erken erişim ayrı başlıklardır.

Erken erişim (Compassionate use)

Başka bir tedavi seçeneği olmayan ciddi, ölüm riski bulunan kişilerde kullanılan ilaç adayı veya yeni

tedavi yöntemidir. Bu terim yeni bir tedavi şeklinin çalışma dışında deneysel kullanımına verilen isimdir. Bu yöntem genellikle ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Avrupa İlaç Dairesi (EMA) veya ilgili bir sağlık otoritesinden onayı olmayan aday ilaç ya da uygulama ile yapılır. Hem hasta hem de doktor uygulamayı kabul edip istekli olmalıdır. Hem hasta hem de doktor başka bir çözüm olmadığını bilmelidir. Olabilecek yan etkiler kullanım gerekliliğinden daha fazla olmamalıdır. Bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. Etkiler ve yan etkiler iyi kayıt edilmelidir. Bu tip kullanım için her ülkenin kendine özel kural ve kayıt protokolleri olabilir.

2. Pilot Çalışmaya Hangi Hallerde Başvurulmalıdır? Gerekliliği Nedir?

Pilot çalışmalar, belirgin güvenlik endişesinin değerlendirilmesini, cihazın veya ilacın beklenmedik tehlikelerinin önceden saptanmasını amaçlar. Yöntem tasarımının test edilmesine yardımcı olur. Klinik çıkarımları daha iyi tanımlamayı ve bunun gözden geçirilmesini araştırır. Uygun değerlendirme gereklileri ve başarı-başarısızlık kriterlerini ortaya koyar,

ana çalışmanın sonucunda beklenen çıktının faydasını öngörmeyi sağlar. Sınırlı kaynakların daha etkili kullanımı ile klinik çıkarımları daha iyi tanımlayabilir. Başlangıç deneyimlerini kazandırmak ve çalışma gereksinimlerini belirlemek konusunda faydalıdır. Hasta gruplarının belirlenmesinde yol gösterir. Uygun takip protokolünün ortaya konmasını, yan etkilerin tespitini ve yönetilmesini araştırır.

3. Faz Çalışmaları Göz Önüne Alındığında Pilot Çalışma Nerede Yer Alır? Faz I'den Sonra mı Yapılır Yoksa Faz I Çalışmaların İçerisinde mi Olmalıdır?

Klinik araştırmalarda kullanılacak pilot çalışmalar tercihen Faz III çalışmaların önünde yapılmalıdır. Gerekliğinde Faz II çalışmanın öncesinde de yapılabilir. Faz I çalışmanın içerisinde planlanmamalıdır.

4. Yayınlanmış Bir Bildiri (Abstract) Verisi Temel Alınarak Pilot Çalışma Başlatılabilir mi?

Abstract verileri gerçek bilimsel çalışmalara dayanmaktadır. Ancak içerik olarak sınırlı ve kısıtlıdır. Bu nedenle pilot çalışma başlatılırken "her tür bilimsel veri kanıtlanmalıdır" ilkesine dayanarak elde edilen detayı araştırılmalıdır ve klinik araştırmalarda etik kurallara uyulmalıdır.

5. Kuzey Amerika ve Avrupa'da Pilot Çalışmalara Yaklaşım ve Kurallar Nasıldır?

Kuzey Amerika ve Avrupa Birliği'nde pilot çalışmaların tanım, yaklaşım ve kuralları klinik araştırmalar çerçevesinde değerlendirilmektedir. Aynı bir kural ya da politikaları yoktur. Pilot çalışmalardan farklı olarak erken erişim kuralları, Avrupa Birliği prensipleri ile tanımlanmış olup üye ülkelerin kanunları çerçevesinde ayrıca değerlendirilerek uygulandığı görülmektedir.

6. Pilot Çalışmalarda Sağlık Bakanlığımızın Mevzuatı Var mıdır?

Pilot çalışmalarda Sağlık Bakanlığı mevzuatı ayrıca ele alınmamış olup, pilot çalışmalar tanımının uygulama yeri ve kurallarının belirlenmesi gereklidir. Ayrıca erken erişim ile ilgili olarak, hastanın hayati tehlikesi de göz önünde bulundurularak, özel hız-

landırılmış yolların acil olarak oluşturulması gerekmektedir. Bu konuda bürokratik işlemlerin kolaylaştırılmasına ve tedavinin hızlı temini konusunda düzenlemeye ihtiyaç vardır.

7. Kök Hücre Çalışmalarında Pilot Uygulamalar Nasıldır? Usul ve Esasların Tanımı Nedir?

Kök hücre ile ilgili pilot çalışmaların mevcut olan organ ve doku nakli hizmetleri yönetmeliği kapsamında değerlendirilmesi ve düzenlenmesi gereklidir.

8. Pilot Çalışmalara Ülkemizde Yaklaşım Nasıl Olmalıdır? Etik Kurul Raporu Alınmalı mıdır? Usul ve Esaslar Nasıl Olmalıdır?

Özellikle insanların üzerinde yürütülen pilot çalışmalarda bir araştırma projesi hazırlanmalı, bu proje yerel etik kurul onayına sunulmalı ve onay alınmalıdır. Bu çalışmalarda özellikle grup büyüklüğü ve çalışma yöntemi komiteye açıkça sunulmalıdır. Pilot çalışmada amacına uygun yeterli veri sağlanması ve gerekli çalışma grubu büyüklüğü, örnekleme ve güç analizi hesaplanması çalışma yönteminde verilmelidir.

Erken erişim ile ilaç kullanımında hasta ve ailesi ile doktor onayı ve kurum onayı yeterli olup bu kullanımlarda etik kurul onayına gerek yoktur.

• Hastalar sigorta edilmeli mi?

Pilot çalışmada da etik kuralların tamamen geçerli olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalar gerekli durumlarda risk derecesine göre sigorta edilmelidir. Erken erişim amaçlı kullanımlar sigorta kapsamının dışındadır.

• Veri Yönetimi nasıl olmalıdır?

Pilot çalışmada, amaç etkinlik veya güvenilirlikten çok sonuca odaklıdır. Ayrıca çalışmanın yapılabilirliği önemlidir. Bu nedenle çalışmada amaç iyi tanımlanmalıdır. Pilot çalışma çıktısı ölçülebilir bir sonuç ise uygun örneklerle istatistiksel metotlar kullanılabilir. Ancak pilot çalışmalardaki istatistik testler sonuç çıkarıcı değildir. Güç analizi ile çalışma grubu büyüklüğü belirlenmeli ve bu grupta anlamlılığa ya-

kin sonuç alınmaya çalışılmalıdır. Bu çalışmalardan istatistiksel anlamlılık (P değeri) çıkarılması doğru değildir ancak grupta bir istatistikçi bulunması tavsiye edilir.

Pilot çalışmalarda çoğu defa amaç istatistiksel sonuç değildir. Pilot çalışma sonucu ölçülebilir değilse yöntem, planlamalar, hükümler, beklentiler ve hata oranları ana çalışma için kılavuz bilgiler olarak kullanılabilir. Bu bilgiler arkadan gelecek ana çalışmanın planlamasında kullanılmalıdır. Ayrıca, bu bilgiler çalışmanın devam edip etmeyeceğine de karar vermede kullanılabilir.

- **Sponsor gerekir mi? SGK veya alternatif kaynaklar (Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP), TÜSEB, TÜBİTAK, Dernekler vb.)**

Pilot çalışmanın bütçesinin nereden karşılanacağı açıkça belirtilmelidir. Etik kurallar çerçevesinde destekleyici kurum ve kuruluşlar olabilir, ancak en az bir araştırmacının yürütücü olarak bulunması gerekir.

- **Pilot çalışmalar sadece araştırmacı temelli olmalı mı?**

Pilot çalışmalar araştırmacı temelli veya kurum temelli olabilir. Ancak pilot çalışma mutlaka bir akademik araştırmacı istek ve önderliğinde başlatılmalıdır.

- **Pilot çalışmalarda sadece konu olan ilaç mı sponsor edilmeli yoksa hastanın bütün masrafları sponsor ya da araştırmacı tarafından mı karşılanmalı?**

Pilot çalışmalar da Faz çalışmaları mevzuatına uygun olarak düzenlenmeli ve ister araştırmacı ister sponsor olsun hasta bir bütün olarak ele alınmalıdır.

- **Pilot çalışma ilaç endüstrisi veya ilgili kuruluşlar tarafından yapılabilir mi ya da yaptırılabilir mi?**

Bir sponsor bulunabilir ancak bir pilot çalışma araştırmacı liderliğinde yapılmalıdır.

9-Pilot Çalışmalarda Türkiye İçin Öneriler Nelerdir?

Pilot çalışmaların önünü açmak, yapılabilirliğini artırmak için takip eden Faz çalışmalarının özellikle varsa kontrol grubunun tedavi, sigorta gibi harcamalarının düzenlenmesi gereklidir. Pilot çalışmaların nasıl yapılacağı, yürütüleceği ile ilgili mevzuatın oluşturulması uygun olacaktır. Pilot çalışmalar için etik onay alınmalıdır, hastalar sigorta edilmeli ve Sağlık Bakanlığı ilaç araştırmaları ile ilişkilendirilmelidir. Ayrıca pilot çalışmalar her zaman FAZ III çalışmalara öncülük eden çalışmalar değildir FAZ II, FAZ II randomize ve FAZ III çalışmaların önünü açabilirler.

Referanslar:

1. Farrell B, Kenyon S, Shakur H. Managing clinical trials. *Trials*. 2010;11:78.
2. Greenberg G. Logistics and management of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14:25-30.
3. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Ensuring integrity in industry-sponsored research: Primum non nocere, revisited. *JAMA*. 2010;303(12):1196-8.
4. Woodin KE. The CRC's guide to coordinating clinical research. 2nd ed. Boston: CenterWatch; 2011. p. 611.
5. FEMA. Handbook for EMS medical directors. Washington DC: United States
6. Fire Administration FA-197; 2012. p. 92.
7. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. 3rd ed. New York: Springer, 1998.



Faz I Çalışmaları ve Biyoyararlanım / Biyoeşdeğerlik Masası

1-Faz I Klinik Araştırma Nedir?

Araştırma ürününün farmakokinetik özelliklerinin, toksisitesinin ve vücut fonksiyonlarına etkisinin tespit edilebilmesi için araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş yeterli sayıda sağlıklı gönüllüye veya sağlıklı gönüllülerde çalışılmasına imkân olmayan durumlarda hasta gönüllülere uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemidir. İlaç ya da tedavinin güvenilirliği, güvenli doz aralığı ve yan etkilerini araştırmayı amaçlar.

Özellikleri:

- İlaç insana ilk kez uygulanmaktadır.
- Genellikle, sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalardır ancak araştırma ürününün niteliğine göre (onkoloji vb) hasta gönüllüler üzerinde de yapılabilmektedir.
- 9-18 ay gibi süren kısa süreli çalışmalardır.
- Örneklem büyüklüğü < 100 gönüllüdür.

- Preklinik veriler çok iyi değerlendirilmelidir.

Faz 1 klinik araştırmada amaç; insanın ilaca karşı dayancını saptamak, doz sınırını belirlemek, ilacın farmakokinetik özelliklerini saptamak, etki süresi ve doz aralığını belirlemek, ilacın istenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmaktır. Son noktalar:

- Güvenlilik/Tolerans
- Farmakokinetik
- Biyoyararlanım
- Konsantrasyon-etkidir.

Faz I klinik araştırmalarında diğer klinik araştırma fazlarından farklı olarak yürürlükteki mevzuat gereği;

- Ekte tıp doktoru farmakolog bulundurma zorunluluğu vardır.

- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından onaylı yerlerde gerçekleştirilir.
- Sigortalama zorunludur.

Faz I/II/III-IV araştırma sonuçları TİTCK'nın onayladığı, acil müdahale yapılabilmesine elverişli imkânlarla ve her biri için ayrı belirlenmiş standartlara sahip, Bakanlık veya üniversitelere bağlı olan sağlık kurum ve kuruluşları ve araştırma-geliştirme merkezlerinde yapılır.

Dünyada şu an aktif Faz I araştırma sayısına istenildiği zaman kolayca ulaşılabilmektedir (Clinicaltrials.gov).

Dünyada Faz I klinik araştırmaların %88'i üç bölgede yapılmaktadır. İlk sırayı %49 ile Amerika ülkeleri alırken, bunu %23 ile Avrupa ülkeleri, %16 ile Asya ülkeleri takip etmektedir(Clinicaltrials.gov, eet:21.02.2017).

2-Kuzey Amerika'daki Kurallar

ABD dünyada en çok Faz I klinik araştırma yapan ülke olup; çoğu Kuzey Amerika'da yapılmaktadır. Dünyada ikinci sırayı ise Avrupa almaktadır.

Yine ABD'de Kaliforniya, New York, Teksas ve Florida Faz I klinik araştırmalarının daha yoğun yapıldığı eyaletlerdir. Kanada'da Faz I çalışmalar ülke genelinde dengeli dağılmaktadır. "Clinicaltrials.gov" adresinden Faz I çalışmaların hastalıklara göre dağılımlarını ayrı ayrı gözlemek mümkündür. Örneğin Faz I alanında meme kanseri ve meme hastalıkları konusunda çalışmalar diğer fazlarda olduğu gibi yoğundur. ABD'de meme kanseri konulu 2.106, meme hastalıkları konulu 1.720, erkek meme kanseri konulu 168 çalışma yer almaktadır. Yine obezite konulu çalışmalara bakarsak, Faz I alanında 1.225 obezite çalışmasına rastlanmıştır. Dünya haritasında Faz I çalışmaların dağılımını ABD ve Kuzey Amerika açısından karşılaştırdığımızda en çok çalışma dünyada bu bölgede yapılmaktadır.

Faz I klinik araştırmalar, web üzerinden hastaların ulaşabileceği şekilde ayrıntılı yer almakta, Faz I çalışmaların bulunduğu aşamaya ilişkin bilgilere ulaşılabilir. Faz I çalışmalar, "erken evre klinik araştırma", "Faz I protokol", "birinci faz araştırmalar" gibi benzer değişik isimler içerebilir. Kuzey

Amerika'da Faz I alanında kanser konusunda çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar "kansere alt tanı" isminin özgün adıyla yer almaktadır. Örneğin akut miyeloid lösemi başlığı altında 1.186 Faz I çalışmaya ulaşılabilmektedir. Lösemilerin tüm alt tipleri bir araya getirildiğinde Faz I araştırmaların yoğun yer tuttuğu gözlenmiştir. Nadir hastalıklar konusunda da Faz I alanında dünyada en çok çalışma, ABD'de yapılmaktadır.

Kuzey Amerika'daki çalışmalara çocukluk yaş grubu açısından bakarsak, sayı tüm dünyaya göre fazla olmakla birlikte erişkin popülasyona göre azdır. Davranış çalışmaları da ilaç çalışmaları yanında vardır.

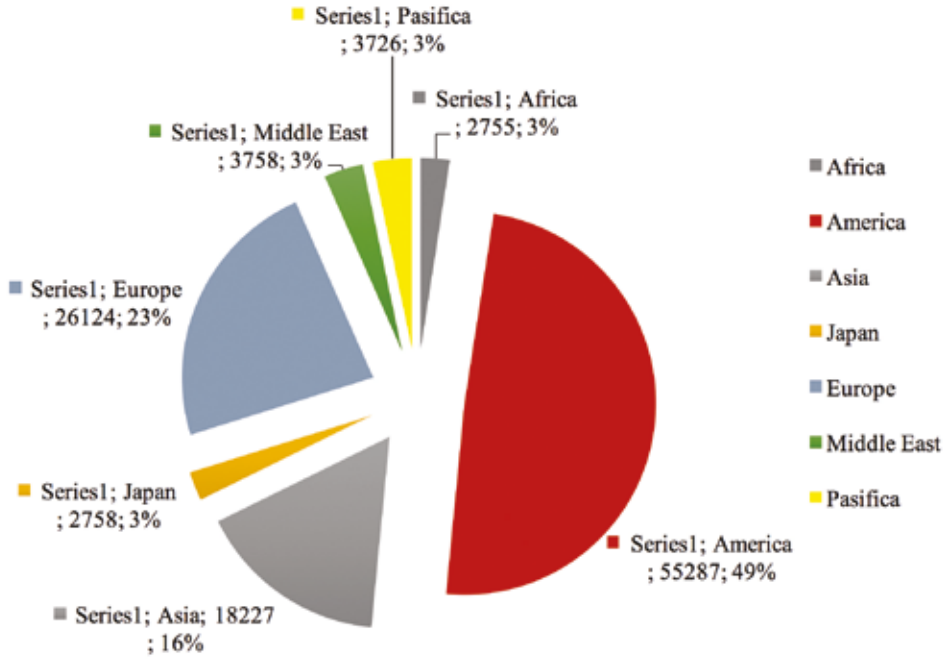
Mevzuat:

İyi Üretim Uygulamaları kurallarına göre üretilmiş, in vitro ve in vivo deney hayvanları aşamasını geçmiş araştırma ürünleri için Faz I çalışma başvurusu için tanımlı kılavuzlar vardır.

Uygulamada:

- Başvuru için Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun olarak çalışılacağı'nın beyan edilmesi gerekmektedir.
- Gönüllülerin sigortalanma zorunluluğu vardır.
- Faz I klinik araştırmacının bileşenleri içinde sponsor, araştırmacılar, uygun ekip oluşturma, Etik komite, veri güvenliği, monitorizasyon tanımlanmıştır.
- Klinik araştırmacının amaçlarının (yeni bir ilaç ya da yeni bir tedaviye ilk kez olarak az sayıda insanda test etme, ilaç ya da tedavinin güvenilirliği, güvenli doz aralığı ve yan etkilerini araştırma) açık olması gerekmektedir.
- Araştırma tasarımının iyi tanımlanması gerekmektedir.
- Yan etki bildirim düzeninin iyi planlanması gerekmektedir.
- Yeni ilaç grubunun gerekliliği iyi tanımlanmalıdır ve primer ve sekonder sonlanım noktalarının belirlenmesi istenmektedir.

Faz I Klinik Araştırmaların Dağılımı, Dünya 2017



3-Avrupa'daki Kurallar

Faz I klinik araştırmaların %23'ü Avrupa ülkelerinde yapılmaktadır. Faz I çalışmaların planlanması usul ve esasları ile ilgili kurallar kaynakçada verilmiştir²⁻⁵.

Mevcut kılavuz ilaç geliştirmenin preklinik yönlerine ve hayvan verilerinin kullanılmasına odaklanmakta, artan tek dozla tasarlanmış Faz 1 çalışmalarını yansıtmaktadır. Bu kılavuzdan sonra geçen zaman sürecinde preklinik verilerle farmakokinetik (PK), farmakodinamik (PD) ve insan güvenliliği verilerinin entegrasyonu da geliştirilmiştir. Sonuç olarak uygulamada çoğu Faz 1 çalışma tekli ve çoklu artan dozları, besin etkileşimlerini, farklı yaş gruplarını kombine eden tasarımları içermektedir. Bu nedenle ulusal otoritelere çoklu çalışmalarda tek bir dosyayla sunulmaktadır.

Sorunların Çözüm Önerileri:

- Kılavuzun tek çalışmaya da entegre protokol tasarımını içerecek şekilde genişletilmesi,
- Preklinik farmakoloji verisinin (farmakokinetik

ve farmakodinamik) toksikoloji verileriyle daha iyi entegre edilmesi, preklinik verinin insane uyarlanması, minimum beklenen etki seviyesi değerinin tüm biyolojik etkileri içine alacak şekilde genişletilmesi, tahmini terapötik dozun, maksimum insane dozunun, doz aralıkları, doz artışını belirlemedeki rolünün artırılması, klinik araştırmanın durdurulması kriterinin belirlenmesine yardımcı olması,

- Klinik araştırma ile ilgili bölümün entegre klinik araştırma tasarımları ve çalışma sonlanım noktalarına çözüm bulacak şekilde yapılandırılması, gönüllü seçimlerinin, gönüllülerin güvenlik izlemlerinin daha ayrıntılı olması,
- Kılavuzun yalnız biyoteknolojik ürünleri değil, tüm molekülleri kapsaması,
- Riske dayalı yaklaşım içermesi gereklidir^{4,5}.

4-Türkiyedeki Kurallar

Tüm klinik çalışma fazlarında olduğu şekilde dünyadaki Faz 1 çalışmaları ağırlıklı olarak ABD, Avrupa

ve Asya ülkelerinde yürütülmekte olup; ülkemizde yalnızca 11 tane Faz 1 çalışma olduğu görülmektedir (çoğunluğu akademik çalışmalardır).

Faz 1 klinik araştırmaları ve BY-BE çalışmaları İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırmalar konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip uygun bir ekip ve uzmanlığını veya doktorasını yapmış tıp doktoru bir farmakolog tarafından, TİTCK tarafından uygun bulunan onaylı merkezlerde yapılmaktadır.

Faz 1 çalışmaların yürütülebilmesi ülkemizde tüm diğer faz çalışmalarında olduğu gibi etik kurul kararı ve Bakanlık iznine bağlıdır. Bu durum mevcut çalışmaların onay süreçleri açısından herhangi bir engel teşkil etmemektedir.

Mevzuat:

- İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
- İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
- Farmasötik Ürünlerin BY ve BE Kılavuzu
- Faz 1 Birimleri İle İlgili İKU Denetimlerinin Yürütülmesine İlişkin Kılavuz

Faz 1 çalışmalara spesifik olarak sadece “Faz 1 Birimleri İle İlgili İyi Klinik Uygulamaları Denetimlerinin Yürütülmesine İlişkin Kılavuz” bulunmaktadır. Bu kılavuzdaki ana ilkeler aşağıda belirtilmiştir:

4.1. Giriş

Faz 1 araştırmalarına ve özellikle, insanda ilk defa yapılan araştırmalara ait iyi klinik uygulamaları denetimlerinin yürütülmesine yönelik hazırlanan bu kılavuz, bu tür araştırmalara katılan gönüllülerin karşılaşacağı potansiyel riskleri yönetmek ve en aza indirmek amacıyla düzenlenmiş olup Faz 1 biriminin denetimi sırasında dikkate alınmalıdır.

Gereğine uygun olarak eğitim alan ve deneyim sahibi personel, Faz 1 birimlerindeki gönüllülerin güvenliliği bakımından kilit role sahiptir; yeterlilikler belgelenmelidir ve düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Birimler uygun acil durum donanımına sahip olmalıdır ve acil tıbbi durumların idaresine ilişkin yöntemler yerinde olmalıdır. Bu yöntemler düzenli olarak kontrol edilmeli ve tüm personel, sorumluluklarını yerine getirmeleri konusunda eğitim almalıdır.

4.2. Protokol ve Yöntemle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.2.1. Doz arttırma kararı alınırken hangi verilerin kullanıldığı ve kohortun tamamından az olması halinde yeterli olup olmayacağı,

4.2.2. Doz arttırma verilerinin ve geçici güvenlilik raporlarının kalite kontrolü,

4.2.3. Doz arttırma ve tedaviyi durdurma kriterlerinin netliği,

4.2.4. Doz arttırma kararlarının belgelenmesi,

4.2.5. Sorumlu araştırmacının araştırma ürününün farmakolojisine ilişkin bilgisi,

4.2.6. Risk değerlendirmesi ve acil durum planı; yani acil durum tedavileri uzman tıbbi ekip tarafından belirtilmelidir.

4.3. Etik Kurul Onayı ve Bakanlık İzni İle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.3.1. Etik Kurulun ilgili mevzuata göre oluşturulup oluşturulmadığı,

4.3.2. Etik Kurulun karar vermedeki bağımsızlığı,

4.3.3. Etik Kurulun incelediği belgelerin neler olduğu,

4.3.4. Reklam gibi bilgilendirmeler kullanıldıysa, onaylı ve izinli olup olmadığı,

4.3.5. Klinik araştırmalara ait Etik Kurul onayları ve Bakanlık iznin belgelenmesi, onay ve izin alma sürecinde ilgili mevzuata uyum,

4.3.6. Etik Kurul onaylarına yönelik başvuru süreci,

4.3.7. Etik Kurul'un İKU' lar ile ilgili mevzuata ve Standart Çalışma Yöntemlerine uygun çalışıp çalışmadığı,

4.3.8. Etik Kurul üyelerinin listesi,

4.3.9. Etik Kurula ve Bakanlığa yapılan yıllık bildirimler.

4.4. Kalite Güvence Ve Standart Çalışma Yöntemleri(SÇY) İle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.4.1. Araştırma sürecinin her yönü ile ilgili yazılı yöntemler, SÇY ve ilgili mevzuata uyumu,

4.4.2. Kalite Güvence grubunun bağımsızlığı ve organizasyonu,

4.4.3. SÇY'ler, İKU ve ayrıca belirli protokoller ile ilgili eğitimler ve kayıtları,

4.4.4. Varsa, tedarikçiler ile ilgili yoklama raporları.

4.5. Araştırmacı Ana Dosyası İle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.5.1. Kaynak belgelerin belirlenmesi ve kullanılması,

4.5.2. Tıbbi kayıtların saklanması,

4.5.3. Uzun vadeli arşiv düzenlemeleri,

4.5.4. Toplantıların belgelenmesi,

4.5.5. Yetkilendirme kayıtlarının yürürlükte olması ve imzalanması,

4.5.6. Doğrudan Elektronik Veri Toplama yöntemlerinin kullanımı.

4.6. Personel İle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.6.1. Doz verilen günlerdeki klinik yürütme ve tıbbi gözetim sırasında minimum düzeyde personel oluşturulmasına yönelik SÇY,

4.6.2. Araştırmacının destekleyici ile ilişkisi,

4.6.3. Uygun personel kaynakları,

4.6.4. Temel yaşam desteği ve ileri yaşam desteği ile ilgili eğitim,

4.6.5. Araştırmacıların niteliği,

4.6.6. Merkezde görev alan personelin niteliği,

4.6.7. Merkezde görev alan personelin yönetimi.

4.7. Tesisler İle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.7.1. Acil Durum Prosedürleri ve Donanım

4.7.1.1. Acil durum ilaçlarının ve donanımın korunması ve uygunluğu,

4.7.1.2. Gönüllülere verilen acil durum irtibat telefonları,

4.7.1.3. Acil bir durumda uygulanacak yöntemler,

4.7.1.4. İkaz durumları,

4.7.1.5. Herhangi bir hizmetin sağlanmasına yönelik hastane ile yapılan anlaşma,

4.7.1.6. Yangın tahliye yöntemleri.

4.7.2. Genel Tesisler

4.7.2.1. İzinsiz veya sınırlı giriş hususunda tesisin güvenliği,

4.7.2.2. Yedek güç kaynağı,

4.7.2.3. Örneklerin saklanması,

4.7.2.4. Buzdolaplarının ve dondurucuların izlenmesi,

4.7.2.5. Cihazların/donanımın kalibrasyonu, servisi ve bakımı,

4.7.2.6. Arşivleme, laboratuvar ve eczacılık ile ilgili hizmetler.

4.7.3. Gönüllü Bakımı

4.7.3.1. İlaç bağımlılığı ile ilgili teste yönelik yöntemler,

4.7.3.2. Gönüllülerin protokole uygunluklarını sağlamak üzere yerinde yapılan ölçümler,

4.7.3.3. Gönüllülerin izlenmesi,

4.7.3.4. Yemek için ayrılan alan,

4.7.3.5. Yemeklerin dokümantasyonu,

4.7.3.6. Uzun süreli konaklamalara/gecelik konaklama için kullanılan alan,

4.7.3.7. Konaklama sırasında gönüllülerin tanımlanması,

4.7.3.8. Tıbbi geçmişin belgelenmesi.

4.8. Örnek Alma İle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.8.1. Sevkiyat öncesindeki birimden laboratuvara kadar örnek işlemlerinin belgelenmesi,

4.8.2. Tesislere, örnek kapasiteleri ile başa çıkacak donanımın ve kaynağın sağlanması,

4.8.3. İdrar örneklerinin toplanmasına yönelik yöntemler,

4.8.4. Örnek yönetimine yönelik yöntemler; örneğin, toplama, işleme, gecikmiş ve atlanmış ör-

neklerin değerlendirilmesi, temsili parça alma, etiketleme, izleme, saklama ve sevkiyat,

4.8.5. Saatler – kolayca görülebilir ve senkronize edilmiş olmalı.

4.9. Araştırma Ürünü İle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.9.1. Yetkilendirme ve /veya ilgili mevzuat gereğince düzenlenmiş izin belgeleri,

4.9.2. Uygulanabilirse, körleştirme,

4.9.3. Ambalajlama ve etiketleme,

4.9.4. Araştırma ürünü uygulaması,

4.9.5. Uygulanabilirse, randomizasyon listesi ile uygunluk,

4.9.6. Araştırma ürünü sorumluluğu.

4.10. Gönüllü Dâhil Etme ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Onamı Alma İle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.10.1. Dâhil etme kriterleri/yöntemleri,

4.10.2. Gönüllü veri tabanı,

4.10.3. Gönüllülerin tıbbi geçmişlerinin toplanması ve doğrulanması,

4.10.4. Gerekliyse, gönüllünün aile hekimi ve/veya özel hekimi ile irtibata geçilmesi,

4.10.5. Gönüllü olmaya aşırı isteği önlemeye yönelik yöntemler,

4.10.6. Rutin tarama yöntemi,

4.10.7. Gönüllü kayıtları,

4.10.8. Gönüllülerin belirlenmesini onaylamak üzere gerçekleştirilen yöntemler,

4.10.9. Ödeme yöntemleri,

4.10.10. Bilgilendirilmiş gönüllü onam alma yöntemleri,

4.10.11. Gönüllü alımı yapan personelin eğitimi,

4.10.12. Merkezden personel alımı.

4.11. Sözleşmeler İle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.11.1. Klinik araştırma başlamadan önce yapılacak sözleşmeler,

4.11.2. Diğer bölümler/organizasyonlar ile yapılan işbirliğinin yönetimi ve dokümantasyonu.

4.12. Sigorta ve Tazminat İle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.12.1. Sigorta ve tazminat ile ilgili geçerli hükümler,

4.12.2. Araştırmacının tazminatı,

4.12.3. Uygulanabilir olduğunda, araştırma hemşirelerine, yardımcı personele yönelik mesleki tazminat sigortası.

4.13. Gizlilik İle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.13.1. Merkez personeline, danışmanlara vb. yönelik gizlilik anlaşmaları,

4.13.2. Gönüllü kimlik bilgilerinin üniteden çıkarılmamasını sağlamaya yönelik yöntem

(örneğin; numune etiketlerinde, yan etki bildirim formlarında gibi).

4.14. Yan Etkilerle İlgili Hususlar

Denetim sırasında asgari olarak aşağıda belirtilen hususların incelenmesi gerekmektedir:

4.14.1. Yan etkilerin kaydedilmesi,

4.14.2. Takip ve danışmanlık,

4.14.3. Etik Kurul ve/veya Bakanlığa ilgili mevzuata uygun olarak güvenilirlik bildirimlerinin yapılması,

4.14.4. Araştırmacılara güvenilirlik ile ilgili tüm bilgilerin verilmesi.

Ayrıca Sağlık Bakanlığı tarafından izin verilecek merkezleri açacak birimler için gerekli olan başvuru formları bulunmaktadır.

5-Faz 1 Çalışma Merkezleri Yeterli Midir?

Ülkemizdeki merkez sayısı istatistiksel veriler incelendiğinde; keşfedilen molekül sayıları, uluslararası çalışmaların sayısı dikkate alındığında yeterlidir. Ülkemizde faaliyet gösteren merkezler:

Onaylı Biyoyararlanım / Biyodeşerlik Merkezleri

- Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma-Uygulama Merkezi (ARGE-FAR) (Klinik ve Biyoanalitik) İZMİR
- Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi (Klinik) KAYSERİ
- FARMAGEN İyi Klinik Uygulamaları Merkezi (Klinik) GAZİANTEP Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Bölgesi (Teknopark)
- NOVAGENİX Biyoanalitik İlaç AR-GE Merkezi (Biyoanalitik) ANKARA
- İLAM İstanbul Üniversitesi İlaç Araştırma ve Uygulama Merkezi İSTANBUL

YIL	TOPLAM SAYI	FAZ 1 SAYISI	BY/BE SAYISI
1997	118	0	2
1998	113	0	0
1999	123	0	0
2000	126	0	4
2001	174	0	16
2002	199	2	13
2003	213	0	33
2004	315	0	80
2005	375	0	143
2006	431	0	109
2007	472	0	92
2008	449	3	96
2009	452	5	81
2010	454	4	97
2011	284	4	109
2012	391	0	105
2013	461	3	136
2014	416	5	94
2015	476	4	92
		30	1302

Onaylı Faz 1 Merkezleri

- Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma-Uygulama Merkezi (ARGE-FAR), İZMİR
- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Kliniği, İZMİR
- Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi, KAYSERİ
- İstanbul Mehmet Akif Ersoy Kalp Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi (İMAEH) Faz I Klinik Araştırmalar Merkezi, İSTANBUL

01.01.1997-31.12.2015 tarihleri arasındaki akademik ve endüstri destekli klinik ilaç araştırmalarına ait toplam ve Faz 1 ve BY/BE çalışmalarına ait sayısal veriler:

Yukarıda da görüleceği üzere ülkemizde Faz 1 çalışma sayısı toplam çalışma sayısı göz önüne alındığında çok fazla değildir. Bu çalışmaların bazıları akademik gibi görünen çalışmalardır. Kaldı ki, bu çalışmalar oldukça riskli olup, çok sıkı denetim altında ve deneyimli bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Yeni merkezlerin açılması, özellik gösteren Faz I Çalışmaları için (onkoloji vb.) önerilir. Bunun dışında yer alan Faz I Klinik Araştırma Merkezlerinin sayısını arttırmak yerine denetimlerin daha sıkı yapılması ve ekibin deneyim kazanması için eğitimlerinin arttırılması ve desteklenmesi yeterli olacaktır. Aynı zamanda Preklinik hayvan deneyleri için akredite laboratuvarların açılması daha doğru olacaktır.

6-Faz 1 Çalışmaların Mercek Altına Alınması, Sorunlar Ve Öneriler

6.1. Altyapı Değerlendirmesi

- Faz 1 merkez nitelikleri çok iyi tanımlanmalıdır.
- Ülkemizdeki merkez sayısı istatistiksel veriler incelendiğinde yeterli bulunmuştur. Öncelikle denetimlerin daha sıkı yapılması ve ekibin deneyimli olması için eğitimlerin artırılması yeterli olacaktır. Faz 1 çalışma merkezi sayısını artırmak yerine Faz 1 öncesi hayvan deneyleri (özellikle primatlarda vb) yapılan deneyler için akredite laboratuvarların açılması daha doğru olacaktır. Ancak özellik gösteren Faz 1 çalışmaları için (onkoloji gibi) yeni merkezlerin açılması uygundur.
- Araştırma alt yapıları 6550 sayılı Kanun ve ilişkili 2015 yönetmelikleri ile alt yapıları yönetsel ve mali olarak üniversitelerden çıkartmayı öneren kanun incelenmelidir.
- Yeni açılacak merkezlerin planlanmasından hayata geçirilmesine kadar tüm süreçlerin TİTCK ile işbirliği içinde yürütülmesi uygun olacaktır.
- Merkezin özerkliğine kavuşturulması; yönetim, personel ödemeleri, uygulanan kesintilerin azaltılması; gerek üniversite gerek kamu hastaneleri yönetimlerinin en az müdahale edici bir yapıya ulaşmasının sağlanması gerekmektedir.

6.2. İnsan Kaynakları (İK) Yönetimi

- Hastalarda yapılacak Faz 1 çalışmalarında sorumlu araştırmacının ilgili uzmanlık alanından olması uygun olacaktır ve yardımcı araştırmacı olarak tıbbi farmakolog bulunması, bu nedenle yönetmelikte ilgili değişikliğin yapılması önerilir. Örneğin onkoloji ve hematoloji alanını içeren Faz 1 araştırma merkezleri gibi.
- Denetimlerdeki uygulamalara göre Faz 1 ve BY-BE çalışmalarında eczacı bulundurulması zorunluluğu hatırlanmalıdır.
- Yönetimlerin desteğinin sürekliliğinin sağlanması, araştırmacılara ve yardımcı personele stabil

sürekli kadro sağlanması ve personel değişiminin önlenmesi uygun olacaktır.

6.3. Veri Tabanı Yönetimi

- Faz 1 çalışmalarının çalışma veri tabanları ve veri yöneticilerinin nitelikleri için herhangi bir tanımlı prosedür mevzuat ve kılavuzlarda yer almamaktadır.
- Sağlık Bakanlığı web sayfası güncellenmeli, onaylı merkezler, ilgili kılavuzlar, başvuru formları (özellikle denetim için) ile ilgili bilgilere erişim sağlanmalıdır.

6.4. Ödemeler

- Klinik araştırmada yer alan tüm personelin ücretlendirilmesine ait Kamu Hastanelerine yönelik mevzuatın (Döner Sermaye İşletmesi Kapsamında Destekleyici Talebi ile Yürütülecek Çalışmalar ile İlgili Usul ve Esaslar Hakkında Yönerge) üniversitelerde çalışan personel için de oluşturulması gereklidir.
- Araştırmacı ödemelerinde mevcut uygulamada aslında birimler arasında farklı ödemeler olduğu dikkate alınırsa yalnızca Faz 1 değil, bütün çalışmalar için standart bir uygulama yapılması uygundur.
- Döner sermaye sistemi ve Faz 1 merkezlerinin finansman sistemleri uyumlu hale getirilmelidir.
- Faz 1 çalışmalarda yer alan tüm personelin bu çalışma gelirlerinden yararlanacağı şekilde düzenlenmesi önerilir.
- Faz 1 çalışmalarda araştırmacı ve prosedür ücretleri yanında farmakolog, anestezi uzmanı, kardiyolog, araştırma hemşiresi, araştırma sekreteri vb. ücretleri de çalışma kontratlarında yer almalıdır.
- 6676 sayılı "Araştırma ve Geliştirme Faaliyetlerinin Desteklenmesi hakkında Kanun ile Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun" (26.02.2016) çerçevesinde klinik araştırmaların da AR-GE kapsamında değerlendirilmesi uygun olacaktır.

- Kesinti oranlarının araştırmacı ve personele cazip hale getirilmesi için teknopark ya da klinik araştırmaların Ar-GE faaliyeti olarak kabulünün sağlanmasıyla daha olumlu noktalara getirilmesi bir ihtiyaç olarak değerlendirilmektedir.
- İşletme modelleri kurulması (yurt dışı bağlantıların yapılması ve çok uluslu çalışmaların Türkiye'ye çekilmesi, iş geliştirme uzmanı istihdam edilmesi vb), tematik teknoparkların oluşturulması ve merkezlerin bu teknoparklar içerisinde sağlık teknopark şirketleri haline dönüştürülmesinin sağlanması, ülkemizde nitelikli merkezlerin artırılması isteniyorsa özel girişimlere izin verilmesi önerilir.
- Klinik araştırmaların ödemesinde mevzuatların öngördüğü st sınırın çok daha altında ödeme yapıldığı görülmektedir. Örneğin Teknopark uygulamalarında %18 KDV indirimi sonrası %80 civarında ödeme, döner sermaye işletmesinden ise %30-40 civarında ödeme gibi. Bu demelerde mevzuatların önerdiği oranların net olarak tanımlanması ve tercihen standart tek uygulamaya geçilmesi önerilir.
- Faz I çalışmalarda gönüllülere ödenecek ücretin asgari ve azami sınırlarının, ödeme koşulları vb. detaylarının belirlenmesi ve mevzuatlarla desteklenmesi önerilir.

6.5.Sponsor

- Ülkemize gelen sponsorlu çalışmalar doz belirleme ve genişletme çalışmalarını kapsamaktadır. Dünyayla paralel olarak Faz 1 klinik araştırmalarında araştırmacı tarafından başlatılan çalışmalar haricinde sponsor destekli çalışmaların ülkemizde yürütülmesinin artırılması için gerekli düzenlemelerin yapılması gereklidir.
- Ülkemizin bu konuda alması gereken payı ve destekleyiciler tarafından geliştirilmekte olan yeni tedavi seçeneklerinin artırılarak hastalara ulaştırılması için Faz I araştırmalar desteklenmelidir.

6.6.Sigorta

- Sağlıklı ve hasta gönüllülerin sigortaları, tüm klinik araştırmalarda olduğu gibi bakanlığın mevzuatı uyarınca düzenlenmektedir. Sigorta başvuru süreçlerinde Etik Kurul ve TİTCK değerlendirmesine sunulurak uygunluk onayı alınmaktadır.

6.7.Mevzuat

- Aşağıdaki kılavuzlar güncellenmelidir.
- Faz 1 Birimleri İle İlgili İyi Klinik Uygulamaları Denetimlerinin Yürütülmesine İlişkin Kılavuz, Ağustos 2011
- Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik çalışmalarına yönelik kılavuzlar
- Sağlık Bakanlığı tarafından izin verilecek merkezleri açacak birimler için gerekli olan başvuru formları
- Öncelikli olarak Kuzey Amerika ve Avrupa'daki uygulamalara göre Faz 1 alışmalarda Türkiye'de hastalarda yapılacak çalışmalarda ilgili alanın (zellikle hematoloji ve onkoloji çalışmalarında) uzman hekimlerin ve sağlıklı gönüllülerde farmakolog hekimlerin sorumlu araştırmacılığı altında çalışmaların yürütülmesi yönünde mevzuatın ve birim Standart Olgu Prosedürlerinin (SOP) güncellenmesi gerekmektedir.
- Hastalarda yapılacak Faz 1 çalışmalarında sorumlu araştırmacının ilgili uzmanlık alanından olması ve yardımcı araştırmacı olarak tıbbi farmakolog bulunması uygun olacaktır, bu nedenle yönetmelikte ilgili değişikliğin yapılması önerilir. Alana yönelik (rneğin onkoloji-hematoloji alanı) Faz 1 merkezleri tanımlanabilir. Yönetmelik değişikliği önerilecekse uygun format aşağıdaki şekildedir:
- Faz 1 alışmalar için ayrı bir kılavuz olması ve bu kılavuzda Faz 1 çalışmasında görevli tüm personelin yetki ve sorumluluklarının belirlenmesi ve minimum gerekliliklerinin tanımlanması gerekir.

Halen Var Olan Uygulama	Önerilen Uygulama
Madde 13-3(a) Faz 1 klinik araştırmaları ve BY-BE alışmaları iyi klinik uygulamaları konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip uygun bir ekip ve uzmanlığını veya doktorasını yapmış tıp doktoru bir farmakolog tarafından yürütülür.	Madde 13-3(a) Faz 1 klinik araştırmaları ve BY-BE alışmaları iyi klinik uygulamaları konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip uygun bir ekip ve uzmanlığını veya doktorasını yapmış tıp doktoru bir farmakolog tarafından yürütülür. Faz 1 alışma, hastalarda gerçekleştirilecek ilgili uzmanlık alanından tıp doktoru tarafından yürütülür, yardımcı araştırmacı olarak tıbbi farmakolog bulundurulur.

- Kılavuzun tek çalışma ya da entegre protokol tasarımıni içerecek Şekilde genişletilmesi,
- Preklinik farmakoloji verisinin (farmakokinetik ve farmakodinamik) toksikoloji verileriyle daha iyi entegre edilmesi, preklinik verinin insana uyarlanması, minimum beklenen biyolojik etki seviyesi değerinin tüm biyolojik etkileri içine alacak Şekilde genişletilmesi, tahmini terapötik dozun, maksimum insan dozunun, doz aralıkları, doz artışını belirlemedeki rolünün artırılması, klinik araştırmanın durdurulması kriterinin belirlenmesine yardımcı olması,
- Klinik araştırma ile ilgili bölümün entegre klinik araştırma tasarımları ve çalışma sonlanım noktalarına çözüm bulacak Şekilde yapılandırılması, gönüllü seçimlerinin, gönüllülerin güvenlik izlemlerinin daha ayrıntılı olması,
- Kılavuzun yalnız biyoteknolojik ürünleri değil, tüm moleküllerini kapsamaması,
- Riske dayalı yaklaşım içermesi,

6.8. Denetimler

- Türkiye dışında gerçekleştirilen BY-BE çalışmalarının kalite ve doğruluğunun dikkatli bir Şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.
- Desteklenen klinik araştırmaların denetim ve takibinin, özellikle de sonuç raporu ve faturalandırılmasının, destek verilen projeye ve taahhütlere uygunluğunun sürekli ve düzenli olarak denetlenmesi gereklidir.
- Jenerik rn ruhsatlandırma aşamasında Türkiye'de yapılan çalışmalara öncelik verilmesinin sağlanması önemlidir. Biyoeşdeğerlik alışmaları yurt dışında yaptırılan ve Sağlık Bakanlığından ruhsat alan jenerik ürünlerin biyoeşdeğerliliğinin randomize olarak kontrolünün yapılmasının sağlanması gereklidir.
- TÜBİTAK, TÜSEB veya diğer fonlardan klinik araştırmalar için verilen desteklerin amacına ve taahhüt edilen duruma uygun kullanımının sağlanması önemlidir. Başvuru için de araştırmacıları yönlendirebilen destek kuruluşlarının (Teknoloji Transfer Ofisleri vb) yaygınlaştırılması gereklidir.

6.9. Eğitim

Etik Kurul yelerinin Faz 1 klinik araştırmaları değerlendirme konusunda eğitim alması ve İKU eğitimlerinin bir günlük (kısa süreli) teorik ders formatından çıkarılması, olgu bazında deneyim edinmeyi sağlayacak Şekilde genelde beş (5) günlük ve kapsamlı yeniden düzenlenmesi gerekmektedir.

Referanslar:

1. Guidance for Industry CGMP for Phase 1 Investigational Drugs U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
2. Guideline On Strategies To Identify And Mitigate Risks For First-In- Human Clinical Trials With Investigational Medicinal Products, 2007.
3. Concept paper on therevision of the "Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products" (EMA/CHMP/SWP/28367/07). 21 Temmuz 2016.
4. Guidelines for phase 1 Clinical Trials, ABPI (Association of the British Pharmaceutical Industry , 2012, UK)
5. Medicines and Health care Products Regulatory Authority (MHRA) MHRA Phase I Accreditation Scheme Requirements, 2015, UK



Faz II Çalışmaları Masası

1-Faz-II Çalışma Nedir?

Araştırma ürününün, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş yeterli sayıda gönüllü hastaya, güvenli terapötik doz sınırlarının ve etkinliğinin araştırılması amacıyla uygulanması suretiyle denendiği klinik araştırma dönemidir. İlacın etkili doz sınırları, klinik etkinliği, biyolojik aktivitesi, yararı ve güvenilirliği hasta sıklığına göre değişmekle birlikte 10'larla 100'ler arasındaki homojen gönüllü hasta grubunda araştırılır. Bu aşamada uygun doz ve doz aralıkları hesaplanır. Bunun yanı sıra terapötik endikasyondaki etkinliğin saptanması, etkili optimal doz, yan etki profili ve güvenlilik Faz II çalışmalarının diğer amaçları arasındadır. Faz II çalışmalarının süresi 1-3 yıl arasında değişebilir, ortalama 2 yıl sürer. Bu çalışmalar, çalışmanın niteliğine göre kontrollü, randomize veya çift kör olarak yapılabilir.

2-Faz II çalışmalarda Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da hangi kurallar geçerlidir?

Ülkemizdeki bütün çalışmalar Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar (IKU) Kılavuzu'na uygun olmak zorundadır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da da Faz II çalışmalar için belirlenen kurallar yukarıda yapılmış olan tanımlamadan farklı bir madde içermektedir.

3-Faz II randomize çalışma nedir? Usul ve esaslarının tanımı? TİTCK'nın klinik araştırmalarla ilgili mevcut mevzuatında yeri var mıdır?

Etkinlik kararının verilmesinde tarihsel çalışmalarla karşılaştırmaların yeterli olamayacağı durumlarda dönem ve koşulları daha doğru temsil edebilecek, kontrol gruplarının kullanıldığı Faz II randomize çalışmalar yapılabilir. Yeni görüntüleme veya tanı yöntemlerinin geliştiği, değişik biyobelirteçlerle daha iyi hedef hasta gruplarının belirlenebildiği, farklı ara sonlanım noktalarının klinik etkinliğinin temsili açıdan değerlendirilebildiği ya da benzer etkinlikte alternatif tedavi senaryolarının bulunduğu durumlar bu yeni koşullara örnek olarak sunulabilir. Bu çalışmalar, tedavi etkinliğinin araştırıldığı gerçek karşılaştırmalı (randomize) Faz III çalışmaların yerine geçemez. Ancak istisnai durumlar söz konusu olabilir.

Bu durum TİTCK'nın klinik araştırmalar mevzuatında yer almamaktadır. Bu konunun önümüzdeki dönemlerde oluşturulabilecek yeni mevzuatta yer almasının uygun olacağı düşünülmüştür.

4-Faz II randomize çalışmanın Faz III randomize çalışmalardan farkı nedir?

Faz III randomize çalışmalar; yeni araştırma ürününün en etkin ve güvenilir şeklinin belirlenmesini ve bunun varsa o endikasyonda ilgili dönemde geçerli en iyi tedavi yaklaşımı ile etkinlik yönünden karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesini hedefler.

Faz II randomize çalışmalarda ise amaç, tarihsel kontrolün yapılamadığı durumlarda dönemsel koşulları doğru temsil eden bir kolun çalışma yapısında yer alması ve farklı parametreler kullanılarak 'etkili olmak' tanımının geçerli bir şekilde yapılmasıdır.

5-Faz II çalışmalarda Sağlık Bakanlığının kuralları nelerdir?

Etik onay, sponsor temini, çalışma hastalarının sigortalanması ve veri yönetimi Sağlık Bakanlığının İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları hakkındaki 13.04.2013 tarihli yönetmeliğinde belirlenmiştir. Bu yönetmelikte 13.09.2015 tarihinde ek düzenlemeler yapılmıştır.

6-Türkiye'nin Faz II çalışma kurallarının uygulamasında Amerika ve Avrupa'dan farkları nelerdir?

Aşağıdaki durumlardan kaynaklanan nicel ve nitel eksikliklerimiz vardır. Bunların giderilmesi için önerilerimiz şunlardır:

- Erken faz klinik araştırmaların, Üniversite-Sanayi işbirliği kapsamında AR-GE faaliyetleri olarak kabul edilmemesi, projelendirmede sorunlara neden olmaktadır. Bu konunun AR-GE faaliyetleri kapsamında değerlendirilmesi,
- Mevcut durumda eksikliği duyulan, yeterli alt yapısı olan klinik araştırma ünitelerinin oluşturulması,
- Mevcut olan klinik araştırma ünitelerinde kadrolu çalışanların (klinik araştırma hemşiresi, saha görevlisi, veri giriş elemanı) bulunmamasından dolayı bu boşluklar için kadro ihdas edilmesi ve bu görevlerin meslek grubu olarak sınıflandırılması,
- Çalışmaya dâhil edilecek kişilerin kendilerini koçman olarak algılamasını giderecek yeterli bilinçlendirilmenin yapılması,

- Sorumlu araştırmacı ve diğer klinik araştırma destek personelinin klinik araştırma performansı ve motivasyonlarını arttıracak teşviklerin geliştirilmesi,
- Kurumlarla yapılması gereken sözleşme süreçlerinin kolaylaştırılması ve bütün tarafları bağlayacak uygulama birliğinin sağlanması,
- Çok merkezli çalışma kültürünün geliştirilmesi için çalışmaların her düzeyde yaygınlaştırılması gereklidir.

7-Türkiye'de Faz II çalışmaların değerlendirilmesi: Kuzey Amerika ve Avrupa'daki uygulamalar göz önüne alındığında Faz II çalışmalarda Türkiye için öneriler

Resmi Gazete Tarihi: 13.04.2013 Resmi Gazete Sayısı: 28617

İLAÇ VE BİYOLOJİK ÜRÜNLERİN KLİNİK ARAŞTIRMALARI HAKKINDA YÖNETMELİK (1)

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM Araştırmaların Yürütülmesi ile İlgili Esaslar Klinik araştırma dönemleri MADDE 10 – (1) Klinik araştırma dönemleri şunlardır:

b) Faz II veya II. Dönem: Araştırma ürününün terapötik doz sınırlarının, klinik etkililiğinin ve emniyetinin araştırılması amacıyla, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemidir.

- a. Türkiye'den 13.01.2017 tarihi itibarı ile ClinicalTrials.gov'da toplam 2.448 klinik araştırma bildirilmiş olup bunların 262'si (%10.7) Faz II çalışmadır. Dünyada ise toplam 49.787 (toplamın %21.2) Faz II çalışma mevcut olup Türkiye'deki araştırmacıların dâhil olduğu 262 Faz II çalışma, bunların sadece %0.5'ine tekabül etmektedir.
- b. Sadece bir etik kuruldan onay alınması yeterlidir.
- c. Veri yönetimi ve yöneticisi gereklidir. Etkinlik ve yan etkiler detaylı ve usulüne uygun kaydedilmelidir. Verilerin gizliliği esastır.
- d. Hasta ve kontrol grubu çalışmaya alındığı tarihten itibaren tüm masrafları sponsor tarafından karşılanmalıdır.
- e. Hastadan çalışma oluru alındığı tarihten itibaren sigortası sponsor tarafından yapılmalıdır.
- f. Akademisyenler / Bağımsız araştırmacılar ve Firmalar Faz II çalışma yapabilir ve/veya yaptırabilir. Ancak akademik grubun önünü açacak

düzenlemelere ihtiyaç vardır. Türkiye’de mevcut olan 262 Faz II çalışmadan 223’ü (%85) endüstri tarafından desteklenen çalışmalardan oluşmaktadır.

- g. Firmaların başlattığı çalışmalarda araştırmacıya da, araştırma personeline de ödeme yapılmalıdır.
- h. Araştırmacılara yapılan ödemelerden döner sermaye kesintisi olması doğru olmakla beraber, kurumlarda bu kesintinin faydalı olacak şekilde kullanımının planlanması gerekmektedir. Ancak düzenlemenin AR-GE örneğinde olduğu gibi makul boyutlarda olması gerekmektedir. Tercihen araştırmacıya verilen payın net olarak %60 olması sağlanmalıdır.

Mesai dışı çalışan öğretim üyelerinin ödemeleri Anayasa Mahkemesi kararı ile düzenlenmiştir. Klinik araştırmaların hedeflenen üst standartlarda yapılabilmesi için araştırmacıların üzerindeki klinik araştırma yükünün araştırma sayısı ve hasta sayısı üzerinden değerlendirilerek yüksek kalitede yapılması sağlanmalıdır. Anayasa Mahkemesinin kararınca mesai dışı çalışan ve çalışmayan öğretim üyelerinin aynı kapsamda değerlendirilmesi gereklidir.

Tam gün çalışmayan araştırmacılara ödeme



Anayasa Mahkemesinin özel çalışan öğretim üyelerini üniversite ödeneği yapılmasını önleyen maddeyi iptal etmesi nedeni ile tam gün çalışmayan araştırmacılara klinik araştırma ödemesi yapılabilmesinin önü açıldı.

Anayasa Mahkemesi, kanunun iptali istenen geçici 70. maddesinin birinci fıkrasını iptal etti.

İptal edilen hüküm şöyle:

“Tabip, diş tabibi ve tıpta uzmanlık mevzuatına göre uzman olan öğretim üyelerinden, bu maddenin yü-

rürlüğe girdiği tarih itibarıyla, mesai saatleri dışında serbest meslek faaliyetinde bulunmakta veya özel sağlık kuruluşlarında çalışmakta olanlara, bu faaliyetlerini sona erdirinceye kadar üniversite ödeneği ve ek ödeme ödenmez.”

Referanslar:

1. www.ClinicalTrial.gov
2. Arıkan C. Yüksek öğretimde araştırma ve inovasyon. YÖK - International Conference on Higher Education. Ankara, November 14-15, 2005, p:113-120
3. Hatakenaka S. Uluslararası bir bakış açısıyla yükseköğretim ve araştırma. YÖK - International Conference on Higher Education. Ankara, November 14-15, 2005, p:164-174
4. Bok D. Universities in the Marketplace. (çev) İstanbul Bilgi Üniversitesi Yayınları, 2003
5. Sağlık Bakanlığı, Türkiye’de Klinik Araştırmalar Çalıştayı. İzmir, 26-27 Şubat 2016. TİTCK yayınları, 2016
6. Anayasa Mahkemesi Kararları.



Faz III Çalışmaları Masası

1-Faz-III Çalışma Nedir?

Faz III çalışmalar çok farklı şekilde tanımlanabilir, ancak ülkemizde ilgili yönetmelikle klinik araştırma dönemleri ve bu kapsamda Faz III çalışmalar aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (Resmi Gazete Tarihi:13.04.2013 Resmi Gazete Sayısı:28617); Üçüncü Bölüm (Araştırmaların Yürütülmesi İle İlgili Esaslar); Klinik Araştırma Dönemleri, Madde 10-(1) Klinik Araştırma Dönemleri şunlardır:

Faz III: Faz I ve Faz II dönemlerinden geçmiş araştırma ürününün, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş, yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanarak, etkililiği, emniyeti, yeni bir endikasyon araştırması, farklı dozları, yeni veriliş yolları ve yöntemleri, yeni bir hasta popülasyonu ve yeni farmasötik şekiller yönünden denendiği klinik araştırma dönemidir. Bu kapsamda Faz III klinik çalışmalar yeni veya mevcut ilaçlarla yeni tedavi protokollerinin ortaya çıkması ve klinikte efektif tedavi yaklaşımlarının bulunmasını sağlayan çalışmalar olması açısından önemlidir. Hastalıkların patogenezinin anlaşılması yeni tedavi seçeneklerini getirmektedir; gerçekten başka bir hastalık durumu için piyasaya sürülmüş bir ilacın başka bir endikasyonda daha etkin olduğuna dair örnekler Faz III çalışmalarla giderek artmaktadır.

Faz III çalışmalarda hedef, ilacın etkililik ve güvenliliğinin, yeni bir endikasyonunun araştırılması, farklı dozları, yeni veriliş yolları ve yöntemleri, yeni bir hasta popülasyonu ve farmasötik şekilleri denemektir.

Bu aşamada tespit edilen unsurlar, ilaç-hastalık etkileşimi, ilaç-ilaç etkileşimi, doz aralıkları, risk-yarar bilgisi, alt gruplarda etkililik ve güveniliktir. Odaklanılan veri klinik ve laboratuvar sonuçları, etkililik, muhtemel zararlı ve beklenmeyen (advers) yan etkileridir.

Bu çalışmalar tasarım özellikleri bakımından randomize, kontrollü, 2-3 tedavi kolu, önceki fazlara göre daha geniş dâhil edilme kriterleri ve hariç tutulma kriterleri, tedavi özelliğine göre gerekirse randomizasyon sırasında tabakalandırma içerir.

Bu çalışmaların süresi ortalama 1-4 yıldır. Çalışma popülasyonunu hedef hastalığı olan kişiler oluşturur. Örneklem büyüklüğü istatistiki sonlanım noktası ve önemliliğe göre 100-10.000 arasında olabilir (yetim hastalıklarda çok daha az olabilir).

Faz III'e ait çalışmalar araştırma ürünüyle ilgili Faz I ve II'de üretilen hipotezi test eden (confirmatory): te-

yid edici) nitelikte çalışmalardır. Faz III çalışmalarının da iki ayrı alt dönemi vardır.

Faz III a dönemi: Bu dönemin başlangıcından yeni ürünün ruhsatlandırılıp insanlığın hizmetine sunulması için ilgili düzenleyici otoriteye başvurulmasına kadarki sürede yapılıp başvuru dosyasına dâhil edilen çalışmaları kapsar.

Faz III b: Başvurudan sonra yeni ürün pazara sunulana kadarki dönemde de Faz III çalışmaları devam eder, bu dönem ise Faz III b olarak adlandırılır.

İlaç gelişimini destekleyen (Evergreening) Çalışmalar: İlacın ruhsatlandırılmasından sonra yeni endikasyon, yeni kullanım şekli, yeni veriliş yolları ve yöntemleri, yeni farmasötik şekiller, farklı doz denemeleri, yeni bir hasta popülasyonu deneme çalışmaları da Faz III denemeleri altında yapılabilir. Bütün bunlar “(evergreening)” adı altında yapılan çalışmalardır.

Onay: Faz III denemelerinin yeterli bir düzeye eriştiğine karar verildikten sonra araştırma ürünü ile klinik öncesi ve klinik geliştirme fazları sırasında yapılan tüm çalışmaların sonuçları, araştırma ürününün üretim bilgileri “yeni ürün başvurusu (New Drug Application-NDA)” veya Biyolojik Ürünler Lisanslama Başvurusu (Biologic License Application-BLA) adı altında Düzenleyici Otorite’ye sunulur. Düzenleyici Otoriteler yeni ürünün faydalarının risklerine üstün gelip gelmediğine, prospektüsünde hangi bilgilerin yer alacağına ve önerilen üretim prosesinin uygun olup olmadığına karar verir. Düzenleyici Otorite, sunulan bilgilerin yetersiz olduğunu düşünürse dosyayı reddedebilir. Yeni ürüne onay alınması birkaç yılda tamamlanabilir. Hiçbir yeni ürün ruhsat almadan pazarlanamaz.”

2-Faz-III Çalışmalarda Kuzey Amerika’da Kurallar

ABD de FDA tarafından denetlenen ve daha planlama aşamasında onaylandıktan sonra ileri aşamalara geçilen çoğunluğu ilaç sanayi tarafından desteklenen araştırma kuralları mevcuttur. Ancak ABD’de SWOG, CALGB, ECOG, CIBMTR gibi geniş ve kaliteli bir klinik araştırma ağına sahip yapılanmalar araştırmacı destekli araştırmaları hemen daima ilaç sanayi desteği ile gerçekleştirmektedir.

3-Faz-III Çalışmalarda Avrupa’da Kurallar

İnsanlar üzerindeki klinik araştırmalar EMA, Avrupa Direktifi ve ilgili yasal kurallara göre yürütülür. Ülkelerin bu ortak yasal çerçeve ve Uluslararası Harmonizasyon ile uyumlu kendine göre yasal düzenlemeleri vardır. Bazı ülkelerde araştırma fonları ile klinik araştırmalar desteklenmektedir. Araştırmacıların başlattığı projeler (IIT) hem ilaç sektörü hem de bağımsız fonlama kuruluşlarından destek görmektedir. Geri ödeme kuruluşları ilaç sanayi veya araştırmacı destekli araştırmalara katılımı teşvik etmekte, etik kurullar da bu konuda sorun çıkarmamaktadır. Aynen ABD’de olduğu gibi EORTC ve çeşitli kanser alt çalışma grupları araştırmacıların başlattığı klinik çalışmaları gerçekleştirebilmektedir. Avrupa Birliği Araştırma alt yapısı da zaman zaman çağrılarda bu alana destek vermektedir.

4-Faz-III çalışmalarda Sağlık Bakanlığımızın kuralları nelerdir? (Etik onay, Sponsor, sigorta, veri yönetimi, Kontrol grubu, çalışmaya alınacak hasta sayısı vs.)

Türkiye’de gönüllü insanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik ilaç araştırmalar ile ilgili yapılan yasal düzenlemeler oldukça eski olup, seksen sekiz yıllık bir geçmişe sahiptir.

Buna göre; “Herhangi bir tedavi yöntemi veya araçlarının ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç ve terkipleri, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ile tıbbi cihazların bilimsel araştırma amacıyla insanlar üzerinde kullanılabilmesi için, Sağlık Bakanlığından izin alınmasının yanında;

- Araştırmanın, öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması,
- 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,
- Araştırmanın, insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması,
- Araştırma sırasında kişiye insan onuruyla bağdaşmayacak ölçüde acı verici yöntemlerin uygulanmaması,
- Araştırmayla varılmak istenen amacın, bunun

- kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması,
- f. Üzerinde araştırma yapılacak ilgilinin, araştırmanın mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı yazılı rızasının olması ve bu rızanın herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması,
- g. Yapılacak araştırmayı ilgili etik kurulun uygun görmesi şarttır.

Bu yasal düzenleme ile ilk kez evrensel nitelikte kurallar yasa düzeyinde benimsenmeye başlanmıştır.

18 Ocak 2014 tarihli “Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun” un 45. maddesi gereğince 3359 sayılı Kanunun ek 10. maddesinin birinci fıkrasının (a) bendinden önce gelen bölümü aşağıdaki cümle eklenmiştir. “Herhangi bir tedavi yöntemi veya araçlarının veyahut ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç ve terkiplerinin, tıbbi ve biyolojik ürünler, bitkisel ürünler, kozmetik ürünler ve hammaddeleri ile tıbbi cihazların bilimsel araştırma amacıyla insanlar üzerinde kullanılabilmesi için Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından izin alınmasının yanında;”

“Bu merkezler ve hastanelerde yapılan klinik araştırmalara, gereğinde bu merkezlerin ve hastanelerin koordinatörlüğünde veya idari sorumluluğunda olmak kaydıyla, belirtilen nitelikleri haiz diğer sağlık kurum ve kuruluşları da dâhil edilebilir.” şeklinde ifadeler değiştirilmiş olup, insanlar üzerinde herhangi bir tedavi yöntemi veya araçları ile ruhsatlı ya da ruhsatsız ilaç ve terkipleri, tıbbi ve biyolojik ürünler, bitkisel ürünler, kozmetik ürünler ve hammaddeleri ile tıbbi cihazlar kullanılarak yapılacak klinik araştırmalar için Sağlık Bakanlığı ve bağlı kuruluşlarından izin alınması gerektiği ve koordinatör olamamak kaydı ile özel hastanelerde de araştırma yapılabileceği hüküm altına alınmıştır.

26 Eylül 2004 tarih ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanununun 90. maddesinde; insan üzerinde deney ile oluşacak cezai durumlar tanımlanmıştır.13 Eylül 2015 tarih ve 29474 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “ilaç ve biyolojik ürünlerin klinik araştırmaları hakkında yönetmelikte değişiklik yapılmasına dair yönetmelik” nihai halini almıştır. Ayrıca klinik araştırmalarla

ilgili yapılan milletler arası anlaşmalar kaynakçada verilmiştir.

İlki 1964’de yayımlanan ve 2013 yılında güncellenen “Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi İnsanlar Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarla İlgili Etik İlkeler” de insanlardan elde edilen ve kime ait olduğu belirlenebilen materyal veya veriler üzerinde yapılan araştırmalar da dâhil olmak üzere, gönüllülerin yer aldığı tıbbi araştırmalar için etik ilkeler belirlenmiştir.

5-Türkiye'nin Faz-III çalışma kurallarını uygulamada Amerika ve Avrupa'dan farkları nelerdir?

Klinik araştırmalarda yönetmelikler açısından uyum/benzerliklere rağmen ülkemizde uygulamada süreçleri etkileyen çeşitli mali engeller, etik kurulların yaptırımları ve koşullar nedeniyle yaşanan zorluklar, firma sponsorluğundaki çalışmaların ülkemize çekilmesini zorlaştırmaktadır. Bundan da önemlisi bağımsız araştırmacının başlattığı çalışmaların önünü tıkamaktadır. Burada en önemli farklılık ülkemizde kontrol kolu ilaçların ve rutin tetkiklerin sponsor tarafından karşılanma zorunluluğudur. Yine kontrol ilacın yeni bir endikasyonla kullanımında sigorta istenmektedir. Yurt dışında bunu araştırmacının kurumu yapabilmektedir ancak Türkiye’de bu şekilde bir uygulama neredeyse imkânsızdır. İlaç geliştirme veya ticarileştirme amacı olmayan (düzenleyici otoriteye başvuruda kullanılabilecek ve patent ile korunan bilgiye dönüşebilecek çalışmaların dışındaki), ancak klinik araştırma tanımına uygun bir şekilde bağımsız araştırmacının başlattığı çalışmalar, 2011 yılındaki yönetmelikte tanımlanmakta ve bununla ilgili ayrı bir kılavuz hazırlığı varken; 2013 tarihli yönetmelikte kavramsal olarak tamamen çıkarılmıştır. FDA veya EMA gibi düzenleyici otoriteler; yeni ilaç veya endikasyon, uygulama yolu, farmasötik form gibi ticari amaçlı çalışma ve yayınları değerlendirmektedir. Bu nedenle ticari niteliği olmayan çalışmalar ile ilgili olarak ek düzenlemeleri bulunmamaktadır. Ancak bu durum, ülke bazında bu nitelikte çalışmalar için kurallar bütününün belirlenebilmesi açısından bir engel oluşturmamaktadır. Bu kapsamda, “akademik” veya “ticari niteliği olmayan çalışmalar” vb. adlar altında Türkiye için bir kurallar bütününün oluşturulması, ilaç geliştirmesi ile ilgili olmayan ilaç araştırmalarının “ilaç geliştirme fazları” altında sınıflanarak

aynı prosedüre bağlı kalmasının önüne geçilebilmesi ve en önemlisi bilgi üretmeye yönelik akademik çalışmaların önünün açılması açısından son derece önemlidir. Aşağıda ifade edilen hususların ağırlıklı olarak ticari nitelikli çalışmalar için geçerli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Sözleşmeli araştırma kuruluşlarının (SAK, CRO) klinik araştırmalardaki yeri ve katkısı kritiktir. Ancak bu kurumların denetlenmeleri ve çalışan elemanlarının bilgi seviyelerinin, etik kurul ve Sağlık Bakanlığı onay ve izin sürecini öncelikle etkilediği için, geliştirilmesi gereklidir. Etik kurulların ve zaman zaman ilgili bakanlığın başvurularındaki onay sürelerindeki değişkenlik ve belirtilen sürelerin çok dışına çıkılması, özellikle gelecekte uluslararası araştırma ayaklarının ülkemiz yerine Avrupa'daki etik kurullardan onay almasının yeterli olabilme durumu söz konusu olabilir.

Sigorta ve ödemeler:

Avrupa-Klinik araştırma protokolü nedeni ile ortaya çıkan masrafları sponsor karşılar: Araştırma sırasında hastanın alacağı tedaviler ile ilgili tanımlar yapılabilir. Örneğin İtalya'da tedavi tipleri ve maliyetin kim tarafından karşılanacağı detaylı olarak tanımlanmaktadır (örn. standart tedavi, arka plan tedavi).

Gönüllünün çalışmada yer almasından dolayı verilmesi gereken tıbbi ürünler araştırmanın destekleyicisi tarafından karşılanır.

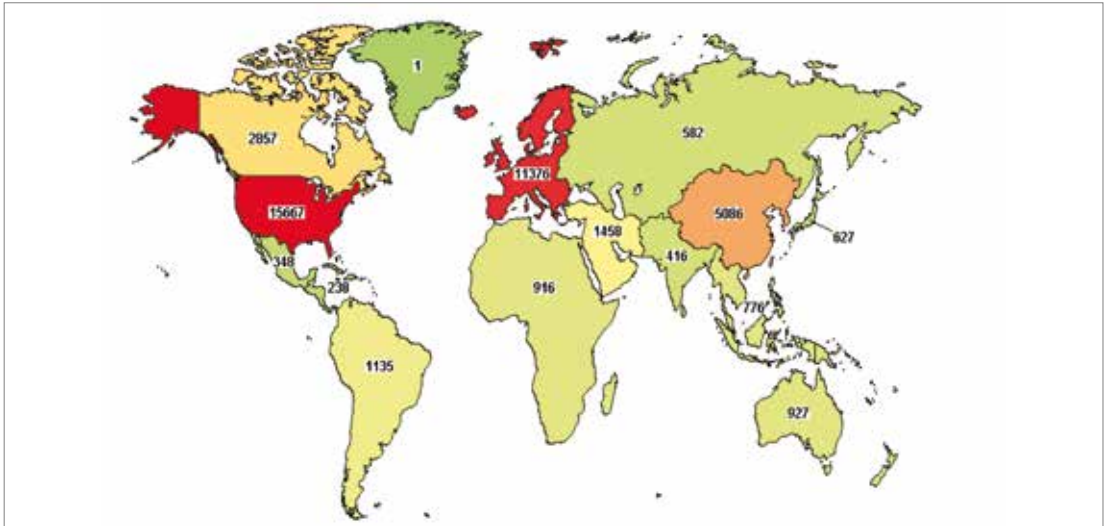
Araştırma ile ilgisi olmayan ve araştırma ürünü olmayan tıbbi ürünler: Bu tip tıbbi ürünler, gönüllü araştırmada yer almasa da hekim tarafından hastaya reçete edilebilecek tıbbi ürünlerdir. Bu tip araştırma ürünü olmayan tıbbi ürünler, klinik araştırmada önleyici, teşhis edici ya da tedavi amacı ile gönüllünün yeterli tıbbi tedavi görmesi için ruhsatlı endikasyonunda ve onaylı kısa ürün bilgisine göre uygun şekilde kullanılmalıdır. Araştırma ile ilgisi olmayan tıbbi ürünlerin Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanması uygun olur.

6-Faz-III Çalışmaların Değerlendirilmesi

Faz III çalışmalarda Türkiye'deki durum nedir?

Bir kaç istisnai çalışma dışında, ülkemizde esas olarak sadece ilaç sektörü destekli/ tarafından başlatılan Faz III çalışmaları yapılmaktadır. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na 2016 yılında 114 adet faz 3 klinik çalışma başvurusu yapılmış ve bunlardan sadece 4 tanesi akademik araştırmacı tarafından başlatılan (investigator-initiated) araştırma başvuruları olmuştur. Bunun yanında Avrupalı paydaşlarımızın yer aldığı hatta birlikte planladığımız "investigator initiated" çalışmalara etik kurulların getirdiği kısıtlamalar ve sigorta nedeniyle katılamamaktayız. Bu akademik bir kayıp olarak görülmelidir.

Klinik araştırmalar genel olarak gelişmiş ülkelerde daha fazla yürütülmektedir.



Tüm Dünya'da yürümekte olan 39377 klinik çalışma Source: <https://ClinicalTrials.gov>

Dünyada yürümekte olan klinik çalışmaların %78'i Kuzey Amerika ve Avrupa'da, %39'u ise sadece ABD'de yürütülmektedir.

Türkiye, dünyadaki yürümekte olan klinik araştırmalardan yaklaşık %1'lik bir pay almaktadır.

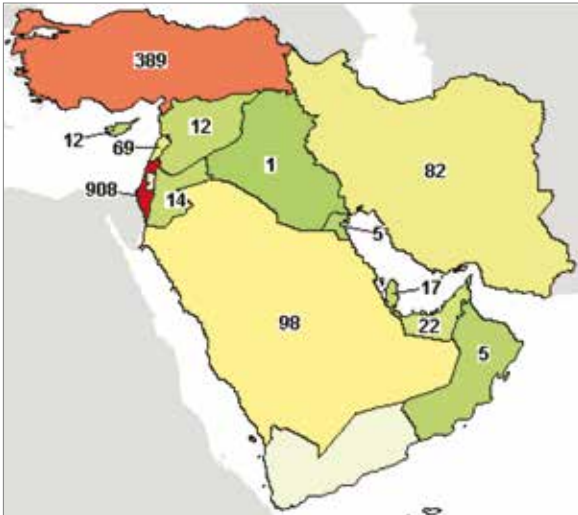
Türkiye dünyadaki yürümekte olan faz III klinik araştırmalardan %3,5 pay almaktadır.

Türkiye'de yürütülen çalışmaların yaklaşık yüzde 3'ü faz I, yüzde 19'u faz II, yüzde 58'i faz III ve yüzde 20'si, faz IV çalışmalarıdır (Referans: Ocak 2017 ww.clinicaltrials.gov).

Türkiye'de faaliyet gösteren ve klinik araştırma yürütmekte olan bazı uluslararası şirketlerin ana merkezleri çalışma kayıtlarını girerken çalışma merkezlerini girmedikleri için, bu çalışmalar Clinicaltrials.gov veri tabanında gözükmemektedir. Bu nedenle Clinicaltrials.gov verileri Türkiye'deki klinik araştırma sayısını ve dağılımını tam olarak yansıtmamaktadır.

Ancak Türkiye'de yürütülmekte olan çalışmalara ilişkin verilere ulaşabilmek ve diğer ülkelerle karşılaştırma yapabilmek için referans kaynak, tüm çalışmaları yansıtmadaki eksikliklerine rağmen hala ClinicalTrials.gov'dur.

855 studies found for: Turkey | Phase 3



Türkiye'de yürümekte olan 389 klinik çalışma Source: <https://ClinicalTrials.gov>

Etik onay: Ülkemizdeki etik onay süreçleri ve kurullar 2002 EMA ile uyumludur. EMA'nın 2016'da uygulamaya giren direktifleri ile Avrupa'da koordinatör bir merkezden etik kurul onayı alınarak bu onayla çalışma kapsamındaki yerlerde eş zamanda klinik araştırma başlatılabilecektir. Ülkemizde etik kurul onay uygulamalarının bu yeni direktifle uyumu gözden geçirilmelidir. Bu şekilde tek bir merkezden etik onay alınarak çalışmaların başlatılması uygundur. Girişimsel klinik araştırmalar için artık koordinatör merkezden alınan onayların yeterli olmaması ve Sağlık Bakanlığına da başvurma gereği, araştırmacı için ek bir süre, iş kaybı ve kağıt israfı oluşturmaktadır. ABD de farklı bir yaklaşım olarak Kurum Değerlendirme Kurul (IRB) onayı yeterlidir. Gelecekte Avrupa genelinde tek EK onayına ilaveten IRB eşdeğeri lokal EK ların onayı ile araştırmaların başlatılabilmesi söz konusu olabilir. Güncel yönetmelikte de Sağlık Bakanlığı onam kurulu olarak görev almaktadır.

Veri Yönetimi: Ülkemizdeki klinik araştırmalar ile ilgili detaylı bilgilerin olduğu veri portallarının olması gereklidir (örneğin www.multiplemyeloma.org web sayfası). Bu durumda hekimler hastaları için uygun çalışmaları görebilir ve hastalarını bu konuda bilgilendirebilirler.

Klinik araştırmaların veri girişi yazılı kaynak oluşturma üzere manuel olarak yapılmaktadır, oysa giderek yaygınlaşan hastane elektronik kayıt sistemleri bu amaçla kullanılabilir. Dünyadaki benzer örnekleri kabul edilmiş kayıt sistemlerinin kullanılması ile saha koordinatörlerinin iş yükü ve maaliyeti, veri giriş hataları azalarak veri girişleri hızlanacaktır.

Verilerin kayıt ve girişinden sorumlu elemanların denetlenmesi, görev alan personelin eğitimi önemlidir. Verilerin sunumunda yayın etiğine uyulmalı ve denetlenmelidir. Verilerin sunulmasından tüm sonuçların yayınlanmasına kadar geçen süreçte yayın etiği denetlenmesi gereklidir. Ülkemizde yapılan tüm çalışma verilerinin bütünlüğü, takibi ve güvenilirliğini denetleyecek bir yapılandırma mevcut değildir. Araştırma planlamasından veri analizine kadar tüm aşamalar için nitelikli istatistikçi ihtiyacı çok ciddi bir eksikliklerdir.

Hasta verileri yanında çalışma süresince her türlü veri kaydının (ilaçların saklandığı yerlerin fiziksel özelliklerinin kaydı -ısı, nem vb.) olması, verilerin kilitli arşiv sisteminde ayrılmış özel yerlerde tutulması; bütün bu işleyişler için Standart uygulama rehberlerinin (SOP) olması; kaliteli veri girişi sağlanması için tamamen bundan sorumlu kişi/veri yöneticisinin olması- bu kişilerin sorumluluklarının net tanımlanması ayrıca veri girişi için destek personeli, saha görevlisi gibi faz III çalışmalarını hız ve verimini artıracak kadroların tanımlanması ve bu personellere eğitim verilmesi önemli ihtiyaçlardır.

Sponsor: Araştırma ile ilgili masraflar sponsor tarafından ödenir, bazı durumlarda hastaların yol ve günlük masrafları da karşılanır. Hastanın araştırma ile ilgili olmayan rutin tedavileri için ihtiyaçları sağlık sigortası tarafından ödenmeye devam etmelidir.

Kontrol grubu: Ülkemizde klinik araştırmaları özendirmek, araştırma maliyetini düşürmek için devlet ve vakıf üniversiteleri öğretim elemanları, kamu hastanesinde görev yapan akademik personel, uzmanlar ve ulusal ilaç firmaları tarafından başlatılan klinik çalışmaların kontrol kolunun standart tedavi veya yaklaşımı olduğu durumlarda, destekleyici ya da araştırmacı tarafından değil yukarıda belirtildiği şekilde hastaların sağlık sigortasınca ödenmelidir. Uluslararası firmalar tarafından yapılacak çalışmalarda hem standart hem de kontrol grubunun destekleyici tarafından ödenmesi uygundur.

Hastaların Sigorta edilmesi nasıl olmalıdır? Araştırmaları fonlayan kuruluşlar, resmi kurumlar veya sponsorların kullanabileceği yerli sigorta şirketlerinin kurulmasının önü mutlaka açılmalıdır. Özellikle akademik, araştırmacı başlangıçlı (investigator initiated) çalışmalarda sigorta konusu ve bu alanda çalışan yerli sigorta şirketlerinin olmayışı ciddi sıkıntılara yol açmaktadır. Araştırmacı başlangıçlı (investigator initiated) çalışmalarda yurtdışı sigorta firmalarının kullanılması maliyetleri arttırmaktadır.

Araştırmacı başlangıçlı Faz-III çalışmalar: Bu çalışmalar mutlaka AR-GE statüsünde değerlendirilmeli; bu mümkün değilse mevzuatın bu çalışmaları destekleyecek şekilde düzenlenmesi gereklidir.

Çünkü günümüzde bu çalışmalar için hiç bir kaynak yoktur ve bu konuda acil bir düzenleme yapmak gereklidir. IKU kurallarına uygun çalışmalara bu araştırmaları destekleyecek şekilde uygun mevzuatın oluşturulması gerekir. Ayrıca bürokratik sürecin uzunluğunun önüne geçilmelidir. Bu çalışmalar için araştırmacıya güven verecek, destek sağlayacak ve bu çalışmaları özendirecek önlemler alınmalıdır. İleri faz klinik araştırmalar eğer erken faz ülkemizde yapılmadıysa AR-GE kapsamına girmemektedir. Oysa bu tanımlama evrensel olmayan bir tanımlama olup yasal uygulamaları doğrudan etkilemektedir. Buna ek olarak kurumlar klinik çalışmalardan etik kurul, mükemmeliyet merkezi antlaşma bedelleri adı altında çalışmaların bu kurumlarda yapılmasını zorlaştıran ve özellikle araştırmacı başlangıçlı çalışmalarını engelleyen uygulamalar yapmaktadır. Ayrıca kurumlarda çalışmalara karşı ilaç firmalarından adil olmayan "gelir temin etme" gibi talepler olabilmekte, bu hastalara rutin hizmet veren eczane, laboratuvar, hatta EKG teknisyeninden zaten bedeli ödenen hizmetler için bile ek ücret talebi gelmektedir. Bu durum, kurumlarda araştırma kültürünün yeterince oturmamasından kaynaklanmaktadır. Buradaki en önemli adım ticari niteliği olmayan klinik araştırma kılavuzunun hazırlanarak, ticari kaygı güdülmeyen araştırmaların önünün açılmasıdır.

TÜBİTAK ve TÜSEB bünyesinde proje yazım ve özellikle etik kurul başvurularına yazım desteği veren ofisin kurulması da araştırmacılara yarar sağlayacaktır.

Araştırmacı Ödemeleri:

Çalışma kapsamında harcanan zaman/emek ile makul orantılı ödeme yapılmalı ve bu şekilde klinik araştırmalarda görev alacak nitelikli personel teşvik edilmelidir. Yapılan döner sermaye kesintileri, çalışmaların total maliyetini artırmakta ve bu nedenle klinik araştırma oranları azalmakta, araştırmacıların klinik araştırmaları geliştirmesi ve protokollere katılmasını olumsuz etkilemektedir. Önemli bir husus da ABD, Avrupa işleyişlerinden farklı olarak, ülkemizde hemen hiç olmayan klinik araştırmalara ayrılan fon miktarı ve muhtemel kamu-özel sektör kaynaklarının mutlaka artırılmasının gerekliliğidir. Klinik araştırmalara fon ve kaynak yaratacak düzenlemeler, teşvikler ve vergi muafiyetleri sağlanmalıdır.

8-Kuzey Amerika Ve Avrupa'daki Uygulamalar Göz Önüne Alındığında Faz-III Çalışmalarda Türkiye İçin Öneriler Nelerdir?

Çalışma için yeterli kaynak sağlanmalıdır. Hem endüstri destekli hem de akademik çalışmalar özendirilmelidir. Üniversiteler başta olmak üzere eğitim hastanelerinde klinik araştırma merkezleri kurulmalı, mevcut yapılanmada deneyimli referans merkezlerin yeni merkezlerin eğitim ve yapılanmasına rehber olabilmesi için yasal ve finansal düzenlemelerin önü açılmalıdır.

Ulusal ve uluslararası işbirlikleri artırılmalı, ülke genelinde açık araştırmaların resmi bir kaynak tarafından güncel bir şekilde duyurulması, hastaların bu kaynaklara erişiminin sağlanması, araştırmaların sonuçlarının yine bu platformda tüm paydaşlar tarafından izlenmesi sağlanmalıdır. Etik kurallar Avrupa'daki etik kurallardan daha katı olmamalıdır. Mevzuat saha koordinatör gereksinimi, eczacı, istatistikçi gibi kadroların temini, finansal havuzlama vb gereksinimlere uygun ve destekleyici olmalıdır. Sözleşmeli araştırma kuruluşlarının (CRO) performanslarını arttırabilmeleri için şeffaf bir izleme sistemi kurulmalıdır. Bilimin tüm sektörleri desteklenmelidir. Ayrıca ulusal sanayinin AR-GE sürecinin desteklenmesi, klinik araştırmalara önemli destek sağlayabilir.

Referanslar:

1. www.resmigazete.gov.tr (erişim tarihi:12.12.2015)
2. www.titck.gov.tr (erişim tarihi:12.12.2015)
3. Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2016;4(2):10-4
4. Klinik Araştırmalar Kitabı-2014. Ed. Akan H, İlbars H, Ömeroğlu Çetinkaya, N. Ticari Olmayan Klinik Araştırmalar. Demirkazı A. 193-198.
5. 9 Aralık 2003 tarih ve 25311 sayılı resmi gazete'de yayımlanan "5013 sayılı kanun; Biyoloji ve tıbbin uygulanması bakımından İnsan hakları ve insan haysiyetinin korunması sözleşmesi, insan hakları ve biyotıp sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunmasına dair kanun",
6. 20 Nisan 2004 tarih 25439 sayılı resmi gazete'de yayımlanan "2004/7024 sayılı karar; Biyoloji Tıbbin Uygulanması bakımından insan hakları ve insan haysiyetinin korunması sözleşmesi; insan hakları ve biyotıp sözleşmesinin onaylanması hakkında karar",

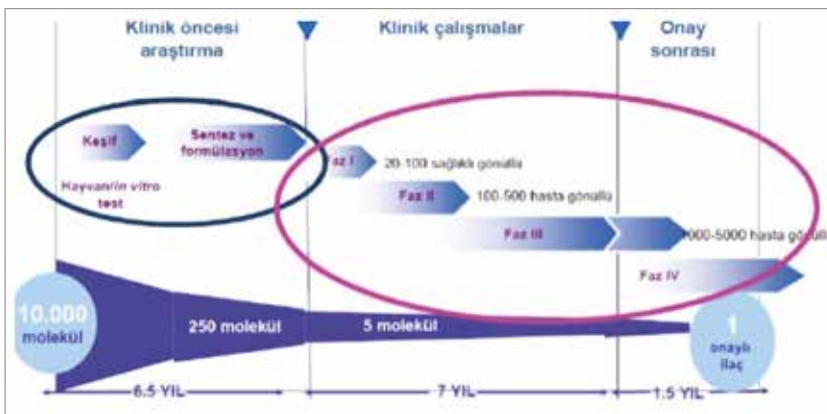
7. 29 Mart 2011 tarih ve 27889 sayılı resmi gazete'de yayımlanan "6212 sayılı kanun; biyotıp araştırmalarına ilişkin insan hakları ve biyotıp sözleşmesine ek protokolün onaylanmasının uygun bulunduğu kanun",
8. 11 Haziran 2011 tarih ve mükerrer 27961 sayılı resmi gazete'de yayımlanan "2011/1827 sayılı karar; Biyotıp araştırmalarına ilişkin insan hakları ve biyotıp sözleşmesine ek protokol'ün onaylanması hakkında karar" da biyotıp alanındaki araştırmalara ilişkin usul ve esaslar hakkında bilgiler yer almaktadır.



Faz IV Çalışmaları Masası

1-Faz IV Çalışmalarının Tanımı

Faz IV çalışmalar, Türkiye’de ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri, izinli ürünlerin ise önerilen kullanımlarına yönelik emniyetinin ve etkinliğinin daha ileri düzeyde incelenmesi veya yerleşik diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için daha yüksek sayıda gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırma dönemi olarak tanımlanmaktadır. Bir başka ifade ile ruhsat almış bir ilaç ile yapılan geniş amaçlı pazarlama sonrası izlem çalışmalarıdır. Faz IV çalışmalar, ilacı kullanmakta olan çok geniş hasta toplulukları üzerinde planlanmaktadır (Şekil -1). Faz IV çalışmalarının terapötik genişletme ve çeşitli sebeplerle gözlemsel çalışmalar şeklinde yapıldığı da ifade edilebilir.

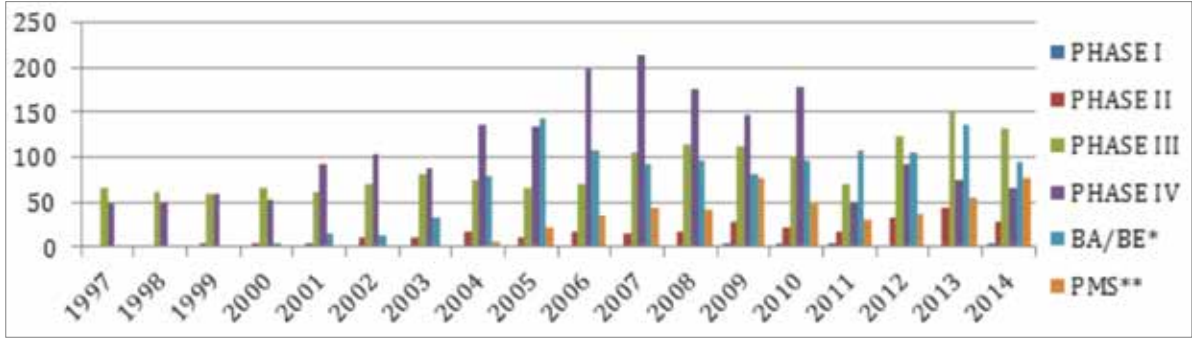


Şekil -1: Faz IV Çalışmalar

Faz IV çalışmalarının asıl amacı kullanılan ilaca ilişkin “uzun süreli güvenilirlik” verilerinin toplanmasıdır. Bunun yanı sıra; ilacın kullanımının ekonomik boyutlarının incelenmesi, maliyet-yarar-risk oranlarının değerlendirilmesi, ilaçla ilgili henüz cevaplanmamış soruların yanıtlanması, Faz III’ te başlamış olup tamamlanmamış olan çalışmaların sonuçlandırılması, etkinliğinin daha geniş hasta gruplarında gösterilmesi, ender rastlanan ciddi istenmeyen olayların ve ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi, yeni tedavi endikasyonları için ipuçları sağlanması da Faz IV çalışmalarının diğer amaçlarını oluşturmaktadır.

Faz IV çalışmalarının düzenlenmesi ile ilgili kurallar ve bazı uygulamalar Amerika ve Avrupa’da farklılıklar göstermektedir.

Amerika’da Faz III’ten sonra ürünün ruhsat alabilmesi için onayın FDA tarafından verildiği bilinmektedir. Faz IV çok merkezli çalışmalar için enstitü değerlendirme kurulu (Institutional Review Board (IRB)



Şekil -2: Türkiye'de yıllar içerisinde çeşitli fazlarda klinik çalışmaların seyri.

) onayı yeterli olsa da bazı çalışmalarda merkezin o çalışmayı kabul edip etmediğini belirleyebilmek için yerel etik kurulun da olumlu görüş belirtmesi gerekmektedir. 2006 FDA Sektör Kılavuzu, çok merkezli araştırmalar için araştırmanın yapılacağı merkezlerdeki etik kurulun uygun görmesi halinde tek bir onayın kabul edildiğini, üstelik bu merkezin araştırmanın yapılacağı merkezlerden birisi olmak zorunda olmadığını bildirmektedir. Ancak bazı yayınlarda bunun önüne geçilmeye çalışıldığı söylenebilir.

Avrupa'da ise Faz III'ten sonra ürünün ruhsat alabilmesi için European Medicines Agency (EMA)'dan onay alındığı bilinmektedir. Avrupa ülkelerinde çok merkezli çalışmalarda uygulamalarda farklı kurallar mevcuttur. Avrupa Birliği üyesi olan ülkelerin çok merkezli çalışmalarda sadece bir etik kurul onayının yeterli olduğu DIRECTIVE 2001/20/EC'de açık olarak belirtilmiş olmasına rağmen bazı üyelerin geçmişte farklı uygulamalara gittiği görülmüştür. Günümüzde Avrupa Birliğine dâhil ülkelerde bu konuda farklı uygulamalar mevcuttur. Almanya başta olmak üzere bazı ülkelerde eyaletlerde örgütlenmiş sivil kökenli meslek odasına benzer bir yapıdaki sağlık otoritesi son kararı verirken ve her bir araştırmacı merkez için ayrı bir onay gerekirken Fransa gibi diğer bazı ülkelerde tek yerel etik kurul onayı yeterli görülmektedir. Çek Cumhuriyeti, Yunanistan ve Hollanda'da ise merkezi etik kurul karar verirken yerel etik komitelerin de çalışmanın uygulanabilirliğini değerlendirdiği ifade edilmektedir.

2- Faz IV Çalışmalarda Ülkemizde Durum

Türkiye'de mevzuat ve başvuru şartları, etik kurullar, destekleyici, araştırma ürünü, hakkındaki güncel bilgiler gözden geçirilmiştir. Faz IV çalışmalarda uygu-

lama esnasında etik sorunların çıkmaması için mutlaka Helsinki İnsan Hakları Bildirgesi'ne uyulmalıdır.

Ülkemizde Faz IV klinik çalışmaların başlayabilmesi için Etik Kurul ve Bakanlık onayı gerekmektedir. Etik kurullar Sağlık Bakanlığı onayı ile kurulmakta ve bağımsız olarak çalışmaktadırlar. 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu, İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013 Resmi Gazete Sayı: 28617, 13.09.2015 Resmî Gazete Sayı: 29474) ve kılavuzlar ile etik kurulların yapısı, çalışma usul ve esasları ile görevleri açık olarak tanımlanmıştır.

Türkiye'de üretici firmalar tarafından Faz IV çalışmalarının yapılması Bakanlıkça zorunlu tutulmaktadır. Oysa Avrupa'da birçok ülke ve Amerika (EMA ve FDA) bu çalışmaların yapılmasını zorunlu olarak kabul etmektedir. Ülkemizde Faz IV çalışmalarının yapılmasını zorlayıcı bir hüküm bulunmaması ve endüstrinin bu konuda isteksiz davranması sonucunda Faz IV araştırmalar olması gerekenden daha az sayıda yapılmaktadır (Şekil -2).

Türkiye'de 2016 yılı içinde yapılan Faz IV olarak sınıflanan 89 çalışmadan, 73'ünün akademik (BAP, TÜBİTAK destekli dâhil), 15'inin firma, birinin dernek destekli olduğu bildirilmiştir. Yönetmelikte aşılama bürokratik zorluklar sebebiyle akademik çalışmaların yapılamadığı, birçoğunun gözlemsel tasarlandığı, ya da çoğunun kayıt dışı olarak yapıldığı ifade edilmiştir.

Ülkemizde Faz IV klinik çalışmalarda mevcut mevzuat gereği koordinatör merkezin etik kurul onayı yeterli gözükmemektedir. Koordinatör merkezde etik kurul bulunmuyorsa çalışmaya dâhil olan mer-

kezlerden koordinatör merkeze en yakın yerdeki ilgili etik kuruldan karar alınması gerekmektedir. Ancak uygulamada etik kurullarla ilgili Faz IV çalışmalarının önünü tıkayan çok sayıda sorun bulunmaktadır. Türkiye’de etik kurulların onam formu üzerindeki yazım hataları gibi küçük hatalarla uğraştığı, değişikliklerin gereksiz ve zaman alıcı olduğu ve işi zorlaştırdığı söylenebilir. Onay almış ve endikasyonu olan bir alanda gerçekleştirilecek bir Faz IV çalışmaya dair doldurulması gereken etik kurul evrakının, Faz III çalışmaların dokümanlarına yakın düzeyde karmaşık olması, etik kurullarca Faz II – III çalışmalara benzer usul üzerinden değerlendirilmesi ve bazı etik kurulların kolaylaştırıcı değil de zorlaştırıcı ya da karmaşıklaştırıcı rol üstlenmesi araştırmacıları ürkütmektedir. Araştırma Protokolü, Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu vb. tüm dokümanların daha kısa ve hızla uygulanabilir hale getirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Etik kurullarda Faz IV’e özel düzenlemelerle kolaylaştırıcı önlemlerin alınması (örn. 15 gün içinde cevap verilmezse diğer etik kurula geçmesi), işlemlerinin denetlenmesi, üyelerinin Faz IV çalışmalar konusunda eğitilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Mevzuata göre etik kurulları denetleme, kapatma yetkisi olan Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), işleyişi aksatan kötü örneklerin ortadan kaldırılmasını sağlayabilir.

Altyapı çalışmalarının büyük ölçüde tamamlandığı ve bu yıl içerisinde faaliyete geçeceği belirtilen Klinik Araştırma Portalinin (KAP) araştırmalarla ilgili verilerin sürekli toplanabileceği, araştırmacıların da hangi konularda araştırma yapılmakta olduğunu, araştırmaların yöntem ve dâhil olma koşullarını anlık olarak izleyip değerlendirebileceği, verilerin bir kısmının kamuoyu ile paylaşılacağı bir veri toplama aracı olacağı, bu sistemin Türkiye’de klinik araştırmalara olan ilgiyi olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir.

Sosyal Güvenlik Kurumu temsilcilerinin de bundan sonraki toplantılara katılması talep edilmiştir.

3- Faz IV Çalışmalarda Destekleyiciler/Sigorta

Mevzuata göre; gözlemsel çalışmalar dışında Faz IV çalışmalarda ilaçların ve protokolde belirtilen tetkik,

muayene giderlerinin araştırmacı/destekleyici tarafından karşılanması gereklidir. Akademik amaçlı, destekleyicinin endüstri olmadığı çalışmalarda ise mevcut giderler için fonlayıcı kuruluşa gereksinim vardır (SGK, TÜBİTAK, TÜSEB vb).

Faz IV çalışmalarda hastaların sigorta edilmesine ise gerek bulunmamaktadır (2013 yönetmeliği 5.md L bendi).

4- Veri Yönetimi

Faz IV çalışmalarda veri yönetimi ve veri yöneticisi gereklidir. Ancak bu konuda mevzuatımızda eksikler bulunmaktadır. Veri yöneticisi veya saha görevlisi tanımlanmış olsa da yardımcı AR-GE personeline (araştırma hemşiresi ya da hekim, biyolog vb.) ilişkin istihdamda mevzuat boşluğu mevcuttur (mevcut elemandan ek ödeme ile yararlanılması, kurumsal araştırma merkezlerinin yapılandırılması, AR-GE personelinin döner sermayeden istihdamı vb). Ayrıca bu işte uzmanlaşacak personel için eğitim ve sertifikasyon programları (Sağlık Bilimleri Fakülteleri bünyesinde sertifikasyon programları vb) gerekmektedir.

Kamuda bazı üniversitelerde Klinik Araştırma Birimi’nin olduğu ve birimdeki kişilerin hizmet alımı şeklinde istihdam edildiği belirtilmiştir. Üniversitelerde ve kamu hastanelerinde bu verileri kaydeden kişilerin resmi iş ve görev tanımlarının yapılması, eğitim standardizasyonun sağlanması (Araştırma hemşiresi, AR-GE personeli vb.), ücretlendirmelerinin yasal zemine dayandırılması çok önemlidir.

Bu arada çok merkezli çalışmalarda ham veri setinin istatistikî bilgiler amacıyla FDA tarafından talep edildiği, Türkiye’de de SGK ya da TİTCK’nın bu konuyu üstlenmesi ve verilere ulaşımın sağlanması gerekliliği de vurgulanmıştır.

5- Faz IV Çalışmalarda Faz Değişikliği

Faz IV çalışmalarda bazı durumlarda faz değişikliğine gidilmelidir. Eğer; Faz IV çalışmada yeni endikasyon ortaya çıkmışsa, yeni bir hasta veya yaş grubunda denenecekse, farklı farmasötik şekil ya da veriliş yolu ve yöntemleri gerektiriyorsa, prospektüste olmayan kombine kullanım söz konusu ise; kullanılan

ilaç yurtdışında ruhsatlı, Türkiye’de ruhsatsız ise, Faz III araştırmaya dönüştürülmelidir.

Faz IV çalışmalarda Faz II’ye dönüşe ise pek rastlanılmamaktadır. Ancak hem endikasyon, hem doz değişikliği gibi daha komplike durumlarda dönülebilir. İlaç doz değişikliklerinde doz artırılıyorsa Faz II’ye iner, azaltılırsa Faz IV’te kalabilir.

6- Faz IV Çalışmalara Firmalar da Destekleyici Olabilir mi?

Primer olarak araştırmacının planladığı çalışmalar dışında endüstri de Faz IV çalışmaları yapabilir/yaptırabilir. Endüstrinin farmako-ekonomi, güvenilirlik, maliyet-etkinlik analizi vb büyük ölçekli çalışmalar yapması teşvik edilmelidir. Ancak endüstriden katkı alınsa da güvenilirlik açısından endüstri tarafından yönetilmeyen farklı bir fonlayıcı kurum, veri güvenliği açısından gereklidir.

7- Faz IV Çalışmalarında Hastanın Kullandığı Rutin İlaçları, Laboratuvar, Görüntüleme ve Yatak Masrafları Karşılmalı mıdır?

Faz IV çalışmalarda destekleyiciye hangi durumlarda gerek olup olmadığı hakkında güncel durum gözden geçirilmiştir. Halen SGK bu giderleri karşılamamaktadır. Endüstri destekli çalışmalarda SGK rutin uygulamaları karşılamalı, çalışmaya özel parametreleri ise karşılamamalıdır. Bu durumun kontrolünü SGK, etik kurullar, hastane yönetimleri çalışma sırasında veya sonrasında (yayını denetleyerek) yapabilir. Araştırmacı tarafından tasarlanıp desteklenen (Investigator initiated) çalışmalarda fonlanma sağlanmalıdır. Yüksek lisans, doktora, uzmanlık tezleri ayrıca fonlanmalı ve yayına dönüşme zorunluluğu getirilmelidir.

Bu hususta SGK tarafından gerekirse komisyon kurulabileceği, bu çalışmalarda Faz IV’ün gerekli olup olmadığına komisyonca karar verilebileceği ifade edildi. Örneğin, bir ilacın “kardiyak yan etkisi var mı?” konulu çalışmayı konunun toplum sağlığı açısından önemi nedeni ile SGK finansmanı üstlenebilecekken, aynı ilacın bulantı oluşturma sıklığını ortaya çıkarmayı hedefleyen bir araştırmayı aynı kurum ödememelidir.

Mevzuata göre Faz IV çalışma hastalarına sigorta gerekmemektedir. Araştırmacının başlatıp destek oldu-

ğu çalışmalarda, bilimsel araştırma hedefleri olmalı, promosyon amaçlanmamalıdır. Firmalar araştırmacı veya araştırma merkezine bilimsel ve finansal destek sağlayabileceği, ama destekleyicinin üretici firma dışından (BAP, TÜBİTAK vb) olmasının tercih edildiği vurgulanmıştır. Ayrıca ilaç firmaları çalışmaların protokolünün taslağının oluşturulmasında veya yürütülmesinde de doğrudan yer almamalıdır.

8- Faz IV Çalışmaların Suistimali

Faz IV çalışmaları amacı dışında kullanıma açık çalışmalardır. Literatürde çok sayıda kötü örnek yer almaktadır. Araştırmacıların ve etik kurulların bu konuda çok daha dikkatli olması gerekmektedir.

Mevzuatta engelleyici kriterlerin geliştirilmesi ile kötü kullanımın önüne geçilebilir.

9- Faz IV Çalışmalarda Araştırmacıya Ödeme

Ülkemizde faz çalışmalarında genel olarak araştırmacıya yapılan ödemelerde yüksek kesinti oranları uygulanmaktadır. Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığının 10.08.2016 tarihli yönetmelikle Faz IV araştırmaları AR-GE olarak kabul etmemesi nedeni ile 2547 sayılı yasanın 58. md k bendinde sözü edilen ayrıcalıklardan yararlanılamamaktadır. Bu yönetmelik, ilaç üretim izni öncesinde en az iki aşaması yurt içinde gerçekleştirilmeyen çalışmaları dahi AR-GE kapsamı dışında tutmaktadır. Dünya, “ilaçların farklı endikasyonlarda kullanıldığı (repurposing)” çalışmalarının öncelendiği ya da bazen başka endikasyonda var olan çalışmalarından dolayı doğrudan Faz III çalışmaya geçilebildiği bir dönemde. Üstelik ülkemiz klinik araştırmaların tümünde dünya pazarının çok gerisindedir.

10- Faz IV Çalışmalarda Farmako-Ekonomi

Sağlık Bakanlığı, TÜSEB ve SGK farmako-ekonomi konusuna özel ilgi göstermeli ve bu konudaki çalışmalarını yoğunlaştırmalıdır.

Farmako-ekonomi, güvenilirlik, maliyet/etkinlik analizi vb. çalışmalar teşvik edilmelidir. Halk/toplum sağlığını içeren konularda yapılacak Faz IV çalışmalarda endüstriden devlete kaynak aktarılması gibi çözüm önerileri gündeme alınmalıdır.

11- Faz IV Çalışmalarda Farmakovijilans

Avrupa ülkelerinde geçerli olarak EMA'da Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ismi verilen ve ülkemizdeki Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) altında kurulmuş olan "Risk Yönetimi Daire Başkanlığı Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi"ne eşdeğer olabilecek bir komite bulunmakta, ama çalışma sistemi ülkeler arasında farklılıklar gösterebilmektedir.

Ülkemizde, ruhsat almış ürünlerin beklenmeyen ve zararlı ilaç etkileri (advers) Risk yönetim Daire Başkanlığına bildirilse de, Faz IV çalışmalarında görülen ve bildirilen beklenmeyen ve zararlı ilaç etkileri(advers) Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına bildirilmektedir. PRAC'ın ADR'lere dair sinyallerin ve İlaç Risk Yönetimi Planlarının değerlendirildiği, güvenlilik uyarılarının yapıldığı ve ülkemizde de eşdeğer denebilecek Risk Yönetimi Birimi bulunmaktadır. Ancak PRAC'ın birebir faz çalışmalarının takibinin yapıldığı, sonuçlarının değerlendirildiği (ya da etik kurullarla ilişkili) bir komite olup olmadığı ise tartışılmalıdır.

Farmakovijilans konusunda mevzuatın yeterli olduğu, ancak TİTCK'ya bildirimlerin yetersiz olması nedeni ile ülkemiz verileri gerçeği yansıtmamaktadır. Vaka bildirimlerinin düzenli yapılabilmesi, bu bildirimlerin değerlendirilmesi ve kayıtlarının tutulabilmesi için sağlık personelinin eğitimi ve TİTCK'nın insan gücü istihdamı gerekli görülmektedir. Sürekli denetim ve hizmet içi eğitim/motivasyon önerilmektedir. Örneğin, bildirimde bulunmanın döner sermayede performans olarak karşılık bulması gibi özendirici tedbirler bile düşünülebilir.

Sonuç olarak;

- Faz IV çalışmalar diğer Faz çalışmalarından ayrı değerlendirilmeli, mevzuattan gelen sınırlamalar ve zorlayıcı hükümler kaldırılmalıdır, araştırmacılar teşvik edilmelidir.
- Türkiye'de ruhsat başvurusu yapılacak ilaçların en az bir faz aşamasının ülkemizde gerçekleştirilmesi koşulunun aranması gibi kuralların ciddiyetle takibi özellikle Faz I,II,III araştırmalarda etkili bir artışa neden olabilir. Bu konuda Rusya, Tayvan, Meksika gibi ülkelerdeki uygulamalar bilinmektedir. (Ayrıca 10.09.2016 tarih 29843 sayılı

yönetmelikte 2. bölüm 3. madde d bendinde yer alan ifade ile "İlaç üretim izni öncesinde en az iki aşaması yurt içinde gerçekleştirilmeyen klinik çalışmalar ile üretim izni sonrasında gerçekleştirilen klinik çalışmalar" AR-GE ve yenilik sayılmayan faaliyetler kapsamına girmektedir). Çok merkezli /uluslu çalışmalara ülkemizin de katılmasının Faz IV öncesi koşul kabul edildiğinin kamu otoritesince açıklanmasının da Faz IV çalışmaların sayı ve kalitesini belirgin olarak artıracağı düşünülmektedir.

- Faz IV çalışmalarda araştırmacılara yapılan ödemelerde kesinti oranları düşürülmeli bu konuda mevzuattaki düzenlemeler bir an önce tamamlanmalıdır.
- Endüstri Faz IV çalışmaların protokolünün taslağının oluşturulmasında veya yürütülmesinde doğrudan yer almamalıdır.
- Endüstri destekli çalışmalarda SGK rutin uygulamaları karşılamalı, çalışmaya özel parametreleri ise karşılamamalıdır.
- Araştırmacı tarafından tasarlanıp desteklenen (Investigator initiated) çalışmalarda fonlanma sağlanmalıdır. Yüksek lisans, doktora, uzmanlık tezleri ayrıca fonlanmalı ve yayına dönüşme zorunluluğu getirilmelidir.
- Veri yöneticisi, saha görevlisi ya da yardımcı AR-GE personeline ilişkin istihdamda, eğitimlerinin standart hale getirilmelerinde ve hizmetlerin ücretlendirilmesinde mevzuat boşluğu giderilerek yasal zemin oluşturulmalıdır.
- Akademik amaçlı, destekleyicinin endüstri olmadığı çalışmalarda mevcut giderler için fonlayıcı kuruluşa gereksinim vardır (SGK, TÜBİTAK, TÜSEB vb).
- Sağlık Bakanlığı, TÜSEB ve SGK farmako-ekonomi konusuna özel ilgi göstermeli, daha koordineli çalışmalı, uzmanlık dernekleri vb kuruluşların işbirliği yapmaları teşvik edilmelidir.
- Bu toplantılara en önemli paydaşlardan biri sıfatıyla SGK yetkililerinin de katılımı sağlanmalıdır.

Referanslar:

1. Tan S., Ong L.M., Goh P.P., Horsburgh D. IIT MADE EASY: Investigator Initiated Trials Made Easy; editors Professor Yung-Jue Bang MD, PhD Professor K. Arnold Chan MD, ScD, Dr. Stephanie Tan 2015;
2. İlbars H., Kavaklı K., Akan H., Irmak DK. Clinical Trials Journey of Turkey-Long and Thin Road. J Clin Trials 2015;5:2-6.
3. Yıldırım O., Gottwald M., Schüler P., Michel MC. Opportunities and Challenges for Drug Development: Public-Private Partnerships, Adaptive Designs and Big Data. Frontiers in Pharmacology 2016; 7: 461-469
4. Suvarna V. Phase IV Drug Development, Perspect Clin Res 2010;1: 57-60
5. İskit A. Klinik İlaç Araştırmaları. Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37:78-83.
6. Akbaş O. Klinik Araştırmalarda Süreç. Veri Yönetiminde Kalite Güvencesi, Klinik Araştırmalar Kitabı 2006; İstanbul Bilimsel Tıp Yayınevi, S: 71-75
7. Akan H. Klinik Araştırmalarda Süreç. Dünyada ve Türkiye’de Klinik Araştırmaların Geçmişi. Araştırmalar Kitabı 2006; İstanbul Bilimsel Tıp Yayınevi, S:13-17
8. Edwards BD, Laurent H, Wylie G. Phase IV studies. In Principles of Clinical Research. Williams & Wilkins Co; 2012. P: 161-180
9. “İlaçların Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” Taslağı Hakkında Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu (KFÇG)’ nun 13.02.2008 tarihli görüş ve önerileri
10. Resmi Gazete Yönetmelik; “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik” 26 Kasım 2016 Cumartesi / Sayı:29900
11. Resmi Gazete Yönetmelik; “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik 25 Haziran 2014 Çarşamba / Sayı: 29041
12. Resmi Gazete Yönetmelik; “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” 13 nisan 2013 Cumartesi / Sayı: 28617
13. Resmi Gazete Yönetmelik; “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” 25 haziran 2014 Çarşamba / Sayı: 29041
14. Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Yönergesi 13.04.2012



Retrospektif Çalışmalarda Etik Kurallar Masası

1- Retrospektif Çalışma Nedir?

Türkçe sözlük anlamı ile 'Retrospektif' geriye dönük olarak tanımlanmaktadır. Tıbbi bilimlerde retrospektif çalışma yaklaşımı, araştırmacının, araştırmacının başlangıcındaki kabulleri, öngörü ve yaklaşımlarıyla, araştırma sonucunda ulaştığı gerçekleri geriye bakarak karşılaştırmasıdır.

Retrospektif çalışmalar;

1. Geçmişte üretilmiş olan hasta verileri (dosya, ve rutin takip ile ilgili kan, idrar, doku, biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji genetik ve radyolojik tetkik sonuçları veya rutin muayene, tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sonrasında elde edilmiş veriler) ile yapılacak olan tüm çalışmaları,
2. Hastalara ait arşiv materyali (biyolojik materyal, genetik materyal, radyolojik koleksiyon materyaller) ile yapılan çalışmaları,
3. Biyobanka materyali ile yapılacak çalışmaları (Biyobanka oluşturma çalışmaları ve aşamaları bu kapsam dışındadır).
4. Retrospektif kohort çalışmaları,
5. Olgular, olgu serileri ve vaka-kontrol çalışmalarını kapsar.

Retrospektif çalışmaların avantajları:

- Nadir görülen ve latent dönemi uzun hastalıklar için en uygun çalışma tipidir. Bu tip çalışmaların uygulaması, diğer çalışma şekillerine göre daha kolaydır, kısa sürede tamamlanabilir ve maliyeti düşüktür.
- Araştırma az sayıda personel ile tamamlanabilir.
- Çalışmada hastanın çalışmayı bırakması gibi bir durum söz konusu değildir.
- Neden- sonuç ilişkisinin sırası her zaman kesin değildir.

Retrospektif çalışmaların kısıtlılıkları:

- Retrospektif çalışmalara dâhil edilen vaka ve kontrol grupları toplumu temsil etmiyorsa, bu sonuçların genellenmesi ve tüm toplum için çıkarım yapılması uygun olmaz.

- Retrospektif klinik çalışmalarda taraf tutma olasılığı yüksektir.

2- Retrospektif Çalışmalarda Kuzey Amerika'da Kurallar

Kuzey Amerika'da (Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri) retrospektif çalışmalar için belirlenmiş yasal uygulamalar:

- Retrospektif çalışmalar için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin oluşturduğu, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından yayınlanan Etik Uygulama Kılavuzu kullanılmaktadır. Bu kılavuz hayvan deneyleri, ilaç uygulamaları, cihaz kullanımını ve retrospektif çalışmaların uygulanma esaslarını içermektedir.
- Tüm retrospektif çalışmalarda lokal etik kurul onayı istenmektedir.
- Retrospektif çalışmaların başlama aşamasında yapılacak çalışmanın yürütücüsü, kapsamı, uygulanması planlanan şeklinin ve kullanılacak veri türünün lokal etik komisyona bildirilmesi ve veri yönetimi izninin alınması gerekmektedir.
- Retrospektif çalışmalarda kullanılacak arşiv materyalinin oluşturulması ve bu materyalin kullanılması ile ilgili düzenlemeler bulunmaktadır.
- Arşiv materyali ile yapılacak her türlü çalışma etik kurul onayı ile yapılabilmektedir.
- Arşiv materyalinin ait olduğu hasta veya yasal varislerinden çalışma için ayrıca onam alma zorunluluğu bulunmamaktadır.
- Çalışmaya dâhil edilecek olgu sayısı, veri yöneticisinin taşıması gereken özellikler, çalışmanın uygulanacağı merkez gibi konulara ilişkin net bir tanımlama ve kısıtlama bulunmamaktadır.
- Verilerin (dosya, doku, kan, serum ve diğer vücut sıvıları örnekleri ve laboratuvar, moleküler biyoloji ve genetik veriler ve görüntüleme verileri) kullanılacağı merkezin onayının alınması gereklidir. Diğer yandan verileri kullanılacak olgulardan veya yasal varislerinden gönüllü onamın alınması gerekli değildir.

- Retrospektif çalışmalarda bilgilendirilmiş onama gerek yoktur.

3- Retrospektif Çalışmalarda Avrupa'da Uygulanan Kurallar

- Avrupa ülkeleri retrospektif çalışmaların yürütülmesi ve yönetilmesinde genel olarak Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nin (2013 bildirgesi) 'İnsanlar Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalar İle İlgili Etik İlkeler' kurallarını kullanmaktadır.
- Tüm retrospektif çalışmalarda lokal etik kurul onayı istenmektedir.
- Vaka raporları etik kurul onayı gerektirmemektedir.
- Retrospektif ve epidemiyolojik araştırmalar bilgilendirilmiş onamdan muaf tutulmuştur.
- Kullanılacak veriler açısından araştırmacının yapacağı merkezden izin alınması zorunludur.
- Retrospektif çalışmaların araştırma protokolü, çalışma başlamadan önce değerlendirme, yorum, rehberlik ve onay için ilgili araştırma etik kuruluna sunulmalıdır.
- Retrospektif çalışmalarda kullanılacak arşiv materyalinin oluşturulması ve bu materyalin kullanılması ile ilgili düzenlemeler bulunmaktadır.
- Arşiv materyali ile yapılacak her türlü çalışma etik kurul onayı ile yapılabilmektedir.
- Arşiv materyalinin ait olduğu hasta veya yasal varislerinden ayrıca onam alma zorunluluğu bulunmamaktadır.
- Etik kurullar işleyişinde saydam, araştırmacı, destekleyici ve diğer unsurlardan bağımsız olmak ve gerekli nitelikleri taşımak zorundadır.
- Retrospektif çalışmalar etik ya da yayın etiği kurullarının ön onayından geçirilir.
- Etik kurulun sürdürülmekte olan çalışmaları izleme hakkı olmalıdır.

- Çalışma bittikten sonra, araştırmacılar, çalışmanın bulgularını ve sonuçlarını içeren bir nihai raporu etik kurula sunmak zorundadır.
- Lokal etik kurul onayları tüm ülkede geçerli kabul edilmektedir.
- Herhangi bir optimum olgu sayısı belirtilmemekle beraber, etik kurullara sunulma aşamasında çalışmaya dâhil edilecek olgu sayılarının bildirilmesi zorunlu tutulmaktadır.

4- Türkiye’de Sağlık Bakanlığının Retrospektif Çalışmalarda Uyguladığı Kurallar Nelerdir? (Etik Onay, Veri Yönetimi, Çalışmaya Alınacak Optimum Hasta Sayısı vs.)

- Sağlık Bakanlığının sadece retrospektif çalışmalar için düzenlenmiş bir yönetmeliği mevcut değildir.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun 13 Nisan 2013 tarihli Resmi Gazete’de yayınlanan, 25 Haziran 2014 tarihinde bazı değişikliklerle hala yürürlükte olan ‘Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik’ ve 6 Eylül 2014 tarihli ‘Tıbbi cihaz klinik araştırmaları yönetmeliği’ kullanılmaktadır. Bu yönetmelikler ile yapılacak olan tüm klinik çalışmaların kuralları düzenlenmiştir. Ancak bu yönetmeliklerde retrospektif çalışmalar kapsam dışında tutulmuştur.
- Retrospektif çalışmalar için üniversitelerde ve etik kurullarda genel olarak uygulanan kurallar (herhangi bir araştırma yönetmeliğine dayanmaksızın):
- Sağlık Bakanlığı retrospektif çalışmaların yönetilmesindeki yaklaşımı lokal etik kurul komisyonlarına bırakmıştır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırma/çalışmalar (retrospektif çalışmalar dahil) için lokal etik kurul kararı yeterlidir.
- Girişimsel olmayan klinik çalışmaları (restrospektif çalışmalar dahil) “Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” ya da tercihe bağlı olarak ‘ilgili üniversite’ ya da ‘kamu hastanesi’ kurumunda oluşturulacak etik kurul değerlendirebilir.
- Girişimsel olmayan klinik çalışmalar için (retrospektif çalışmalar dahil) Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alınmayacak olup çalışma klinik araştırmalar etik kurulu ya da ilgili üniversite veya kamu hastanesi kurumunda oluşturulacak etik kurulun izniyle başlayabilir.
- Tüm retrospektif çalışmalar için Etik kurul onayı önerilmektedir. Ancak tez çalışmaları dışındaki retrospektif çalışmalar için etik kurul başvuru zorunluluğu bulunmamaktadır. Ancak bu konudaki uygulamalar kurumdan kuruma da değişiklik gösterebilmektedir. Bazı fakültelerde, dosya inceleme dâhil olmak üzere, bireysel veri toplanan bütün araştırmalarda etik kurul onayı istenmektedir.
- Verilerin yönetimi, etik kurula başvuracak ve gerekli izinlerin alınmasından sorumlu kişi tarafından yapılmalıdır. Burada etik kurulun önemi, çalışmada kullanılacak materyal ve yöntemin doğruluğu, olgu açısından mağduriyet oluşturup oluşturmadığının belirlenmesidir.
- Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar (Retrospektif çalışmalar dâhil) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilebilir.
- Girişimsel olmayan klinik araştırmalarda (retrospektif çalışmalar dâhil) sorumlu araştırmacı araştırma konusu ile ilgili dalda uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış olup, araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimi olmak zorunda değildir. Ancak çalışmanın niteliğine ve risk-yarar oranına göre ekibe hekim veya diş hekimi dâhil edilmelidir.
- Retrospektif araştırmalarda vaka sınırlaması yoktur.
- Olgu sunumu (tek bir vaka farklı merkezlerde araştırılmış ve tedavi edilmiş), vaka serisi, çok merkezli olabilir.
- Çok merkezli retrospektif çalışmalarda da bir merkezin etik kurulu kararı yeterli olur.

5- Türkiye Retrospektif Çalışma Kurallarının Uygulamada Amerika ve Avrupa'dan Farkları Nelerdir?

- Gerek Amerika gerekse Avrupa'da retrospektif çalışmalar konusunda düzenlenmiş kurallar mevcuttur. Türkiye'de retrospektif çalışmaları kapsayan bir yönetmelik bulunmamaktadır.
 - Amerika ve Avrupa'da yapılacak her çalışma için uygunluğun değerlendirilmesi, etik onay belge numarasının olması istenmektedir. Türkiye'de etik kurul onay şartı bulunmamaktadır.
 - Hasta verisinin kullanılacağı her aşamadan, araştırmacının yöneticisi sorumludur. Olgu rapor formları, bakılacak materyallerin kullanımı, arşiv materyali kullanımı konusunda izinlerin alınmış olması gerekmektedir. Türkiye'de izin alma şartı bulunmamakla birlikte lokal etik kurulların çok farklı uygulamaları olabilmektedir. Bu konuda ciddi bir karmaşa söz konusudur.
 - Retrospektif çalışmaların yürütülmesi aşamaları ile ilgili bir düzenleme bulunmamaktadır.
 - Retrospektif çalışmalarda kullanılacak arşiv materyalinin oluşturulması ve bu materyalin kullanılması ile ilgili bir düzenleme olmamakla birlikte yine bu materyal ile yapılacak çalışmaların yürütülmesi ile ilgili bir düzenleme de bulunmamaktadır.
- Çalışmada kullanılacak hastaya ait kişisel ve diğer hassas verilerin nasıl korunacağını belirten ve ayrıca hasta dosyası ve materyalinde tahrifat yapılmayacağına ilişkin bir taahhütname araştırma dosyasına eklenmelidir.
 - Çalışmalarda kullanılacak araştırma yöntemlerinde farklı bilim dallarının da iştiraki söz konusu ise ilgili bilim dallarından da araştırmacı veya araştırmacılar çalışmada yer almalıdır.
 - Arşiv materyali ile yapılacak olan retrospektif çalışmalarda ilgili hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmasına gerek yoktur.
 - Retrospektif çalışmalar sonuçları itibarıyla hasta/ hekim/ araştırmacı açısından hukuki sorumluluk taşımamalıdır.
 - Retrospektif çalışmalardan veya çalışma sonuçlarından bu çalışmalarda verileri veya materyali kullanılan hasta/hasta vasileri hak talep edememelidir.
 - Çalışmaların, gerekli ise, detaylandırılmış bütçesi ve finansman kaynağı belirtilmelidir.
 - Retrospektif çalışmalardan etik kurul onay şartı aranmalıdır. Çok merkezli araştırmalarda yürütücünün bulunduğu merkezden veya çalışmaya katılan araştırmacılarından herhangi birinin bulunduğu merkezden alınması yeterli olmalıdır. Çalışmaya katılan merkezlerden hiçbirisinde etik kurul yok ise başka bir merkezden alınabilir.

6- Retrospektif Çalışmanın Planlamasında Etik Usul, Esaslar ve Haklar Nasıl Olmalıdır? (Veri Toplama ve Kullanımında Usul ve Esaslar)

- Retrospektif çalışmalarda yapılacak çalışmanın geçerli bir bilimsel gerekçesi bulunmalıdır.
- Çalışmanın amaçları ve bilime katkıları açık ve net olarak verilmelidir.
- Çalışmada kullanılacak materyal (hasta verisi/hastaya ait materyal)/hasta sayısı/örneklem büyüklüğü net olarak belirtilmelidir.
- Çalışmada kullanılacak araştırma yöntemi ve veri değerlendirme metodu belirtilmelidir.
- Retrospektif çalışmalarda yurtdışına biyolojik materyal gönderme veya yurtdışından biyolojik materyal getirme ile ilgili yönetmelikler geçerli olmalıdır.
- Retrospektif çalışmalarda hastalara ait veriler kullanıldığı için araştırmacının yapılacağı merkez yöneticisinden bu verilerin kullanımının talep edilmesi gerekmektedir.
- Bu verilerinin kullanımı talep edilirken; çalışmanın amaçları, gereç ve yöntemleri ayrıntılı olarak açıklanmalı ve verilerinin kullanımı sırasında hastaya ve/veya hastaya ait materyallerin hiçbirine zarar

verilmeyeceği açık olarak belirtilmelidir. Örneğin; hastaya ait patoloji materyalleri kullanılırken, ileride yararı ortaya konabilecek bir tedavi şeklinden yararlanıp yararlanamayacağını değerlendirilmesi söz konusu olabileceğinden, kullanılmadan kalan materyalin yeterli olması önem taşımaktadır.

- Yerel etik kurulların bu anlamda görevi, hasta öncelikli karar vermektir. Verileri yönetecek ve kullanılacak kişiye doğrudan ulaşılabilmesi için açık adresi ve telefon numaraları kayıt altında tutulmalıdır.
- Yerel etik kurullar oluşturulurken, yetkin kişilerin seçimi önem taşıdığından bu kurullar oluşturulduktan sonra alacakları kararların tüm ülkede geçerli olması sorun teşkil etmeyecektir. Ancak bu kurulların oluşumu önem taşımaktadır.

7- Retrospektif Çalışmaların Mercek Altına Alınması

- Retrospektif çalışmalarda Türkiye'deki durum nedir?
- Ülkemizde klinik çalışmaların yürütülmesinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 13 Nisan 2013 tarihli Resmi Gazete'de yayınlanan, 25 Haziran 2014 tarihinde bazı değişikliklerle hala yürürlükte olan 'Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik' kullanılmaktadır. Bu yönetmelik ile yapılacak olan tüm klinik çalışmaların kuralları düzenlenmiştir. Ancak retrospektif çalışmalar bu yönetmeliğinin kapsamı dışında tutulmuştur.
- Sağlık Bakanlığımız retrospektif çalışmaların yönetilmesindeki yaklaşımı yerel etik kurul komisyonlarına bırakmış durumdadır.
- Retrospektif çalışmalarda etik kurul onayı gerekmemekle beraber hastaya ait olan arşiv materyali kapsamına giren verilerin değerlendirileceği çalışmalarda etik kurul onayının alınması, çalışmanın yapılacağı merkezden kullanım hakkına ilişkin yazılı iznin olması genel bir yaklaşım olarak kabul edilebilir. Ancak bu konuda etik kurullar arasında ciddi yaklaşım farklılıkları söz konusudur.
- Bugün yurt içi ve yurt dışında yayımlanan pek çok

derginin retrospektif çalışmalarda da etik kurul onayını istemesi, bilgilendirilmiş gönüllü onamına ilişkin durumu sorgulaması ile üniversitemizin çoğunda retrospektif çalışmalar için de etik kurul kararı zorunluluğu getirilmiş durumdadır.

- Ülkemizde retrospektif çalışmalarda etik kurullar, hastaya ve hastaya ait her türlü veriye zarar olup olmadığını sorgulamayı temel ilke olarak benimseyip bu bağlamda karar almaktadır. Ülkemizdeki pek çok üniversitede retrospektif çalışmaların düzenlenmesi aşamasında etik kurullara danışılması, kullanılacak hasta verilerinin hasta aleyhinde bir sonuca neden olup olmadığına bakılması rutin olarak uygulanmaktadır.
- Bu konuda net olarak tanımlanmış rapor olmakla beraber rutin uygulanan bir diğer nokta da yerel etik kurullardan alınmış kararların ülke genelinde kabul edilmekte olmasıdır. Bu yaklaşım dünya ile paralel bir durum sergilemektedir.
- Etik kurulların oluşturulması aşamasında, yine retrospektif çalışmalar için özel bir yapılanma tanımlanmamakla beraber, etkin ve yeterli kişilerin idareciler tarafından değerlendirilerek görevlendirilmesi rutin uygulama çerçevesinde gerçekleştirilmektedir.
- Retrospektif çalışmaların yerel etik kurullara sunulmasının zorunlu olduğu merkezlerde, veri yöneticisinin tanımlanması, veri yöneticisine ilişkin tüm iletişim belgelerin açık olarak tanımlanması gerekmektedir. Buna ek olarak veri takip formlarında değerlendirilecek parametrelerin açık ve net bir şekilde yazılması istenmektedir.
- Üniversiteler dışı eğitim hastanelerinde, retrospektif çalışmaları değerlendiren yerel etik kurulların (Eğitim Planlama Komisyonları) olduğu ve etkin bir biçimde yapılması planlanan çalışmaların takibi, kullanılacak verilerin değerlendirilmesi, veri yöneticilerin tayini ve takibini gerçekleştirmektedirler.

Etik onay:

- Hastane etik kurulları tıbbi belirleyiciler dışında kalan konuları derinlemesine değerlendirerek pek

- çok açıdan klinisyenlere yardımcı olabilecek danışma kurullarıdır.
- Biri klinik ilaç araştırmaları gözden geçirme kurulları olarak görev yapan, diğeri de kurumla bağlantılı araştırmacılardan gelen protokolleri inceleyen etik kurullar olmak üzere iki tip kurul mevcuttur.
 - Kurul üyeleri senede iki defa Etik Merkezi tarafından tıp etiği ve etik gerekçelendirme becerilerini geliştirmek amacıyla seminer almaktadırlar.
 - Bu kurulların olgu analizinde, özel alanlarda etik rehber oluşturmada ve hastane için politikalar geliştirmede faydalı olabileceği görülmüştür.
 - Etik komite onayı insan veya hayvan çalışmalarının tamamında hiç bir şüpheye mahal vermeksizin mutlak surette gereklidir. Ancak daha önce yayınlanmış yönetmeliğe göre retrospektif çalışmalar için etik kurul onayı gerekli değildir.
 - Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de etik kurulların oluşumunda üyelere ilişkin birtakım seçme kriterleri belirlenmelidir.
 - Kurulum esaslarında daha spesifik özellikler tanımlanmalıdır.
 - Etik kurulların ülke çapında birbirleriyle olan bağlantıları sağlanmalı ve alınan kararların ortak kullanıma açılması faydalı olabilir.
 - Bu kriterlerin sağlanması ile alınan bir etik kurul kararının tüm ülkede geçerli olması problem olmayacaktır.
 - Veri Yönetimi: Veri Yöneticisi gerekli midir? Usul ve esaslar ne olmalıdır?
 - Veri yönetimi, farklı kaynaklardan elde edilen verilerin bir merkezi veri tabanı içinde işlenmesi ve eş zamanlı olarak kalite kontrol /kalite güvencesi sistemlerinin işletilmesi anlamında kullanılmaktadır.

Retrospektif çalışmalarda veri yönetimi başlıca 6 basamaktan oluşmaktadır.

1. Verilerin toplanması amacıyla tasarım

2. Veri sözlüğü
 3. Olgu rapor formu
 4. Verilerin veri tabanına girilmesi (çift veri girişi)
 5. Verilerin saklanması ve geri çağırılması
 6. Verilerin işlenmesi (analiz)
- Retrospektif çalışma kolay, ucuz ve hızlı araştırma aracıdır. Ayrıntılar önceden planlanmalıdır. Potansiyel sınırlılıklar ve zorluklar tespit edilmelidir. Veri formları buna göre düzenlenmeli ve hazırlanmalıdır. Çalışmanın süresi belirtilmelidir.

Retrospektif çalışmalarda daha doğru veri toplanmanın basamakları

1. Araştırılacak sorunun doğru olarak tanımlanması
2. Veri kaynağının anlaşılması
3. (Veri ulaşılabilir mi, tutarlı mı, araştırma formunu doldurmaya elverişli kaydedilmiş mi, kim tarafından nasıl ve ne zaman kaydedilmiş?).
4. Standart bir veri kayıt formu oluşturulması.
5. Formun doldurulması için bir rehber veya protokol gerekliliği. Veriye nereden ulaşılacak, alınma/dışlanma kriterleri vb belirtilmelidir.
6. Form dolduracak bireylerin eğitimi
7. Pilot çalışma ile sistemin kontrol edilmesi
8. Formu bizzat dolduranların görüşlerini dinlemek ve değerlendirmek
9. Konu ile ilgili klinisyen, akademisyen, uzman, yazılım/teknoloji uzmanları vb diğer görüşlerin alınması
10. Veri toplama işlemi için kılavuzların oluşturulması
11. Gerekirse bir istatistikçi tarafından verilerin analizinin yapılması

Bizzat araştırmacı tarafından başlatılan “retrospektif randomizasyona” bakış ve yaklaşım nasıl olmalıdır?

Sequential (ardışık) randomizasyon, araştırma kapsamına alınacak bireylerin ardışık olarak araştırma kapsamına alındığı araştırmalarda, grupların belli özelliklere göre dengeli dağılımını sağlamak amacıyla uygulanan bir randomizasyon tekniğidir. Bu nedenle, ardışık randomizasyon yönteminin müdahale araştırmalarında kullanılması daha uygundur.

Sequential (Ardışık) Analiz

Araştırmalardaki örneklem büyüklüğünün gereğinden fazla olmasını önlemek, böylece hem zaman ve para kaybını hem de katılımcıların maruz kalabileceği muhtemel riskleri azaltmak için uygulanan bir örnekleme ve analiz yaklaşımıdır. Elde edilen verilerin belli aralıklarla analiz edilerek, yeterli karara ulaşıldığında veri toplama sürecinin sonlandırılması amacıyla uygulanır.

Örneklem Büyüklüğü

- Belli bir konuda istenen güçle karar verebilmek için gerekli minimum örneklem büyüklüğü önceden hesaplanabilir.
- Örneklem büyüklüğü hesaplanırken, araştırma evreni ile ilgili beklenen değerler (etki büyüklüğü vb) ve araştırmanın tahmini gücü dikkate alınmalıdır.
- Birden fazla araştırma grubunun oluşturulması halinde, grupların örneklem büyüklüğü eşit olabileceği gibi, araştırma veya kontrol grubuna daha fazla alınması da mümkündür.
- Başka kurum ve kuruluşlar tarafından finanse edilen araştırmalarda, genellikle planlama aşamasında sabit örneklem büyüklüğü belirlenerek araştırma planı buna göre yapılır.
- Sabit Örneklem Büyüklüğünün Sakıncaları
- Örneklem büyüklüğünün yetersiz alınması halinde araştırma sonuçları istatistiksel açıdan yeterli sonuç vermeyebilir.
- Örneklem büyüklüğünün belli değerlerin üze-

rinde alınması halinde ise gereksiz yere para ve zaman kaybı olur.

- Ardışık Örneklem ve Ardışık Analiz
- Örneklem büyüklüğünü gereğinden fazla artırmamak ve yeterli sonuçlar ortaya çıktığında araştırmayı sonlandırmak amacıyla, ardışık örnekleme ve ardışık analiz yapılabilir.
- Araştırma gruplarına belli sayıda birey alıp, bunlardan elde edilen veriler analiz edilerek, çalışmaya devam edip edilmemesine karar verilebilir.
- Gruplar arasında beklenen farklılıklar saptandığında veya gruplar arasında önemli fark olmadığı anlaşıldığında araştırmaya son verilir.
- Gruplar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı belirlenemediğinde, araştırmaya devam edilir.
- Belli sayıda kişi alındıkça, aynı işlem tekrar edilir.
- Ardışık örnekleme ile birçok araştırmada, önceden hesaplanan örneklem büyüklüğünün yarısı yeterli olmaktadır.
- Araştırmacı tarafından yönlendirilen araştırmalarda ardışık örnekleme yapmak daha uygun olabilir.
- Katılımcıların ardışık olarak araştırma kapsamına alındığı prospektif araştırmalarda ardışık örnekleme ve ardışık analiz yapılması daha uygundur. Ancak koşullar uygun olduğunda, retrospektif araştırmalarda da ardışık analiz yapılabilir.
- Ardışık örnekleme yapılacaksa, araştırma grupları için belirlenen oranlar göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, gruplara eşit sayıda birey alınması planlanmışsa, her analiz aşamasında eşit sayıda bireyle ilgili veriler analiz edilmelidir.
- Ardışık Örnekleme İle İlgili Hususlar
- Ardışık örneklemenin istenen sonuçları verebilmesi için;
- Araştırmanın amacı,

- Kullanılacak istatistiksel yöntemler,
- Başarı ölçütleri,
- Sonlanma kriterleri önceden belirlenmiş olmalıdır.

8- Kuzey Amerika ve Avrupa'daki Uygulamalar Göz Önüne Alındığında Retrospektif Çalışmalarda Türkiye İçin Öneriler Nelerdir?

- Retrospektif çalışmalar için rehber oluşturulmalı ve bu çalışmalar yönetmelik kapsamına alınmalıdır.
- Retrospektif çalışmalarda kullanılacak hastaya ait kişisel ve diğer hassas verilerin nasıl korunacağına ilişkin düzenlemeler yapılmalıdır.
- Retrospektif çalışmalarda kullanılacak olan biyolojik materyal (kan, idrar, doku, vücut sıvıları, laboratuvar, görüntüleme ve diğer koleksiyon materyalleri) anonimleştirilmelidir.
- Tanısal amaçlı alınan biyolojik arşiv materyali anonimleştirilmeli ve bununla ilgili yasal düzenlemeler yapılmalıdır.
- Anonimleştirilmemiş olan tanısal amaçla alınan biyolojik arşiv materyalinin kullanımı ilgili prensipler materyallerin saklandığı kurumlar tarafından belirlenmelidir.
- Biyobanka ve tanısal amaçla alınan ve anonimleştirilen biyolojik arşiv materyalinin gelecekte kullanılması ile ilgili olarak örneğin alındığı esnada hastadan bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. Onam şartı bu konuda yapılan düzenlemeler yürürlüğe girdikten sonra alınan örnekleri kapsamalıdır.
- Veri bankası oluşturulmalı ve anonimleştirilmelidir.
- Veri bankasından yararlanma ile ilgili düzenlemeler yapılmalıdır.
- Retrospektif çalışmalara kaynak teşkil edebilecek biyobankalar oluşturulmalıdır.

- Biyobankalardan yararlanma ile ilgili düzenlemeler yapılmalıdır.
- Kohort oluşturma ve kohort veri ve arşivinden yararlanma gibi tanımlamalar rehberlerde yer almalıdır.
- Epidemiyolojik çalışma rehberleri oluşturulmalıdır.
- Olgu ve olgu serileri için retrospektif çalışma koşulları tanımlanmalıdır.
- Etik kurullar retrospektif klinik araştırma projeleri için onay prosedürlerini basitleştirmelidir. Bunun için web tabanlı bir "hızlı değerlendirme" yanıt sistemi kurulabilir.

Referanslar:

1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE BİYOYARARLANIM/BİYO-EŞDEĞERLİK ÇALIŞMALARI ETİK KURULLARININ STANDART ÇALIŞMA YÖNTEMİ ESASLARI. 13 KASIM 2015
2. TIBBİ CİHAZ KLİNİK ARAŞTIRMALARI YÖNETMELİĞİ. Resmi Gazete Tarihi: 06.09.2014 Resmi Gazete Sayısı: 29111
3. İLAÇ VE BİYOLOJİK ÜRÜNLERİN KLİNİK ARAŞTIRMALARI HAKKINDA YÖNETMELİK. Resmi Gazete Tarihi: 13.04.2013 Resmi Gazete Sayısı: 28617
4. GELENEKSEL BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLER YÖNETMELİĞİ. Resmi Gazete Tarihi: 06.10.2010 Resmi Gazete Sayısı: 27721
5. Regulation No 536/2014 of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC
6. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (the “Clinical Trial Directive”
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (the “Community Code for medicinal products”
8. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use (the “GMP Directive”)
9. Guidelines on clinical trials of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).
10. US FDA regulations. <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/runningclinicaltrials/ucm155713.htm#FDARegulations>.
11. Canadian Clinical Trial Regulations. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/science-research/science-advice-decision-making/research-ethics-board/policy-procedures/clinical-trial-regulations-policies-procedures.html>



Bilimsel Çalışmaların Sigorta Edilmesi ve Yürürlükteki Mevzuatın Değerlendirilmesi Masası

1- Genel Olarak

Sağlık alanında yapılan bilimsel çalışmalar, hastalıkların teşhis veya tedavisinde ilerleme kaydetmek amacıyla yapılan deneyler ve deneyler sonucunda ulaşılan olumlu veya olumsuz sonuçları kapsamaktadır. Klinik araştırma ise daha özel bir tanıma sahip olup bir veya birden fazla araştırma ürününün veya araştırma yönteminin etkilerini ortaya çıkarmak, güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmaları ifade etmektedir.

Türkiye’de klinik araştırmalar, Sağlık Bakanlığının izni ve denetimi ile yürütülmektedir. İlgili mevzuatta gösterilen şekilde oluşturulan etik kurullar ve Sağlık Bakanlığı, araştırma başvurularının yeterli şartları taşıyıp taşımadıklarını inceleyerek, araştırmalara izin vermekte ya da başvuruyu reddetmektedir. İzin verilen araştırmaların nerede, kimler tarafından hangi usul ve şartlar altında yapılacağı “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ile “Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği” nde belirlenmiştir. Söz konusu yönetmelikler büyük ölçüde benzer esasları düzenlemektedir.

Klinik araştırmaların yürütülmesinde yer alan aktörlerden birisi olan “Destekleyici”; klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluş olarak tanımlanmaktadır. Bu rolü araştırmalarda genellikle ilaç şirketleri üstlenmektedir. Klinik araştırmalarda yer alan bir diğer aktör olan “Sorumlu Araştırmacı” ise, araştırma konusu ile ilgili dalda uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış, araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekimdir. Bu iki aktör, araştırma sürecinde meydana gelebilecek zararlardan sorumlu kılınmıştır. “Gönüllü” ise bizzat kendisinin veya kanunî temsilcisinin yazılı oluru alınmak suretiyle klinik araştırmaya iştirak edecek hasta veya sağlıklı kişidir.

Klinik araştırmaya katılmış olmak gerekçesiyle gönüllülerde meydana gelebilecek zararların karşılanıp karşılanmayacağı, karşılanacaksa ne şekilde ve kimin tarafından karşılanacağı, klinik araştırmalarda sigorta zorunluluğunun gerekli olup olmadığı gibi hususlar, klinik araştırmalar bakımından büyük önem arz etmektedir. Konuya ilişkin uygulamalar ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir.

2- Yasal Düzenlemeler

Ülkemizde sigorta hukuku alanında temel düzenlemeler 6102 sayılı Türk Ticaret Kanunu (TTK) ve 5684 sayılı Sigortacılık Kanunu ile yapılmıştır.

a. Türk Ticaret Kanunu

TTK m. 1401 uyarınca “sigorta sözleşmesi, sigortacının bir prim karşılığında, kişinin para ile ölçülebilir bir menfaatini zarara uğratan tehlikenin, rizikonun, meydana gelmesi hâlinde bunu tazmin etmeyi ya da bir veya birkaç kişinin hayat süreleri sebebiyle ya da hayatlarında gerçekleşen bazı olaylar dolayısıyla bir para ödemeyi veya diğer kazanımlarda bulunmayı üstlendiği sözleşmedir.”

Bu tanım, zarar sigortaları ve meblağ sigortaları olmak üzere iki farklı sigorta türünü içermektedir. Zarar sigortalarında, ileride meydana gelmesi muhtemel bir zararın tazmin edilmesi riski sigortacı tarafından üstlenilmekte iken; can sigortaları da denilen meblağ sigortalarında ise zararın büyüklüğünden bağımsız olarak önceden belirlenen meblağın ödenmesi riski sigortacı tarafından üstlenilmektedir.

Zarar sigortaları; mal ve sorumluluk sigortaları olarak ikiye ayrılmaktadır. Mal sigortası, sigortalının malvarlığında bulunan aktif değerleri korumayı amaçlarken; sorumluluk sigortası sigortalının malvarlığında doğabilecek negatif değerlerden sigortalıyı dışında tutmayı amaçlar. Örneğin malpraktis (tıbbi kötü uygulama) sigortası, hekimlerin mesleki faaliyetleri sırasında verdikleri zararın sigortacı tarafından karşılandığı bir sorumluluk sigortasıdır. Bunun gibi, klinik araştırmaların sigortalanması da sorumluluk sigortası türündendir.

TTK m. 1473 uyarınca “sigortacı sorumluluk sigortası ile (...) sigorta süresi içinde gerçekleşen bir olaydan kaynaklanan sorumluluğu nedeniyle zarar görene, sigorta sözleşmesinde öngörülen miktara kadar tazminat öder.”

Klinik araştırmalarda zarar gören kişi gönüllü olabileceği gibi, klinik araştırmalarda çalışanlar ya da üçüncü kişiler de olabilir. Araştırmada çalışanların ya da üçüncü kişilerin araştırma sebebiyle uğrayacakları zarar, üçüncü kişi mali sorumluluk sigortası ile teminat altına alınmakta, bunların zararları sigortacı tarafından tazmin edilmektedir. Destekleyici veya araştırmacının sorum-

luluğu altında zarar gören gönüllülere de sigortacı tarafından tazminat ödenmelidir.

b. Sigortacılık Kanunu

Sigortacılık Kanunu, ülkemiz sigortacılığının geliştirilmesini sağlamak, sigorta sözleşmesinde yer alan kişilerin hak ve menfaatlerini korumak ve sigortacılık sektörünün güvenli ve istikrarlı bir ortamda etkin bir şekilde çalışmasını temin etmek üzere yürürlüğe konulmuştur. Kanun, sigorta şirketlerinin ve reasürans (ikincil sigorta) şirketlerinin türü, kurucuları ve hissedarlık yapısının yanı sıra sigorta sözleşmeleri hükümlerine ilişkin belli kıstaslar getirmektedir.

Sigortacılık Kanunu'nun 5 inci maddesine göre “Sigorta şirketleri ve reasürans şirketleri, faaliyete geçebilmek için, faaliyet göstermek istedikleri her bir sigorta branşında Hazine Müsteşarlığından ruhsat almak zorundadır.” Yine aynı maddenin ikinci fıkrası uyarınca, “Sigorta şirketleri hayat ve hayat dışı sigorta gruplarından sadece birinde faaliyet gösterebilmektedir.” Dolayısı ile klinik araştırma sigortasının bir sorumluluk sigortası olması nedeniyle bu alanda faaliyet gösterecek şirketlerin, “hayat dışı sigorta” grubunda ruhsat almaları gerekmektedir.

Sigortacılık Kanunu'nun 24'üncü maddesi uyarınca sigorta şirketleri Türkiye Sigorta, Reasürans ve Emeklilik Şirketleri Birliğine üye olmak zorundadır. Birlik, kamu kurumu niteliğinde bir meslek kuruluşudur. Bu zorunluluk, sigortacılık ruhsatı alınmasından itibaren en geç bir ay içinde yerine getirilir. Birlik nezdinde sigorta şirketleri için Levha¹, tutulmakta ve Birliğe üyelik işlemlerini tamamlayan sigorta şirketi, Birlik Yönetim Kurulu tarafından derhal Levhaya kaydedilmektedir².

Sigortacılıkta önemli bir işlev gören reasürans şirketlerini tanımlamak gerekmektedir. Reasürans, sigorta edilmiş riskin, belli bir kısmının veya tamamının yeniden sigorta edilmesidir. Sigorta şirketleri; kendi sermayeleri, ihtiyatları ve özvarlıkları bakımından, kısaca mali yönden yüklenmeleri mümkün olmayan riskleri bu uygulama ile sigortalayabilmektedir. Sigorta şirketi, sigortalıdan toplamış olduğu primlerin ve sigortalıya ödemiş olduğu hasarların belli bir kısmını reasürans şirketine yansıtır.

1 Sigorta Acenteleri Yönetmeliği, m. 3/1-ç: Levha: Sigorta acenteleri için Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği tarafından düzenlenen ve faal olarak çalışanlara ilişkin kayıtları gösteren Levhayı ifade eder.

2 Sigorta Acenteleri Yönetmeliği, m. 10/1: Levhaya kayıt olunmadan acentelik faaliyetinde bulunulamaz. Sigorta acenteliği yapacak gerçek veya tüzel kişilerin Levhaya kayıt öncesinde Müsteşarlıktan uygunluk belgesi almaları gerekir.

Sigortacılık sektörü, kanunun amacında da belirtildiği gibi güvenli ve istikrarlı bir hale getirilmelidir. Bunu sağlamak üzere sigorta sözleşmelerinin genel şartları tek tiplendirilmekte, sigortalının menfaatine aykırı hükümler getirilmesi bu yolla engellenmektedir. Sigortacılık Kanunu'nun 11 inci maddesine göre "Sigorta sözleşmelerinin ana muhtevası, Müsteşarlıkça onaylanan ve sigorta şirketlerince aynı şekilde uygulanacak olan genel şartlara uygun olarak düzenlenir." Bu maddede belirtilen şekilde birçok sigorta branşı için onaylanmış genel şartlar bulunmaktadır. Konuya ilişkin olarak Hazine Müsteşarlığı Sigortacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde bir taslak hazırlanmış olup, taslağın yakında yürürlüğe gireceği düşünülmektedir.

c. İkincil Mevzuat

Ülkemiz mevzuatında klinik araştırmaların sigortalı konusuna, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve Avrupa Birliği direktifleri doğrultusunda yer verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'te iyi klinik uygulamaları "Araştırmaların uluslararası bilimsel ve etik standartlarda yapılmasını sağlamak amacıyla araştırmanın tasarlanması, yürütülmesi, izlenmesi, bütçelendirilmesi, değerlendirilmesi ve raporlanması, gönüllünün tüm haklarının ve vücut bütünlüğünün korunması, araştırma verilerinin güvenilirliğinin sağlanması, gizliliğinin muhafaza edilmesi gibi konular hakkındaki düzenlemeleri kapsayan ve araştırmaya iştirak eden taraflarca uyulması gereken kurallar" olarak tanımlanmaktadır. Tanımından da anlaşılacağı üzere iyi klinik uygulamaları birçok standardı koruma amacı taşımakta olup, bu amaçlardan "gönüllünün tüm haklarının ve vücut bütünlüğünün korunması" amacı, sigortanın konusunu oluşturmaktadır.

İnsan üzerinde bilimsel araştırma yapılması hususu, getirdiği riskler sebebiyle çok hassas bir konu olup, mevzuatımızda bu alanda uyulması gereken temel ilkeler 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu ile belirlenmiştir. Kanun'un Ek 10'uncu maddesiyle bu nitelikteki araştırmalar için;

- Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından izin alınması,

- Araştırmanın öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması,
- Yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin araştırmanın insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılması,
- Araştırmanın, insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması,
- Araştırma sırasında kişiye insan onuruyla bağdaşmayacak ölçüde acı verici yöntemlerin uygulanmaması,
- Gönüllünün araştırmanın mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı rızasının alınması (Bilgilendirilmiş gönüllü onamı),
- Yapılacak araştırmayı ilgili etik kurulun uygun görmesi, şartları aranmaktadır.

Yukarıda sayılan ilkelerin, en başta insan onurunu ve kişi haklarını korumak üzere getirildiğinden hiç kuşku yoktur. Bununla birlikte, konuya sigorta hukuku açısından bakmak gerekirse, bu ilkelerin her biri, sigortalının üstleneceği riski makul bir seviyeye indirmektedir. Örneğin, bir araştırmada insan sağlığı üzerinde zararlı etkinin kalıcı olacağı öngörülebilir ise sigortacı bu riski üstlenmeyecektir. Bu husus TTK m. 1429'da şöyle düzenlenmiştir: "Sigorta ettiren, sigortalı ve tazminat ödenmesini sağlamak amacıyla bunların hukuken fiillerinden sorumlu oldukları kişiler, rizikonun gerçekleşmesine kasten sebep oldukları takdirde, sigortacı tazminat borcundan kurtulur ve aldığı primleri geri vermez." Kalıcı bir zararın öngörülebilir olmasına rağmen araştırmaya başlamak, kasten rizikonun gerçekleşmesine sebep olmak olarak değerlendirilecek ve sigortacı bu zararı karşılamayacaktır.

3359 sayılı Kanun'un Ek-10'uncu maddesinde sigortaya, gönüllülerin bir güvencesi olarak değinilse de, sigorta zorunluluğundan bahsedilmemektedir. Gönüllüler araştırma sürecinde herhangi bir zarara uğradıklarında bunun tazmin edileceğine dair bir güven duymalıdır. Zarar, gönüllünün şahıs varlığına, vücut bütünlüğüne yönelmiş cismani zarar olabileceği gibi, gönüllünün işine devam edememesinden kaynaklanan malvarlığında

oluşmuş maddi zarar da olabilir. Ek-10'uncu maddenin beşinci fıkrasında maddi zarar ve masrafların araştırma bütçesinden karşılanacağı belirtilmiş olsa da, cismani ve psikolojik zararların tazminine ilişkin herhangi bir hüküm bulunmamaktadır. Klinik araştırmaların sigortalanması hâlinde sigorta şirketlerinin hangi zararları karşılayacağı hususunun belirlenmesi büyük önem arz etmektedir.

d. Sigorta Yapma Zorunluluğu

Klinik araştırmalara ilişkin temel düzenlemeler, İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ile Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği'nde yapılmıştır. Her iki yönetmeliğin "Genel Esaslar" başlıklı 5'inci maddesinin birinci fıkrasının (I) bendinde, belirli kıstasların karşılanması koşuluyla gönüllülere sigorta yapılması zorunluluğu getirilmiştir.

İlaç ve biyolojik ürün araştırmalarında "Gönüllülerin klinik araştırmadan doğabilecek zararlara karşı güvence altına alınması amacıyla, 10'uncu maddenin birinci fıkrasının (ç) bendinde belirtilen Faz IV klinik araştırmaları ve gözlemsel ilaç çalışmaları dışındaki klinik araştırmalara katılacak gönüllüler için ilgili mevzuat gereğince sigorta yaptırılması zorunludur" hükmü geçerliken; tıbbi cihaz araştırmalarında "Gönüllülerin klinik araştırmadan doğabilecek zarara veya zararlara karşı güvence altına alınması amacıyla "CE"(Certification Europe: Avrupa'ya uygunluk belgesi) işareti taşıyan ve tıbbi cihazın imalatçısı tarafından belirtilen kullanım amacı doğrultusunda yapılan tıbbi cihaz klinik araştırmalarında etik kurulun fayda-risk oranına göre uygun görmesi şartı ile sigorta aranmaz, ancak diğer tüm tıbbi cihaz klinik araştırmalarında gönüllülere sigorta yapılması şarttır." hükmü bulunmaktadır.

Her iki yönetmeliğin "İdari Yaptırımlar" başlıklı maddesinde, "Klinik araştırmalara ilişkin hükümlerin ihlali hâlinde ilgili araştırma; uluslararası çok merkezli klinik araştırmalarda ise araştırmacının Türkiye'de yapılan kısmı Kurum tarafından durdurulabilir veya sonlandırılabilir. Durdurma sebeplerinin giderilmesi hâlinde durum destekleyici tarafından Kuruma bildirilir ve Kurumun uygun görmesi durumunda araştırmaya devam edilir." hükmü öngörülmüştür. Sigorta zorunluluğuna uyulmaması halinde de araştırma durdurulacak veya sonlandırılacaktır.

e. Klinik Araştırma Sigortasının Unsurları

Sigortacı, klinik araştırmaları sigorta edecek yeterliliğe sahip, bu hususta ruhsat almış bir sigorta şirketi olacaktır. Klinik araştırmalarda zorunlu sigorta ihdas edilmediğinden, bu konuda ruhsat almış sigortacılar, sigorta sözleşmesi yapmaktan imtina edemeyeceklerdir. Zira hem TTK'nın 1483'üncü maddesinde, hem de Sigortacılık Kanunu'nun 13'üncü maddesinde "sigortacıların faaliyet gösterdikleri dalların kapsamında bulunan zorunlu sigortalı yapmaktan kaçınamayacakları" hususu hüküm altına alınmıştır.

Sigorta sözleşmesinin diğer tarafı olan sigorta ettirenin kim olacağı yukarıdaki yönetmeliklerde açıkça belirtilmemiştir. Ancak araştırmaların yürütülmesi ve finansmanı, destekleyicinin sorumluluğunda olduğuna göre sigorta ettiren de destekleyici olmalıdır. Bunun yanında İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 13'üncü maddesinin üçüncü fıkrasının (d) bendi hükmü, konuya ilişkin sorumluluğu şu şekilde ihdas etmektedir: "Destekleyici, yazılı sözleşme yapmak ve Kuruma bilgi vermek şartıyla, kendi görevlerinin bir kısmını bilimsel esaslara ve iyi klinik uygulamalarına uygun şekilde çalışan sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredebilir. Görevlerin sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredilmesi, destekleyicinin devredilen hususlara dair muhtemel hukukî ve cezaî sorumluluğunu ortadan kaldırmaz. Destekleyici ve sözleşmeli araştırma kuruluşu, sözleşme konusu işlerin ve işlemlerin sonuçlarından birlikte sorumludurlar."

Bu hükümden anlaşılacağı üzere araştırma kapsamında hukuki ve cezaî sorumluluk destekleyiciye ait olup; destekleyici, görevlerinin bir kısmını sözleşmeli araştırma kuruluşuna devrettiğinde ise o kuruluşla birlikte müteselsil sorumlu olacaktır. Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği'nin 27'nci maddesinde de benzer bir hüküm bulunmaktadır: "Araştırmacının her türlü hukukî ve mali sorumluluğu destekleyici ve sözleşmeli araştırma kuruluşu ile araştırmayı yapan kişiye aittir."

Destekleyicinin sorumlu olduğu, dolayısıyla sigorta ettirenin de destekleyici olması gerektiğini gösterir bir hüküm de yine İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 12'nci maddesinin dördüncü fıkrasında yer almaktadır:

“Araştırma başvurusu, gerçek veya tüzel kişilerden oluşacak destekleyici tarafından ya da destekleyicinin görevlendireceği Türkiye’de ikamet eden sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından etik kurula ve kuruma yapılır.” Sigorta yapılıp yapılmadığını etik kurul kontrol edeceği için başvuru sahibinin sigorta ettiren olması gerekecektir.

Sigortalı, zararı karşılığında sigortadan tazminat alan kişidir. Klinik araştırmalarda sigortalı, gönüllülerdir.

Klinik araştırmalarda yapılacak olan sigortanın konusu ve kapsamı, ilgili düzenlemelerde açıkça belirtilmemiştir. Klinik araştırma paydaşlarının (destekleyici, sözleşmeli araştırma kuruluşu ve sorumlu araştırmacı) gönüllülere verebilecekleri zararlardan doğabilecek sorumluluk sigortanın konusudur. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin “Sorumluluk” başlıklı 23’üncü maddesinde, “araştırmaya iştirak eden gönüllünün araştırmadan dolayı uğradığı zararın tazmini” teminat altına alınmakta olup, zararın kapsamı sınırlandırılmamıştır. Bununla birlikte araştırma başvuruları hakkında görüş oluştururken etik kurul, aynı Yönetmeliğin 28’inci maddesinin birinci fıkrasının (c) bendinde yer aldığı üzere “Araştırma sebebiyle ortaya çıkması muhtemel kalıcı sağlık problemleri de dâhil olmak üzere yaralanma veya ölüm hallerinde, sorumlu araştırmacı veya araştırmacı ya da destekleyicinin sorumluluğu” ile “araştırmaya bağlanabilecek bir yaralanma veya ölüm durumunda tazminat verilmesi” hususlarını da göz önünde bulunduracaktır. Bu maddeden, gönüllüde kalıcı sağlık problemi yaratan ya da yaralanmaya veya ölüme yol açan fiillerin sigorta kapsamında olduğu anlaşılmaktadır.

Mülga yönetmelik çerçevesinde hazırlanan Genel Şartlar’da sigorta kapsamı “Gönüllülerin bedeni zarara uğramasından kaynaklanan talepler” ile sınırlandırılmıştı. Ancak bunun yeterli olduğunu söylemek mümkün değildir. Gönüllünün uğradığı maddi zarar, gönüllünün uğradığı zarar nedeniyle yoksun kaldığı kazanç, gönüllünün manevi tazminat talepleri ve kişisel verilerinin hukuka uygun bir şekilde işlenmemesi gibi sebeplerden oluşan zarar gibi hususların da sigorta kapsamına alınması değerlendirilmelidir.

Yönetmelikler kapsamında gerçekleştirilen tüm klinik araştırmalarda sigorta yapılma zorunluluğu bulunmamaktadır. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik

araştırmaları Hakkında Yönetmelik’te, ilaç ve biyolojik ürünlere ilişkin klinik araştırmalarda “Faz IV klinik araştırmaları ve gözlemsel ilaç çalışmaları” sigorta zorunluluğundan muaf tutulmuştur. Bu çalışmalara sigorta zorunluluğu getirilmemesinin gerekçesi, bu araştırmalarda kullanılan araştırma ürünlerinin ruhsatlı ürünler olmasıdır. Benzer şekilde tıbbi cihazlara ilişkin klinik araştırmalarda “CE” işareti taşıyan tıbbi cihazlarla yapılan araştırmalarda sigorta zorunluluğu, etik kurulun görüşüyle kaldırılabilir. Bu hükme göre etik kurul, az riskle büyük fayda elde edilecek araştırmalarda sigorta aramayacaktır.

Sigorta teminat bedeli, sözleşmenin önemli bir unsuru olduğu halde ilgili mevzuatta düzenlenmemiştir. Mevzuatımızda sigorta teminat bedeli düzenlemesi yapılmalı, zarar tazminini büyük ölçüde mümkün kılacak bir tutar öngörülmelidir. Bu noktada etik kurul, araştırma için olumlu görüş vermeden önce poliçeleri dikkatle incelemeli ve araştırma için yapılan sigortanın kapsamını ve bedelin yeterli olup olmadığını tespit etmelidir. Sigortacılık Kanunu’nun 13’üncü maddesinin üçüncü fıkrası, araştırmalardan sorumlu bütün otoritelere aşağıdaki sorumluluğu yüklemektedir:

“Bir faaliyetin icrası ya da bir şeyin kullanılması için izin veya ruhsat vermeye veya bunları denetlemeye yetkili merciler; yürütecekleri iş ve işlemlerde, yapılması zorunlu sigortaların geçerli teminat tutarları dâhilinde yaptırılıp yaptırılmadığını araştırmakla yükümlüdür. Geçerli teminat alınana kadar sigortalının zorunlu sigortaya konu teşkil eden faaliyeti yetkili merciler tarafından durdurulur.”

İlgili mevzuatta açıkça düzenlenmeyen, ancak teminat bakımından önemli başka bir unsur da sigorta süresidir. Mülga yönetmelik çerçevesinde hazırlanan Genel Şartlar’da “sigorta sözleşmesi süresi içinde veya sözleşmenin bitiş tarihinden itibaren 5 yıllık sürede” ortaya çıkabilecek talepler teminat altına alınmakta idi. Taslak hâlde bulunan Genel Şartlar’da da sigorta süresinin yine yer alması gerektiği düşünülmektedir.

f. Göz Önünde Bulundurulması Gereken Hususlar

Klinik araştırmaların sigorta edilmesine ilişkin yasal düzenlemelerin hazırlanmasında göz önünde bulundurulması gereken hususlar aşağıdaki gibidir:

- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarında neler bulunmalıdır?
- Tazmin edilebilir zarar veya klinik araştırmaya bağlı zarar nasıl belirlenmeli? Mesela klinik araştırmada yaşanan olumsuz gelişmenin bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda belirtilmiş olması, yani riskin gönüllü tarafından önceden bilinmesi ve gönüllünün bu olur formunu imzalaması, meydana gelen zararın tazmin edilmesinde etkili olmalı mıdır?
- Klinik araştırma ile gönüllü üzerinde meydana gelen zarar arasındaki nedensellik bağı nasıl belirlenmelidir?
- Klinik araştırmalarda meydana gelen zararlar nedeniyle talep edilecek olan ve hakkaniyete uygun tazminat/teminat miktarı nedir?
- Süreçlerde karar verici kim (destekleyici, araştırmacı, etik kurullar veya resmi otorite) olmalıdır?
- Klinik araştırmaların sigorta edilmesinde kusursuz sorumluluk mu (TBK: Türk Borçlar Kanunu, m. 71) yoksa kusur sorumluluğu (TBK, m. 49 vd.) mu benimsenmelidir?

g. Yaklaşımlar

Klinik araştırmaların sigorta edilmesinde, dünya genelinde benimsenen iki farklı yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan ilkinde göre destekleyici, araştırmacı ve araştırma merkezleri, gönüllülerin karşı karşıya kalacağı her türlü zararda sağlık hizmeti almasını veya zararının tazmin edilmesini temin etmelidir. Bu görüş Uluslararası Tıp Bilimleri Örgütü Konseyi ve Helsinki Bildirgesi ile Avrupa Birliği tarafından 2014 yılında onaylanan ve birkaç yıl içerisinde yürürlüğe girmesi beklenen Tüzükte benimsenen, uygulamada çok daha yaygın görülen görüştür.

İkinci yaklaşıma göre ise klinik araştırmacının desteklenme türlerindeki, klinik araştırma ile hedeflenen faydalardaki ve araştırma türlerindeki farklılıklar göz önünde bulundurularak, teminat ve tazminata ilişkin konular her olay için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Nitekim klinik araştırmaya katılan gönüllüler, bazı durumlarda, araştırmaya katılmanın fayda ve risklerini değerlendirme noktasında araştırmacı ve destekleyiciden daha avantajlı olabilirler.

3- Dünya Uygulamaları

Klinik araştırmaların sigorta edilmesinde tüm dünyada benimsenen tek bir yaklaşım bulunmamaktadır. Yasal düzenlemeler ülkeden ülkeye farklılık arz etmektedir.

a. Avrupa Birliği

Avrupa Birliğinde (AB) klinik araştırmaları düzenleyen dört farklı düzenleme bulunmaktadır. Bunların ilki 2001 yılında yürürlüğe konulan 2001/20/EC sayılı Avrupa Birliği Direktifi'dir. Bu Direktif, konuya ilişkin Avrupa Birliği genelinde yürürlüğe konulan ilk genel düzenleme özelliği taşımaktadır.

Bu Direktif kapsamında ve bu Direktifle ilişkili olarak 2003 yılında 2003/94/EC sayılı İyi Üretim Uygulamaları Direktifi ile 2005 yılında 2005/28/EC sayılı İyi Klinik Uygulamaları Direktifi yürürlüğe konulmuştur. 2001/20/EC sayılı Direktifte klinik araştırmaların sigortalanmasına ilişkin iki hüküm bulunmaktadır. İlki, "klinik araştırma gönüllülerinin korunması" başlıklı 3'üncü maddesinin ikinci fıkrasıdır. Buna göre:

"Klinik araştırmalar, ancak aşağıdaki şartların sağlanması hâlinde yapılabilir: (f) Araştırmacının ve destekleyicinin sorumluluğunu teminat altına alan sigorta ve tazminat hükümlerinin öngörülmüş olması" hükmüdür³. İkinci hüküm ise "etik kurulu" başlıklı 6'ncı maddesinin üçüncü fıkrasında yer almaktadır. Buna göre:

"Etik Kurul, görüşünü hazırlarken özellikle aşağıdaki hususları göz önünde bulundurur: (i) Araştırmacının ve destekleyicinin sorumluluğunu teminat altına alan sigorta ve tazminat hükümlerinin öngörülmüş olmasıdır"⁴.

Direktifte yer alan bu gereksinimler, AB'ye üye farklı ülkelerde farklı şekilde yorumlanmaktadır. Bu da uluslararası klinik araştırmaların, her ülkede ayrı ayrı ve farklı modellerde sigortalanması anlamına gelmektedir. Yüksek maliyetin dışında, sürecin karmaşıklığı ve uzunluğu da dile getirilen diğer problemler arasındadır.

Genel olarak klinik araştırmaları düzenleyen 2001/20/EC sayılı Direktif'in yetersiz kalması üzerine hazırlanan 536/2014 sayılı Tüzük, 2014 yılında

3 2001/20/EC sayılı Direktif, m. 3/2-f: "A clinical trial may be undertaken only if, in particular: Provision has been made for insurance or indemnity to cover the liability of the investigator and sponsor."

4 2001/20/EC sayılı Direktif, m. 6/3-i: "In preparing its opinion, the Ethics Committee shall consider, in particular: Any insurance or indemnity to cover the liability of the investigator and sponsor."

onaylanmıştır. Avrupa Birliği bakımından bu husus büyük bir önem arz etmektedir. Nitekim Avrupa Birliği hukukunda Direktifler ile Tüzükler arasında büyük farklar bulunmaktadır.

Direktifler, düzenlendiği konuya ilişkin amacı ve genel çerçeveyi belirtmektedir, üye ülkelere esneklik tanımaktadır; Tüzükler ise esnek değildir ve hükümleri kesindir. Direktifler üye ülkelerde doğrudan uygulanabilir değildir; Tüzükler ise onaylandığı andan itibaren tüm üye ülkelerde doğrudan uygulanabilir olmaktadır. Direktiflerin, üye ülkelerin iç hukuklarında yürürlükteki kanunlara göre üstünlüğü bulunmamaktadır; Tüzüklerin ise üstünlüğü bulunmaktadır.

AB'de daha önceleri Direktif ile düzenlenen klinik araştırmaların Tüzük ile düzenlenmesi ihtiyacını ortaya çıkaran ve Tüzüğün gerekçe bölümünde de yer verilen hususları aşağıdaki şekilde sıralamak mümkündür:

- Klinik araştırma yapmanın maliyet ve süresinde çok büyük artışlar olmuştur.
- Klinik araştırma yapmak için izin alırken gereken istihdam oranı iki kat artış göstermiştir.
- Ticari destekleyicilerin yaptıkları sigorta maliyetinde %800 artış yaşanmıştır.
- Ticari olmayan destekleyicilerin yönetim giderlerinde %98 artış yaşanmıştır.
- Klinik araştırmaya başlayana kadar geçen süre %90 oranında artarak ortalama 152 gün olmuştur.
- AB'de, 2007 ile 2011 yılları arasında yapılan klinik araştırmaların sayısında %25 oranında düşüş görülmüştür.

Tüzük'te, klinik araştırma başvurularının tek bir merkez üzerinden yapılması öngörülmektedir. Bu merkezin "AB Portalı" ve "AB Veritabanı" olduğu bilinmektedir. Bu bilgi teknolojileri alt yapıları tamamlanmaksızın Tüzüğün yürürlüğe girmesi mümkün görülmemektedir. Nitekim Tüzüğün 82 ve 99'uncu maddelerinde buna ilişkin düzenlemeler bulunmaktadır.

İlgili bilgi teknolojileri alt yapılarının hazırlanmasından ve yürütülmesinden EMA (Avrupa İlaç Ajansı) sorumludur. "AB Portalı" ve "AB Veritabanı" sistemlerinin tamamlanması sonrasında AB Resmî Gazetesi'nde ilan yayımlanacaktır. İlanın yayımlanmasından altı ay sonra Tüzük yürürlüğe girecektir. Bu tarih hiçbir şekilde 28.05.2016'dan erken olamayacaktır (Tüzük m. 99). Avrupa Birliğinin raporları uyarınca ilgili ilanın AB Resmî Gazetesi'nde Nisan 2018'de yayımlanması, dolayısı ile Tüzüğün 2018 yılının Ekim ayında yürürlüğe girmesi öngörülmektedir.

Tüzük; klinik araştırmaların, klinik uygulama olan muayene ile kıyaslandığında hastaya/gönüllüye ek bir tehdit oluşturmadığını kabul etmektedir. Bu nedenle, ek bir tehdidin bulunmadığı veya tehdit boyutlarının göz ardı edilebileceği durumlarda, klinik araştırmalar için özel bir zarar teminatı (sigorta veya tazminat) öngörülmesi gerekmemektedir. Bu durumlarda hekimin, kuruluşun veya ürün sorumluluk sigortasının yeterli korumayı sağladığı düşünülmektedir.

Tüzük'te klinik araştırmaların sigortalanmasına ilişkin hüküm, 76'ncı maddenin birinci ve ikinci fıkralarında bulunmaktadır. Buna göre "Üye ülkeler, kendi sınırları içerisinde yapılan klinik araştırmaya katılan ve bunun sonucu olarak herhangi bir zarara uğrayan gönüllülerin tüm zararının tazmin edilmesini sağlayacak sigorta, teminat veya riskin boyutu ile konuya uygun düşecek benzer sistemlerin kurulması ve işletilmesini temin eder."

"Destekleyici ve araştırmacı, ilk fıkrada belirtilen ve klinik araştırmacının yapıldığı üye ülke kurulan sistemi kullanır."

Tüzük, klinik araştırmacının ek bir tehdit oluşturduğu durumlarda ise, destekleyicinin bir sigorta veya tazminat mekanizması ile hasarı karşılamayı sağlamakla yükümlü olduğunu öngörmektedir. Tüzük, üye ülkelere, kâr amacı gütmeyen "ulusal tazminat sistemi" kurmaları zorunluluğu getirmektedir. Bu sistem özellikle ticarî olmayan destekleyicilerin, mümkün olduğu durumlarda teminat elde etmelerine yardımcı olacaktır. Nitekim mevcut durumda, direktif bakımından ticarî olmayan destekleyicilerin bunu elde etmelerinde büyük zorluklar bulunmaktadır.

Tüzüğün getireceği değişiklikleri aşağıdaki şekilde özetlemek mümkündür:

- Tüm üye ülkelerde klinik araştırmalar, aynı başvuru merkezi üzerinden yapılacaktır.
- Tüm üye ülkelerde yapılacak olan klinik araştırmalarda aynı dokümanlar talep edilecektir. Bu dokümanlar tüzüğün bir numaralı ekinde yer almaktadır.
- Tüm üye ülkelerde klinik araştırmalar, aynı değerlendirilmeye tabi olacaktır.
- Raporlama süreçleri kolaylaşacak, aynı veya benzer raporun farklı kurum ve kuruluşlara gönderilmesine gerek kalmayacaktır.
- Klinik araştırmaların değerlendirilmesinde uyulacak süreler kesinlik kazanacaktır.
- Klinik araştırmalarda ve klinik araştırmaların sonuçlarında daha fazla şeffaflık sağlanacaktır.
- Klinik araştırmaların etik ve hukukî açıdan doğru bir şekilde yapıldığı ve denetlendiği, AB tarafından kontrol edilecektir.
- Zımnî kabul ilkesi, yani belirli bir süre içerisinde cevap verilmediği takdirde talebin/sorunun otomatik olarak olumlu kabul edileceği ilkesi, sürecin geneline yayılacak ve hukukî güvenlik temin edilecektir.

b. Kuzey Amerika

Amerika Birleşik Devletleri'nde konuya ilişkin iki farklı yasal düzenlemede hüküm bulunmaktadır. "Affordable Care Act (Sec. 2709) ve Code of Federal Regulations (Title 21/1/50/B/50.25/6)" da klinik araştırmaların sigortalanması konusuyula ilgili düzenlemeler yapılmıştır.

"Affordable Care Act" (uygun bakım yasası) bakımından klinik araştırmalarda teminat kapsamına girebilmek için:

- Gönüllünün sağlık sigortasının bulunması,

- Gönüllünün onaylanmış bir klinik araştırmaya katılmaya elverişli olması,

- Araştırmada, yasa ile kapsam dışında bırakılmış doktor ve hastanelerin rol almaması gerekmektedir.

Bu şartların sağlanması halinde rutin hasta masrafları karşılanmaktadır. Yalnızca veri toplama amacıyla ve analiz amaçlı yapılan klinik araştırmalar kapsam dışındadır.

Kusursuz sorumluluk ilkesini benimseyen gelişmiş birçok ülkenin aksine ABD, klinik araştırmalarda zarar gören gönüllülerin zararlarını tazmin ederken haksız fiil hükümlerine göre işlem yapmaktadır. Bu nedenle zarar görüp bunu yargıya intikal ettirenlerin çok küçük bir bölümü zararını karşılayabilecek miktarda tazminata hak kazanırken, çok büyük bir bölümü ya çok yetersiz miktarda tazminat alabilmekte ya da hiç tazminat alamamaktadır.

Son 40 yıldır konuya ilişkin farklı önerilerde bulunmuş olup, öneriler arasında üçü öne çıkmaktadır:

- Konuya ilişkin kurulacak bir ihtisas mahkemesi (Vaccine Court)⁵,
- Tüm ABD'yi kapsayan "Ulusal Tazminat Sistemi",
- Araştırma merkezlerinin veya destekleyicilerin kendilerini ya da gönüllüleri teminat altına almalarını zorunlu tutacak yasal düzenleme.

Washington Üniversitesi, Savaş Gazileri İşleri Başkanlığı, Savunma Bakanlığı, Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve bazı kuruluşlar ile Medicare'in, klinik araştırmalardan kaynaklanan zararlarda haksız fiil esasına göre değil kusursuz sorumluluk esasına göre tazminat düzenlemeleri bulunmaktadır. Bununla birlikte klinik araştırmalara bu kurum ve sistemler kapsamında gönüllü olarak katılanlar, ülke genelinde klinik araştırmalara katılan tüm gönüllülerin, ancak çok ufak bir bölümünü oluşturmaktadır.

⁵ Henry et al., "Just Compensation: a no-fault proposal for research-related injuries", Journal of Law and the Biosciences, 2015, S. 2(3), s. 647: "(...) Over the past 40 years, a number of proposals have been put forth to address the problem of compensation for research-related injuries.¹¹ Of these, the three systems that have garnered the most attention from federal advisory committees considering the issue are as follows: the creation of a specialty court (like the Vaccine Court operated under the National Vaccine Injury Compensation Program) (...)."

Sonuç olarak ABD’de klinik araştırmaların sigortalanmasını zorunlu tutacak herhangi bir yasal düzenleme bulunmamaktadır.

Klinik araştırmalar bakımından dünyada en ileri ÷lkelere birisi olan Kanada’da ise konuya ilişkin kurulan havuz sistemleri öne çıkmaktadır. Neredeyse tüm üniversiteler Canadian Universities Reciprocal Insurance Exchange (CURIE) ile sigorta kapsamındadır. CURIE, yaklaşık 60 üniversite tarafından kullanılmaktadır. Üniversiteler, bu vesile ile klinik araştırmadan doğabilecek riskleri paylaşmaktadır. Değişmekle birlikte teminat kapsamı genellikle klinik araştırma başına 5 milyon ABD doları olmaktadır⁶.

Hastanelerin sorumlulukları da değişiklik arz etmektedir. Mesela kâr amacı gütmeyen Healthcare Insurance Reciprocal of Canada (HIROC), Kanada’daki en büyük sağlık sigortası kuruluşudur ve hastanelerin birçoğu bu kapsamda teminat altındadır. Yine HIROC katılımcıları, klinik araştırmalardan meydana gelen zararı paylaşmaktadır⁷.

4- Çalışma Masasının Önerileri

Bilimsel Çalışmaların Sigorta Edilmesi ve Yürürlükteki Mevzuatın Değerlendirilmesi Masası olarak önerilerimiz aşağıdaki gibidir:

- Klinik araştırmalarda gönüllülerin durumları öncelenmeli, gönüllüler ikinci plâna atılmamalıdır.
- Klinik araştırmaların sigortalanmasında “kusursuz sorumluluk” hükümleri esas alınmalıdır.
- Sigorta/teminat hükümleri bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda, tereddüte yer vermeyecek şekilde açık ve klinik araştırmaya katılacak olan gönüllülerin de anlayabileceği şekilde basit bir dil kullanılarak yazılmalıdır.
- İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzunda, “ilgili mevzuata” gibi atıflar yapılmamalıdır. Kılavuz; normlar hiyerarşisi bakımından kanun, tüzük, yönetmelik, yönerge, genelge vb. düzenlemelerin altında yer alan hukuki metinler olmaları nedeniyle, herhangi bir düzenlemeye atıf yapmak yerine, hükümler açıkça yazılmalıdır.

6 CURIE, <<http://curie.org/about>>. Erişim tarihi: 14.06.2017.

7 HIROC, <<https://www.hiroc.com/About-Us.aspx>>. Erişim tarihi: 14.06.2017.

- Sigortanın süresi klinik araştırmanın sona ermesiyle sınırlı olmamalı, klinik araştırma sona erdikten sonra çalışmanın özelliğine göre birkaç yıl daha sigorta devam etmelidir.
- Gönüllüye imzalatılan bilgilendirilmiş gönüllü onam formlarında yer alması gereken hususların kapsamı net bir şekilde belirlenmelidir.
- 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu’nda yer alan ilke ve esaslar gözetilmelidir. Kanun’da veri sorumluları bakımından öngör÷len yüküml÷lükler yerine getirilmelidir. Kanun bakımından “ilgili kişi” sayılan gönüllülerin, Kanun ile kendilerine tanınan haklarını her aşamada etkin ve kolay bir şekilde kullanmaları mümkün kılınmalıdır.
- Klinik araştırmalarda kullanılması gereken sigorta türleri ile bu sigortaların kapsayacağı rizikolar, teminat bedelleri ve poliçede yer alması gereken diğer unsurlar belirlenmelidir.
- Bu alanda faaliyet gösteren veya göstermeyi planlayan sigorta şirketleri ile bir araya gelerek, klinik araştırmalara katılacak gönüllülerin güvenliğini tehlikeye atmaksızın sigorta bedellerinin nasıl düşür÷lebileceğine ilişkin çalışmaları yapılmalıdır. Bu da aslında yapılan klinik araştırma sayısı ile doğru orantılıdır. Dolayısı ile konuya ilişkin sigorta bedellerinin yüksek olmasının birincil sebebi, ÷lkemizde yapılan klinik araştırmaların az sayıda olmasıdır.
- 2547 sayılı Kanun’un döner sermaye ile ilgili bölüme ve BAP mevzuatına, klinik araştırmalara ilişkin sigorta bedellerinin ödenebileceği ifadesinin ilave edilmesi hususu değerlendirilmelidir.
- AB Tüzüğünde öngör÷len “ulusal tazminat sistemi” ile Kanada’da uygulanan HIROC sistemi incelenerek, ÷lkemize uyarlanmasının mümkün ve faydalı olup olmadığı üzerinde çalışılmalıdır.
- TÜSEB bünyesinde klinik araştırmalarla ilgili bir birim kurulmalıdır.
- Klinik araştırmalarda sigorta konusunun gelişebilmesi için talep oluşturulması ve klinik araştırma bilincinin yerleştirilmesi gerekmektedir.
- Sigorta ile yalnızca tedavi masraflarının karşılanması

maması; haksız fil hükümlerinde olduğu gibi yoksun kalınan kâr, manevi tazminat vb. hususların da göz önünde bulundurulması değerlendirilmelidir.

- Standart tedavi uygulanan gönüllülerin sigortalanmaması konusu değerlendirilmelidir. Standart tedavi uygulanmakta olan gönüllüler hasta haklarından faydalanabilmelidir.
- Bir zarar ile karşılaşmaları halinde gönüllülerin ilk ödemeyi kendilerinin yapmaması, sigortanın doğrudan devreye girmesi hususu düzenlenmelidir.
- Faz-I ve Faz-II klinik araştırmaların, sigorta konusunda farklı düzenlemelere tabi olacağı değerlendirilmelidir.
- Klinik araştırmalara katılan sorumlu araştırmacı ve uygulamacıların yanında araştırmaya katkı sunan ekibin sigortalanması konusu değerlendirilmelidir.

Referanslar:

1. CURIE, <<http://curie.org/about>>.
2. HENRY, Leslie Meltzer/LARKİN, Megan E./PIKE, Elizabeth R, "Just Compensation: A No-Fault Proposal For Research-Related Injuries", Journal of Law and the Biosciences, 2015, S. 2(3), s. 645-668.
3. HIROC, <<https://www.hiroc.com/About-Us.aspx>>.
4. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, RG. 13.04.2013, S. 28617.
5. İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, 13.11.2015.
6. Kişisel Verilerin Korunması Kanunu, RG. 07.04.2016, S. 29677.
7. Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu, RG. 15.05.1987, S. 19461.
8. Sigorta Acenteleri Yönetmeliği, RG. 22.04.2014, S. 28980.
9. Sigortacılık Kanunu, RG. 14.06.2007, S. 26552.
10. Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, RG. 06.09.2014, S. 29111.
11. Türk Borçlar Kanunu, RG. 04.02.2011, S. 27836.
12. Türk Ticaret Kanunu, RG. 14.02.2011, S. 27846.
13. Yükseköğretim Kanunu, RG. 06.11.1981, S. 17506.



İlaç Dışı Klinik Araştırmalarda Etik Kurallar Masası

1- İlaç Olmayan Klinik Araştırma veya Çalışmanın Tanımı

Ülkemizde ilk olarak ilaç klinik araştırmaları ile ilgili mevzuat oluşturulduğundan onu izleyen klinik araştırma tanımlamaları ilaç klinik araştırmalar tanımına atıfta bulunularak yapılmıştır. Sonra oluşturulan “Klinik Araştırmalar” başlığı altındaki mevzuat çeşitli nedenlerle devam ettirilmediğinden “ilaç dışı klinik araştırmalar” tanımı kullanılır olmuştur. Benzer şekilde süreç içindeki aksamalar ve değişiklikler “Girişimsel olmayan klinik araştırmalar” tanımını ve bununla bağlantılı etkinlikleri getirmiştir. Bundan sonra gereken, dışlayıcı değil kapsamı açıklayıcı klinik araştırma tanımlaması yapmak olacaktır. Nitekim, ilaç ve biyolojik ürünler ile ilgili mevzuatı, tıbbi cihaz ve kozmetik araştırmaları kapsayan mevzuat izlemiştir. Bu çerçevede diğer gerekli araştırma alanlarının da kapsamlarının belirlenmesi ve ilgili mevzuatın hazırlanması uygun olacaktır.

Tanımı yapılmış ve düzenlenmesi olan klinik araştırmalar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Tablo 1. Klinik araştırmalar ile ilgili mevzuatlar

13/04/2013 tarihli ve 28617 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik¹

06/09/2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği²

20/09/2015 tarihli ve 29481 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik³

Bunların dışında geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının klinik çalışmaları ile ilgili mevzuat çalışmaları da mevcuttur.

Klinik araştırmaların değerlendirilmesinde önemli hususlardan biri, araştırılan uygulamanın katılımcının sağlık durumunu etkileyip etkilemeyeceğinin saptanmasıdır. Katılımcının sağlık durumunun etkilenebileceği uygulamalar yönetmeliklerden bağımsız olarak Sağlık Bakanlığının yetki ve sorumluluğu altındadır. Bu itibar ile Sağlık Bakanlığı izninin alınması gerekir. Bu tür çalışmalarda Sağlık Bakanlığı izni ile birlikte etik kurul onayının da alınması gerekmektedir. Bunun dışında kalan çalışmalarda yalnızca etik kurul onayı yeterlidir.

Burada yıllar içinde edinilen deneyimlere dayanılarak müdahaleli/müdahalesiz çalışmalar ayırımına gidilmesi üzerinde fikir birliği oluşmuştur. Bu tanımlar İngilizce “interventional / non interventional” kavramlarına karşılık gelmektedir. Öte yandan kişinin vücut bütünlüğünü etkileyen uygulamalar girişimsel olarak adlandırılmaktadır. Bu da İngilizce “invasive” kavramının karşılığıdır. Her ne kadar Türkçede iki tanım örtüşüyor görünse de bilinçli olarak farklı anlamlar atfetmek anlaşılmayı kolaylaştıracaktır. Bu çerçevede, örneğin koroner anjiyografi girişimsel bir uygulama olmakla birlikte, tanı amaçlı yapıldığında müdahalesiz çalışma kapsamına girmekte, buna karşılık psikoterapi girişimsel olmamakla birlikte müdahaleli bir çalışma olarak değerlendirilmektedir.

İlaç olmayan klinik çalışmalarda en büyük kategori tıbbi cihaz çalışmalarıdır, bunlarla ilgili mevzuat ve birikim vardır. Bu çalışmalar kendi içinde müdahaleli/müdahalesiz diye ayrılabilen hatta faz ayırımına benzer bir ayırım da yapılabilmektedir. Diğer bir önemli kategori olan cerrahi çalışmalar için geçerli alana özgü bir mevzuat yoktur. Psikoterapi ve benzeri, ilaç ya da tıbbi cihaz dışı, ancak müdahale içeren çalışmalar için de alana özgü mevzuat yoktur. Ne var ki, geçerli mevzuat ve tabi olunan Biyotıp Sözleşmesi gibi düzenlemeler, tek tek müdahale içeren çalışmaları kapsayan yönetmelikler olmasa da uyulması gereken prensipleri tanımlamaktadır. Dolayısı ile henüz ilgili yönetmelikler tarafından tanımlanmasa da müdahale içeren çalışmaların yine aynı kurallar içinde ele alınması gerektiğini, yasal yaptırımların ve etik kurul değerlendirilmelerinin bu çerçevede kalacağını hatırlatmakta yarar vardır. Yine bu kapsamdaki çalışmaların araştırma niteliğini korumakla birlikte daha ziyade “trial”/“deneme” olarak adlandırılması gerektiğinin altı çizilmelidir.

Sınıflandırmada ve değerlendirmede güçlük çekilen araştırmalar, özellikle de ticari desteği olmayan ve yurakadikilerin dışında kalan akademik olan, müdahale de içermeyen çalışmalardır. Var olan mevzuat hali hazırda bunlar için bir çözüm üretmemekte çünkü bu çalışmalar büyük ölçüde Sağlık Bakanlığı yetki alanı dışında kalmaktadır.

Her ne kadar bir bakış açısı olarak bu örnekleri sunmuş olsak bile çok farklı örnekler ortaya konup çok farklı terminolojiler ortaya çıkarılabilir. Bu doğrultuda önerimiz olarak başlı başına bu alanın bütün tarafları

bir araya gelerek kapsamı tartışmalı, usul ve esasları oluşturmalıdırlar. Bu çerçevede ülke çapında bir standart uygulama oluşturmak için “tavsiye kararları”, “rehberler” yayınlanabilir, ayrıca başlı başına etik kurulları düzenleyen bir mevzuat oluşturulabilir.

2- Klinik Araştırmalarda Avrupa ve Kuzey Amerika’da Kurallar

Araştırmalarda etik, bu çalışmaların yürütülmesi için ayrılmaz bir parçadır. İnsanları temel alan tüm araştırmalar uluslararası anlamda kabul görmüş etik ilkelere uygun yürütülmelidir. Bu ilkeler biyomedikal araştırmalara etik açıdan yol gösteren çeşitli kaynaklarda belirtilmektedir. Helsinki Deklarasyonu⁴ (Dünya Tıp Birliği, 1964) insanda yürütülecek çalışmalar için etik prensipleri belirlemiştir.

Araştırma etiği ve insan hakları arasında kuvvetli bağlantı vardır. Her iki alan birbirini etkilemektedir, ayrıca ortak noktalar vardır. Bu, ‘İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi’⁵ veya diğer adıyla “Oviedo Sözleşmesi”nde gösterilmektedir: Avrupa Konseyi Bakanlarının 1996’da kabul ettiği Oviedo sözleşmesi, insan bedenine yapılacak girişimsel araştırmalar için hükümler içerir. Daha spesifik çalışmaların standardizasyonu için Sözleşme’nin ek protokolleri de vardır. Biyomedikal araştırmalar ile ilgili ek protokolü birçok Avrupa konseyi üyesi imzalamıştır. Ek protokol, genel prensipleri ve araştırmalarda etik komitelerin rolünün spesifik kurallarını içerir, bilgilendirilmiş onam için ilgili şartlar, gizlilik ve bilgilendirme hakkına ilişkin hükümler yer alır.

Diğer önemli uluslararası deklarasyon ve sözleşmeler, UNESCO’nun “Biyoetik ve İnsan Hakları Evrensel Deklarasyonu⁶” ve “Tıp Bilimleri Örgütleri Uluslararası Konseyi”nin (The Council for International Organization of Medical Sciences-CIOMS⁷) ‘İnsanlar ile İlgili Biyomedikal Araştırmalarda Uluslararası Etik İlkeleridir. Avrupa Birliği de, kendi insan hakları mevzuatını oluşturmuştur: “European Charter of Fundamental Rights⁸”(Avrupa Temel Haklar Tüzüğü). Burada birkaç prensip, araştırmalar için etik ilkelerin temelini oluşturur:

- Madde 3: Herkesin fiziksel ve mental bütünlüğüne saygı gösterilmesi hakkı vardır.
Tıpta ve biyolojide özellikle şunlara dikkat edilmelidir:
- Söz konusu kişinin serbest ve bilgilendirilmiş

onamına saygı gösterilmelidir.

- İnsan onuru ile bağdaşmayan, sözde üstün ırk oluşturmaya yönelik (Eugenik) uygulamalar yasaktır.

- İnsanın vücudu ve bölümleri gelir kaynağı yapılamaz.

- İnsanların klonlanarak üretilmesi yasaktır.

- Madde 7: Özel yaşama ve aile yaşamına, haberleşmeye saygı hakkı
- Madde 8: Kişisel bilgilerin korunması hakkı. Bu bilgiler kişinin onayı ile ve spesifik edilen amaçlar için kullanılabilir.
- Madde 13: Akademik özgürlüğe saygı Araştırma projeleri, araştırmanın yürütüldüğü ülkenin yasaları ile uyumlu olmalıdır.

Araştırma projelerini inceleyecek olan etik kurul üyeleri ülkelerindeki biyomedikal araştırmalar ile ilgili kural ve düzenlemeleri ve ayrıca, tüm Avrupa ülkelerinde geçerli olarak kabul edilmiş ve yasal yönden bağlayıcı olan kuralları, evrensel nitelikteki belge ve kılavuzları da bilmelidirler.

Dünya çapında yasa hükmünde bağlayıcı diğer bir belge ise "Uluslararası Sivil ve Siyasal Haklar Antlaşması"⁹ -dir. (Bunun ismi sanırım KİŞİSEL VE SİYASAL HAKLAR ULUSLARARASI SÖZLEŞMESİ)

- Madde 7: Hiç kimse işkence ya da benzeri insanlık dışı aşağılayıcı kötü muameleye tabi tutulamaz. Özellikle hiç kimse özgür iradesiyle izin ve onam vermeden tıbbi ve bilimsel deneylere tabi tutulamaz.
- Diğer uluslararası düzenlemeler:
- Helsinki Bildirgesi⁴ (1964)
- UNESCO'nun "Biyoetik ve İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi"⁶
- Tıp Bilimleri Örgütleri Uluslararası Konseyinin İnsanlar Üzerinde Araştırmalar Uluslararası Etik Kılavuzu⁷ (1993)
- İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu¹⁰ (GCP) (2015)

- ISO 14155:2011 İnsanlar için tıbbi cihazların klinik incelenmesi¹¹ (GCP) (2011)

Biyomedikal araştırmalar ve araştırma etik kurulları Avrupa'da üç yasal düzenlemeye göre yürütülmektedir:

1. Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Konseyinin 2001/20/EC sayılı, 4 Nisan 2001 tarihli yönergesi¹² (Tıbbi ürünlerin insanda kullanımı ile ilgili)
2. Oviedo Sözleşmesi⁵
3. Oviedo Sözleşmesi'nin Biyomedikal Araştırmalar ile İlgili Ek Protokolü
4. Helsinki Bildirgesi⁴ (1964)

Bu düzenlemeler imzalayan ülkeler için bağlayıcı konumdadır.

Ülkelerin iç hukukunda, bu tür araştırmalar ile ilgili uluslararası sözleşmeler ışığında daha kapsamlı yasal düzenlemeler geliştirilmiştir.

3- Biyobanka

Biyolojik örnekler (doku, kan, hücreler) ile yapılan araştırmalar hastalıkların, genetik ve fizyolojik nedenlerinin araştırılması için artan bir şekilde önem taşımakta ve biyobankalarda saklanmaktadır. Biyobankaların kurulması, gerekli yönetmelik ve rehberlerin hazırlanmasını gerekli kılmaktadır. Bilgilendirilmiş onamın önemi ve tanımı konusunda çelişkiler yaşanmaktadır. Örnekler kodlansa da koddan kişiye ulaşılabilirdiği ve anonimleşmemiş örnek olduğu için gelecekte yapılacak araştırmalarda kişinin onamı gerekmektedir. Gelecekte yapılacak araştırmalar için genel onam almak birçok Avrupa ülkesinin (Almanya, İngiltere, İsveç, İzlanda, Estonya) rehberlerinde kabul görmektedir. Avrupa Konseyinin Biyoetik Komitesi: "İnsan orijinli biyolojik materyal alınırken, kişilere gelecekteki kullanım için izinleri olup olmadığı sorulmalıdır" ifadesini gerekli görmekte, bu tür onamlar, gelecekte yapılacak projeleri de içerecek şekilde olmalı ve katılımcı onamını istediğinde geri çekebilecek şekilde düzenlenmelidir. Geri çekme hakkı önceki çalışmaları kapsamaz. Onam belgeleri kişiye yönelik tanı ve tedavi sürecinde ulusal ve uluslararası çok merkezli bilimsel ve biyoteknolojik çalışmaların yapılmasına imkân vermemelidir.

4- Klinik Araştırmalarda Sağlık Bakanlığının Kuralları

Avrupa Konseyinin 1997 yılında imzaya açtığı İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi TBMM tarafından 2003 yılında kabul edilmiş ve 20 Nisan 2004 tarihli ve 25439 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Sözleşme’nin beşinci bölümü bilimsel araştırmalar ile ilgili hükümler içermekte olup 16. maddesine göre biyoloji ve tıp alanındaki araştırmaların bilimsel değerinin, araştırma amacının öneminin değerlendirilmesi ve etik bakımdan kabul edilebilirliğinin çok disiplinli bir gözden geçirmeye tabi tutulması dâhil, yetkili bir kurum tarafından bağımsız bir şekilde incelendikten sonra onaylanmış olması gerekmektedir.

11 Haziran 2011 tarihli ve 27961 (mükerrer) sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi’ne Ek Protokol ise biyotıp alanında insanlara müdahaleyi kapsayan her türlü araştırmaya ilişkin kuralları belirtmektedir. Protokolün 7. maddesine göre araştırma yalnızca, araştırmanın amacının, öneminin değerlendirilmesi ve etik olarak kabul edilebilirliğinin multidisipliner tetkiki dâhil olmak üzere, bilimsel esasının bağımsız olarak incelenmesinin ardından yetkili organ (competent body) tarafından tasdik edilmesi kaydıyla uygulamaya konulabilir.

İnsan üzerinde yapılacak bilimsel amaçlı araştırmalar ve bunların usul ve esasları iç hukukumuzda 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 13 ek 10. maddesi ile düzenlenmiş olup buna göre Sağlık Bakanlığı’na bağlı ve/veya bakanlık ile ilgili kuruluşlarından izin alınması gerekli araştırmalar;

- Herhangi bir tedavi yöntemi veya araçları,
- Ruhsat veya izin alınmış olsa dahi;
- İlaç ve terkipleri, tıbbi ve biyolojik ürünler, bitkisel ürünlerin,
- Kozmetik ürünler ve hammaddelerin,
- Tıbbi cihazların,

bilimsel araştırma amacıyla insanlar üzerinde kullanılması olarak sayılmıştır.

Ayrıca aynı maddenin devamında insan üzerinde ara-

tırma yapılabilmesinin şartları belirtilmiş olup Sağlık Bakanlığınca bağlı ve/veya ilgili kuruluşlarından izin alınmasının yanında;

1. Araştırmanın, öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması,
2. 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,
3. Araştırmanın, insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması,
4. Araştırma sırasında kişiye insan onuruyla bağdaşmayacak ölçüde acı verici yöntemlerin uygulanmaması,
5. Araştırmayla varılmak istenen amacın, bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması,
6. Üzerinde araştırma yapılacak ilgilinin, araştırmanın mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı rızasının olması ve bu rızanın herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması,
7. Yapılacak araştırmayı ilgili etik kurulun uygun görmesi, şeklindedir.

İlgili madde aynı zamanda araştırma yapılabilecek yerler, gönüllü hakları, etik kurul ve danışma kurulunun yapısı, görev ve yetkilerine ilişkin hükümler içermektedir.

5- Etik Kurul Onay ve Sağlık Bakanlığı İzni

Klinik araştırmaların yürütülmesi ve Sağlık Bakanlığının ilgili birimleri tarafından söz konusu araştırmaların değerlendirilmesi aşamasında uluslararası sözleşme hükümleri ile Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun ek 10. maddesinde belirtilmiş olan temel hükümler ve ilgili mevzuat esastır.

Aynı zamanda klinik araştırma alanlarına göre insanlar üzerinde bilimsel araştırma yapılmasına dair usul ve

esaslar, Sağlık Bakanlığına bağlı ve/veya ilgili kuruluşlarının yayımladığı yönetmeliklerle düzenlenmiştir (Tablo 2). Ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç ve terkiplerinin, tıbbi ve biyolojik ürünler, bitkisel ürünler, kozmetik ürünler ve hammaddeleri ile tıbbi cihazların klinik araştırmalarına ilişkin üç yönetmelik yürürlükte olup bunların dışından kalan insanda doğrudan müdahaleyi içeren klinik araştırmalara dair usul ve esasların belirlendiği mevzuat ise hazırlık aşamasındadır.

Kanun maddesinde belirtildiği üzere insana müdahaleyi içeren tüm araştırmalarda etik kurul onayı zorunlu olup etik kurullar ilgili yönetmeliklere göre teşkil olunur (Tablo 3). Klinik araştırmaların izni konusunda ise Sağlık Bakanlığı yetkili organ (competent body) konumundadır. Klinik araştırma alanlarına ve araştırma ürünü/yöntemi tiplerine göre yetkili birimler Tablo 4'te belirtilmektedir.

6- Sorumluluklar (GCP, Finansman, Sigorta)

Temelini güncel Helsinki Bildirgesi'ne dayanan ilkelere alan İyi Klinik Uygulamaları (İKU-GCP), insanlar üzerinde yapılacak olan klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin etik ve bilimsel bir kalite standardıdır. Klinik araştırmalar, iyi klinik uygulamalarına, ilgili mevzuata ve etik ilkelere uygun şekilde gerçekleştirilmelidir.

Destekleyici, klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluştur. Sorumlu araştırmacı ise araştırma konusu ile ilgili uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış ve araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya dış hekimidir. Destekleyici ve araştırmacılar klinik araştırmaları İKU'da tanımlanan görev ve sorumlulukları doğrultusunda yürütmek zorundadırlar.

Araştırmanın her türlü hukukî ve mâli sorumluluğu destekleyiciye aittir. Onaylanan araştırma protokolünde belirtilen ve araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün, ürünlerin kullanılmasına mahsus cihaz ve malzemeler ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli destekleyici tarafından karşılanır. Bu bedel, gönüllüye veya Sosyal Güvenlik Kurumu'na ödettilmez.

Gönüllülerin klinik araştırmadan doğabilecek zararlara karşı güvence altına alınması amacıyla;

- Ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç ve terkiplerinin, tıbbi ve biyolojik ürünler, bitkisel ürünler için Faz IV klinik araştırmaları ve gözlemsel ilaç çalışmaları dışındaki klinik araştırmalara katılacak gönüllüler için ilgili mevzuat gereğince sigorta yaptırılması zorunludur.
- “CE” işareti taşıyan ve tıbbi cihazın imalatçısı tarafından belirtilen kullanım amacı doğrultusunda yapılan tıbbi cihaz klinik araştırmalarında etik kurulun fayda-risk oranına göre uygun görmesi şartı ile sigorta aranmaz ancak diğer tüm tıbbi cihaz klinik araştırmalarında gönüllülere sigorta yapılması şarttır.
- Çalışma veya araştırmaya katılan gönüllülerin çalışma veya araştırma sırasında kullanılan kozmetik ürün veya hammaddelerinden ve uygulanacak işlemlerden dolayı oluşabilecek zarara maruz kalması halinde sigorta teminatı verilir.
- İlaç dışı klinik araştırmalarda ise fayda-risk oranına göre etik kurul ve kurum tarafından sigorta yaptırılması talep edilebilir.

7- Veri Yönetimi

Bir araştırmanın yürütülmesi ve elde edilen verilerin kalitesinin değerlendirilmesi ancak veri yönetimi ile sağlanabilir. Klinik veri yönetimi, her araştırmanın doğruluğunu, kalitesini, bütünlüğünü ve zamanlamasını kontrol altında tutan esas işlevlerden biridir. Araştırma yürütücüleri (destekleyici ve araştırmacılar) gönüllülerin haklarının ve sağlığının korunması, araştırma verilerinin doğru, eksiksiz ve kaynak belgeler ile doğrulanabilir olması, araştırmanın mevcut onaylanmış araştırma protokolüne, iyi klinik uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesini sağlamak amacıyla araştırmada veri yönetimi uygulamak zorundadır.

Gerekli temel belgeler, bir araştırmanın yürütülmesini ve elde edilen verilerin kalitesinin değerlendirilmesini tek başına ve toplu olarak sağlayan belgelerdir. Bu belgeler sorumlu araştırmacı veya diğer araştırmacıların, destekleyici ve izleyicinin iyi klinik uygulamaları standartlarına ve ilgili mevzuata uyduğunu gösterir. Bu belgelerin ilgililere zamanında sunulması, araştırma yürütücüleri tarafından başarılı bir şekilde yönetilmesi ile sağlanabilir. Hazırlanması gereken belgeler, araştırma-

Tablo 2- Klinik Araştırma Alanlarına Göre Yönetmelikler

Tür	Yönetmelik	Kapsam
Ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç ve terkiplerinin, tıbbi ve biyolojik ürünler, bitkisel ürünler.	13/04/2013 tarihli ve 28617 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ¹ .	Bu Yönetmelik, biyoyararlanım ve biyo eşdeğerlik çalışmaları dâhil, ruhsat veya izin alınmış olsa dahi insanlar üzerinde yapılacak olan ilaç, tıbbi ve biyolojik ürünler ile bitkisel ürünlerin klinik araştırmaları, klinik araştırma yerlerini ve bu araştırmaları gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişileri kapsar.
Tıbbi cihazlar	06/09/2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği ²	Bu Yönetmelik, gözlemsel tıbbi cihaz çalışmaları da dâhil tüm tıbbi cihaz klinik araştırmalarını, klinik araştırma yerlerini ve bu araştırmaları gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişileri kapsar.
Kozmetik ürünler ve hammaddeleri	20/09/2015 tarihli ve 29481 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ³	Bu Yönetmelik, gönüllüler üzerinde kozmetik ürün veya hammaddeleri ile yapılacak olan etkinlik çalışmaları, güvenlilik çalışmaları veya klinik araştırmaları, çalışma ve araştırma yapılacak yerleri, bu çalışmaları ve araştırma gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişileri kapsar.

Tablo 3 – Yetkili Etik Kurullar

Tür	Yönetmelik – Etik Kurul
Ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç ve terkiplerinin, tıbbi ve biyolojik ürünler, bitkisel ürünler	13/04/2013 tarihli ve 28617 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (6. Bölüm) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Biyoyararlanım-Biyo eşdeğerlik Çalışmaları Etik Kurulu
Tıbbi cihazlar	13/04/2013 tarihli ve 28617 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (6. Bölüm) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Kozmetik ürünler ve hammaddeleri	20/09/2015 tarihli ve 29481 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (5. Bölüm) Kozmetik Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Tablo 4 – Yetkili Sağlık Bakanlığı Birimleri

	Yönetmelik	Kapsam
1	İlaç ve terkipleri Tıbbi ve biyolojik ürünler Bitkisel ürünler	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı
2	Tıbbi cihazlar	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluş ve Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı
3	Kozmetik ürünler ve hammaddeleri	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Ürünler Daire Başkanlığı
4	Kök hücre, organ ve doku nakli klinik araştırmaları	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı
5	Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yöntemleri	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı
6	2'nci, 3'üncü, 4'üncü ve 5'inci madde dışında kalan araştırmalar	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı

nın klinik fazı başlamadan önce, araştırmacının klinik fazı gerçekleştirilirken ve araştırma tamamlandıktan veya sonlandırıldıktan sonra olmak üzere üç bölüm halinde gruplandırılmıştır.

Bu dokümanlar araştırmacının yürütülmesinin geçerliliğini ve toplanan verilerin bütünlüğünü doğrulayan sürecin bir parçası olarak, sağlık otoriteleri tarafından incelenir. Başarılı bir klinik araştırma, test edilen hipotez hakkında tam ve doğru bilgi vermek üzere verilerin toplandığı ve analiz edildiği araştırmadır. Veri yönetiminin kalitesi, başarı için kritik öneme sahiptir. Veri yönetiminde amaç; tutarlılık, doğruluk ve tamlık, validite (geçerlilik), arşivleme ve istatistiksel analiz için yüksek kalitede bir veri tabanı oluşturmaktır.

8- Klinik Araştırmalarda Fazlar

Faz kavramı ilaç çalışmaları için geliştirilmiştir. Temel olarak insanlara (Faz 1) ve hastalara (Faz 2) ilk kez uygulamayı, başka tedavilerle karşılaştırmayı (Faz 3) ve ürün sağlık otoritesi tarafından onaylanıp piyasaya çıktıktan sonraki (Faz 4) çalışmaları ifade etmektedir. Faz 4 çalışmaları başlığı ürün piyasaya çıktıktan sonra yapılan pazarlama sonrası gözetim (post marketing

surveillance) amacıyla yapılmaktadır. Bu aşamada güvenlilik ile birlikte etkililik de değerlendirilmekte, uzun dönem, geniş hasta popülasyonu ve diğer uygulamalarla karşılaştırma imkânı bulunarak birçok değerli bilgi edinilmektedir. O bakımdan, bu aşamada gerçekleşen prospektif randomize denemeler, retrospektif çalışmalar ve gözlemsel çalışmaları mercek altına almak ve tanımlamaları sağlam temellere dayandırmak elzemdir. Gözlemsel çalışmalar, ürünlerin Türkiye'de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, mevcut güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, ruhsatlı endikasyonunda reçete edilen ilaca, tıbbi cihaza, ürüne ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalarıdır. Fazların numaralandırılması değil ama tanımlanmasındaki mantık ilaç olmayan çalışmalara da uygulanmalıdır. Tıbbi cihaz çalışmaları için böyle bir ayırım vardır ve CE belgesi olup olmamasına göre ayırım gerçekleştirilmektedir. Bunların dışında kalan müdahaleli çalışmalar için de bu ölçütler gözetilmelidir.

Gözlemsel çalışmalarda fazlandırma mümkün değildir. Ne var ki ticari kullanımın amaçlanması, ruhsatlandırma, fikri mülkiyet gibi konular dikkate alınmalıdır.

9- Ülkemizde Klinik Araştırmalar Kurallarını Uygulamada Amerika ve Avrupa'dan Farklar Nelerdir? Türkiye İçin Öneriler?

İlaç ve tıbbi cihaz için uygulamalar ve mevzuat Avrupa Birliği ile uyumludur. Diğer alanlarda Avrupa Birliği uyum çalışmaları devam etmektedir.

10- Akupunktur ile İlgili Yapılabilecek Çalışmalar-da Usul ve Esaslar Nasıl Olmalıdır?

Bu ve benzeri alanlarda yapılacak araştırmalar için alanların özellikleri göz önüne alınarak usul ve esaslar belirlenmelidir.

11- Destekleyici: Çalışmalarda Neler Desteklenmelidir?

Temel ölçü araştırma nedeniyle araştırma kurumuna veya SGK'ya mali yük oluşturulmamasıdır. Araştırmada mevcut cihazların ve malzemelerin kullanılması söz konusu olabilmektedir. Araştırmalarda kullanılacak rutin dışı laboratuvar ve görüntüleme giderleri destekleyici tarafından karşılanır. Araştırmacı başlangıçlı akademik çalışmalarda kontrol grubu SGK tarafından ödenebilir.

12- Kontrol Grubu Destekleyici Tarafından Ödenmeli midir?

Kontrol grubuna da hasta veya araştırma grubu gibi işlem yapılmaktadır. Kontrol grubunun getirdiği mali yük destekleyici tarafından ödenmelidir.

13- Hastaların Sigorta Edilmesi Nasıl Olmalıdır?

İlaç dışı klinik araştırmada hastaya araştırma nedeniyle özel müdahale söz konusuysa sigorta yapılmalıdır. Hastaların sigorta edilmeleri araştırma nedeniyle oluşacak sağlık sorunlarına yönelik sınırlı sigorta şeklinde olmalıdır. Araştırma bitince veya bazı araştırmalarda araştırma bitiminden sonra uygun görülen bir sürede sona ermelidir. Sigortanın bedeli oluşabilecek hasarlarla göre resmi olarak önceden belirlenmelidir. Sigorta şirketlerinin kendi isteklerine bırakılmamalıdır.

14- Araştırmacı Tarafından Tasarlanıp Desteklenen (Investigator Initiated) İlaç Dışı Çalışmalarda Varsa Kontrol Grubu Desteklenmeli midir? Firma Çalışmalarında Kontrol Grubu Desteklenmeli midir?

Kontrol grubunun çalışmadan olumsuz etkilenme olasılığı varsa sigorta edilmelidir. Kontrol grubu sponsorluğunun içeriği netleştirilmelidir. Örneğin ilaç araştırmalarında kontrol grubu da firma tarafından desteklenmektedir. İlaç dışı araştırmalarda ise kontrol grubuna özel bir risk yüklenmemektedir. Kontrol grubunun aldığı risk yoksa sadece kontrol grubu için yapılacak masraflar desteklenmektedir. Kişilerin kendilerine özel ödeme yapılmamalıdır.

15- Firma Çalışmalarında Araştırmacıya ya da Araştırma Personeline Ödeme Yapılmalı mıdır?

Firma, çalışmasının sonucundan 3 grup fayda elde edecektir. Firma kendi amaçlarına yönelik araştırma yapmış olacaktır ve sonuçlarını kullanacaktır. Araştırmacı araştırma yaparak akademik faaliyet yapmış olacaktır. Araştırmanın sonucundan fayda elde edecek olan kullanıcılar olacaktır. Bu üç grup içinde araştırma sonucunda uzun süreli ve büyük miktarda mali gelir elde edecek olan firmadır. Bu nedenle araştırmacı ya da araştırma personeline ödeme yapılmalıdır.

16- Yapılan Ödemelerde Döner Sermaye Kesintisi Olmalı mıdır? Halen Uygulanan Kesinti Oranları Uygun mudur?

Firmanın faydalanacağı bir çalışmada kurumun araştırmacısı ve kurumun ortamı kullanılmaktadır. Araştırmada ortaya çıkan ek ödemelerin yanında kurumun imkânlarının kullanılması nedeniyle döner sermaye kesintisi olmalıdır. Döner sermayesi kesintisi ilgili kurumun verdiği karara göre değişmektedir. Gelirin %60-70 kadarı araştırmacıya verilmektedir. %30-40 kuruma kesinti yapılmaktadır. Kurumun çalışanın başka bir firma veya kurum tarafından ücretli olarak çalıştırılmasında mesleki üretim ve araştırma konuları ayrı değerlendirilebilir. Araştırma amaçlı işbirliğinde döner sermaye kesintisi daha düşük seviyede olabilir.

17- Bilimsel Çalışmanın Bilimsel Düzeni ve Getirisine Yönelik Etik Kurulun Değerlendirmesinin Bilimsel Özgürlüğe Müdahale Olup Olmadığı?

Bilimsel çalışmanın bilimsel düzenlenmesinde birtakım açık hatalar olabilmektedir. Örneğin kontrol grubu gereken durumlarda kontrol grubu belirlenmemiş veya uygun olmayacak şekilde belirlenmiş olabilmektedir. Araştırmanın yönteminin düzenlenmesi araştırmanın güvenilirliğine zarar verecek düzeydeyse etik kurul düzeltme istemelidir. Düzeltme araştırmanın bilimsel amacına yönelik değildir, bilimsel yöntem düzenlenmesine yöneliktir.

18- Araştırmacının Etik Kurul Tarafından Yanlışlık Yapıldığı Yönündeki İtirazını Kim Karara Bağlayacaktır?

Bu günkü uygulama içinde araştırmacı etik kurula itiraz dilekçesi yazabilmekte ve kendisine cevap verilmektedir. Bu kanal ilk işletecek kanal olmalıdır. Etik kurulun verdiği cevap araştırmacıyı tatmin etmezse araştırmacı başka bir etik kurula başvurarak etik kurul onayı alabilmektedir. Mevcut şartlarda araştırmacının bir şekilde etik kurul kararı almasının önü açıktır. Ancak "Etik kurul başvurusu Türkiye çapında sadece bir etik kurula yapılabilir" kararı verilirse dosyası reddedilen araştırmacının mağduriyet iddiasını karara bağlayacak bir üst kurulun oluşturulması gereklidir (Tek Etik Kurul, tek karar ilkesi gereği aslında bir üst kurul oluşturulması uygun değildir ancak ilaç klinik araştırmaları yönetmeliğinde danışma kurulu tanımı mevcuttur. Bu danışma kurulu bağlayıcı değildir ama tavsiye edici karar alabilir ve Bakanlık tarafından teşkil edildiği için Etik Kurullar bu kararları önemser.)

19- Mesai Dışı Serbest Çalışan Öğretim Üyelerinin Ödeme Durumu Ne Olmalıdır?

Kısmi zamanlı çalışan araştırmacılara yapılacak ödemeler ile tam zamanlı çalışan araştırmacılara yapılan ödemeler aynı oranda olmalıdır. Bu oranlar tam zamanlı çalışan araştırmacılar için aşağıdaki mevzuatla düzenlenmiştir:

a. Üniversite kadrosunda olanlar için:

5746 sayılı kanun¹⁴, 5. maddesi ile, 2547 sayılı YÖK kanuna eklenen bir madde ile, üniversite-sanayi iş birliği kapsamında araştırma ve geliştirme, tasarım ve yenilik projeleri ile faaliyetleri sonucunda elde edilen gelirlerin döner sermaye işletmesinin ayrı bir hesabında toplanacağı ve bu gelirlerden herhangi bir kesinti yapılmayacağı hüküm altına alınmıştır. Böylece bu kapsamda görev yapan öğretim elemanına ödenecek gelirin %85'i, herhangi bir vergi kesintisi yapılmaksızın ilgili öğretim elemanına ödenecektir. Ayrıca, bu kapsamda değerlendirilecek proje ve faaliyetlere, öğretim elemanının müracaatı doğrultusunda, üniversite yönetim kurulunun izni ile karar verilecektir.

b. Sağlık Bakanlığı kadrosunda olanlar için:

Döner Sermaye İşletmesi Kapsamında Destekleyici Talebi ile Yürütülecek Çalışmalar ile İlgili Usul ve Esaslar Hakkında Yönerge¹⁵ (02/11/2011 tarih ve 28103 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 58. maddesinin 13. fıkrasına istinaden hazırlanmıştır.)

Madde 11. (1): Çalışmalardan tahsil edilen gelirin %65'i ilgili personele ödenir. İlgili personele ödenecek kısmın dağılımı yönerge ekinde belirtilen hususlara göre yapılır.

Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığınca 1. ve 2. faz çalışmaları ARGE kapsamında değerlendirilmemektedir. 1. ve 2. faz çalışmaları Türkiye'de yapıldı ise ancak o zaman 3. faz çalışmaları ARGE kapsamında değerlendirilmektedir. Buna ilişkin yönetmelik maddesi aşağıda sunulmuştur. 1. ve 2. faz çalışmalarının da ARGE kapsamına alınması önerilmektedir.

İlgili yönetmelik maddesi:

Araştırma, Geliştirme ve Tasarım Faaliyetlerinin Desteklenmesine ilişkin Uygulama ve Denetim Yönetmeliği¹⁶ (Resmi gazete sayısı: 29797, Tarihi: 10 Ağustos 2016)

Madde 5: Ar-Ge ve Yenilik Sayılmayan Faaliyetler:
d) İlaç üretim izni öncesinde en az 2 aşaması yurt içinde gerçekleştirilmeyen klinik çalışmalar ile üretim izni sonrasında gerçekleştirilen klinik çalışmalar.

Sonuç olarak,

- İlaç olmayan klinik araştırma kavramı yerine klinik araştırmalar kavramının bütüncül değerlendirilmesi gerekmektedir. (Cerrahi yöntem, geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları, biyobanka, organ ve doku vb. nakil araştırmaları, kök hücre çalışmaları, gen terapi araştırmaları vb.)
- Müdahaleli/müdahalesiz çalışmalar ayrımı ve tanımları yapılmalıdır.
- Mevzuatı bulunan veya geliştirilen alanlar dışında kalan müdahalesiz çalışmalar için çalışma yapılması gerekmektedir.
- Ülkemiz, klinik araştırmalarda "ICH-GCP" ve EMA kriterleri doğrultusunda uygulamalarını yürütmektedir, uyum çalışmaları sürmelidir.
- Sağlık Bakanlığı, uluslararası sözleşme ve mevcut yönetmelikler ile uygulamalarını gerçekleştirmektedir, uyum çalışmaları sürmelidir.
- Etik kurulların bilimsel içeriği değerlendirme sınırları; red kararlarının itiraz başvurularının nasıl değerlendirileceği ve itiraz sayısının belirlenmesi gerekmektedir. Aynı zamanda etik kurul üyelerinin hizmet içi eğitimleri periyodik olarak yapılmalıdır.
- Online etik kurul başvuru sisteminin oluşturulması ve tek etik kurul kararının yeterli olması önerilmektedir.

Referanslar:

1. 13/04/2013 tarihli ve 28617 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
2. 06/09/2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği
3. 20/09/2015 tarihli ve 29481 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
4. Helsinki Bildirgesi, <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
5. Biyoloji Ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları Ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları Ve Biyotıp Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun
6. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, UNESCO
7. Ethics and Research on Human Subjects. International Guidelines, <https://cioms.ch/shop/product/ethics-and-research-on-human-subjects-international-guidelines/>
8. EU Charter of Fundamental Rights, http://www.echr.coe.int/Documents/Convention_ENG.pdf
9. İşsel Ve Siyasal Haklar Uluslararası Sözleşmesi,
10. http://www.uhdigm.adalet.gov.tr/sozlesmeler/coktaraf-lisoz/bm/bm_05.pdf
11. İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPages/%C4%Boyi%20Klinik%20Uygulamalar%C4%B1%20K%C4%B1lavuzu.pdf>
12. ISO 14155:2011 İnsanlar için tıbbi cihazların klinik incelenmesi (GCP),
13. Regulation (Eu) No 536/2014 Of The European Parliament And of The Council of 16 April 2014 On Clinical Trials On Medicinal Products For Human Use, And Repealing Directive 2001/20/EC
14. 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu
15. 5746 sayılı Araştırma, Geliştirme Ve Tasarım Faaliyetlerinin Desteklenmesi Hakkında Kanun
16. Döner Sermaye İşletmesi Kapsamında Destekleyici Talebi ile Yürütülecek Çalışmalar ile İlgili Usul ve Esaslar Hakkında Yönerge
17. Araştırma, Geliştirme ve Tasarım Faaliyetlerinin Desteklenmesine ilişkin Uygulama ve Denetim Yönetmeliği



Biyobenzer İlaçlarla Yapılan Çalışmalarda Etik Kurallar Masası

1- Giriş

Türkiye Bilimler Akademisi'nin 12-14 Ocak 2017 tarihlerinde gerçekleştirdiği 'Klinik Araştırmalarda Faz Çalışmaları ve Etik Kurallar Çalıştayı'nda yer alan 'Biyobenzer İlaçlarla Yapılan Çalışmalarda Etik Kurallar Masası'nda biyobenzer ilaçları kapsamına alan aşağıdaki sorulara yanıt oluşturmak üzere görüş ve öneriler alınmış ve tartışmalar yapılmıştır. Toplantıda tartışılanlar kapsamında raportör tarafından hazırlanan taslak rapor tüm katılımcılara elektronik ortamda gönderilmiş, görüş ve öneriler ile yazım sürecine katılım talep edilmiştir. Taslak rapor üzerinde yapılan revizyonlar sonucunda raporun tamamlanması ve son şekline getirilmesi tüm katılımcıların bilgisi dâhilinde gerçekleştirilmiştir.

2- Tanımlar:

T.C. Sağlık Bakanlığımızın 07.08.2008 tarihli 'Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuzu'nda "biyobenzer ilaç ruhsatlı biyolojik referans bir ilaca benzerlik gösteren ilaçlara verilen ad" olarak tanımlanmaktadır. Bu kılavuzda biyobenzer ürünlerin etkin maddelerinin, ilgili biyolojik referans ilaçların benzeri olduğu, biyobenzer ve biyolojik referans ilaçların genel olarak aynı güçte, aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanıldığı belirtilmektedir.

'Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz'da yer alan biyolojik ilaç tanımında biyolojik ilacın etken maddesi niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimyasal, biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş ürün olduğu açıklanmıştır. Biyolojik ilaçlar arasında immünolojik ürünler, kan ürünleri, rekombinant proteinler, monoklonal antikorlar ve tıbbi tedavi ürünleri gibi ürünler yer almaktadır.

EMA'nın biyobenzer ilaçların kalitesi ile ilgili gereklilikleri açıkladığı kılavuzunda ise "biyobenzer olarak adlandırılan benzer biyolojik tıbbi ürün ruhsatlı referans tıbbi ürüne benzer olan biyolojik ilaçtır" tanımı yapılmış olup, benzer biyolojik tıbbi ürünün (biyobenzer ilaç) etkin maddesinin referans tıbbi ürüne benzer olan ve bilinen bir etkin madde olduğu belirtilmiştir. Biyobenzer ilacın kalite kapsamındaki verilerinin, 'Beşeri Tıbbi Ürünler' başlıklı 2001/83/EC Direktifi Modül 3'te tanımlandığı şekilde Avrupa Farmakopesi, Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi ve Uluslararası Harmonizasyon Konseyi (International Council for Harmonisation (ICH))

Kılavuzlarında yer alan teknik gereksinimleri karşılaması istenmektedir .

Ulusal ilaç mevzuatımızda yer alan 'Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin uyum sağlandığı Avrupa Birliği'nin 2001/83/EC Direktifinde biyolojik tıbbi ürün (biyolojik ilaç) tanımı yer almakta olup, biyolojik tıbbi ürünün biyolojik etkin madde içeren bir ürün olduğu açıklanmıştır. Bu direktife göre biyolojik etkin maddenin biyolojik bir kaynak tarafından üretilen veya biyolojik bir kaynaktan ekstre edilen ve üretim işlemleri, karakterizasyon ve kalitesinin gösterilmesinde fiziko-kimyasal-biyolojik analizlerin kombinasyonunu gerektiren biyolojik madde olduğu belirtilmektedir².

Avrupa Birliği'nin 2001/83/EC2 Direktifinde immünolojik tıbbi ürünlerin, insan kanı ve insan plazmasından elde edilen tıbbi ürünlerin, EEC/2309/93 Regülasyonunun ekine atıf yapılarak rekombinant DNA teknolojisi, transforme memeli hücreleri dâhil olmak üzere prokaryot ve ökaryotlarda biyolojik olarak aktif proteinleri kodlayan genlerin kontrollü ekspresyonu, hibridoma ve monoklonal antikor yöntemlerini içeren biyoteknolojik işlemlerden birisinin kullanılması ile elde edilen tıbbi ürünlerin ve 2001/83/EC Direktifinin 4. kısmında açıklanan ileri tedavi tıbbi ürünlerinin (somatik hücre tedavisi tıbbi ürünü, gen tedavisi tıbbi ürünü, doku mühendisliği tıbbi ürünü, kombine ileri tedavi tıbbi ürünü) biyolojik tıbbi ürün olarak göz önüne alınması belirtilmektedir². Ayrıca EMA, rekombinant proteinleri, monoklonal antikorları, insan kanı ve insan plazmasından elde edilen tıbbi ürünleri, immünolojik tıbbi ürünleri ve ileri tedavi tıbbi ürünlerini biyolojik tıbbi ürünlere örnek olarak göstermektedir .

FDA'nın Halk Sağlığı Hizmeti Yasasının 351 (i) maddesinde, biyobenzerlik "biyolojik ürünün klinik olarak aktif olmayan bileşenlerinin minör farklılıklarına rağmen, referans ürüne büyük ölçüde benzer" olması ve "güvenlilik, saflık, potens açısından biyolojik ürün ile referans ürün arasında klinik olarak anlamlı farklılıkların bulunmaması olarak tanımlanmaktadır .

FDA biyobenzer ürünü referans ürün olarak bilinen ve FDA tarafından onaylanmış bir ürüne büyük ölçüde benzerliğinin ve ayrıca güvenlilik ve etkililik açısından referans üründen klinik olarak anlamlı

farklılıklarının olmadığı gösterilmesi temelinde onaylanan bir biyolojik ürün olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik ürünlerin ise; insanlarda bir hastalık ya da durumun önlenmesi ya da tedavisi için uygulanabilecek bir virüs, terapötik serum, toksin, antitoksin, aşı, kan, kan bileşeni ya da türevi, allerjik ürün, protein (kimyasal olarak sentezlenen polipeptidler hariç) veya analog ürün içerdiği bildirilmektedir. Bu tanımda sözü edilen proteinler, 40 amino asitten büyük, spesifik olarak tanımlı bir diziyeye sahip tüm alfa amino asit polimerlerini; kimyasal olarak sentezlenen polipeptidler ise a) tamamen kimyasal sentez ile üretilen ve b) yapı olarak 100 aminoasitten küçük olan tüm alfa amino asit polimerlerini kapsamaktadır . .

Biyolojik ürünler arasında allerjen ekstreler, kan ve kan ürünleri, hücre ve gen tedavisi ürünleri, transplantasyonda kullanılan insan dokusu ve hücre üretilen ürünler ve aşılarda kullanılan insan dokusu ve hücre üretilen ürünler FDA'nın 'The Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)' birimi, kanser ve diğer hedeflenmiş tedaviler için tasarlanan monoklonal antikorlar, sitokinler, büyüme faktörleri, trombolitikler gibi enzimler ve immünomodülatörler 'The Center for Drug Evaluation and Research (CDER)' birimi tarafından değerlendirilmektedir . Biyobenzer ilaç tanımı ve kapsamında dünyadan farklı bir tanımlamaya gitmememiz önemlidir. Çünkü sadece ulusal ihtiyacımızın değil, uluslararası taleplerin de karşılanması amaçlanmalıdır. Uluslararası kriterlere uyumu sağlanmış ulusal mevzuata göre üretilen biyobenzer ilaçların, yurt dışı sağlık otoritelerinde ruhsatlandırılabilmesi ve takibinde, ihracatında, uluslararası kriterlere uygunluk ile güven ve avantaj sağlanacağı, dış pazarlara ihracat yapılabileceği ve bunun ulusal ekonomimize büyük bir katkı oluşturacağı tüm katılımcıların ortak görüşleridir. Yalnızca ulusal pazarı hedef alan biyobenzer tanımlarının ya da üretimlerinin beklenen ekonomik kazanımları sağlamaktan uzak olacağı aşikârdır.

3- Biyobenzer İlaçlarla Yapılan Klinik Çalışmalarda Kuzey Amerika'da Kurallar

FDA, EMA gibi ürüne özgü kılavuzlar yayımlamamakla birlikte, 10.01.2017 tarihi itibarı ile biyobenzer ürün gelişimine yönelik, bir kısmı halen taslak durumunda olan 8 kılavuz yayımladığı görülmekte olup, bunlar aşağıda yer almaktadır :

1. Labeling for Biosimilar Products Guidance for Industry, CDER/CBER, March 2016
2. Formal Meetings Between the FDA and Biosimilar Biological Product Sponsors or Applicants; Guidance for Industry, CDER/CBER, November 2015
3. Biosimilars: Additional Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009; Draft Guidance, CDER/CBER, May 2015
4. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; Guidance for Industry, CDER/CBER, April 2015
5. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product; Guidance for Industry, CDER/CBER, April 2015
6. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 Guidance for Industry, CDER/CBER, April 2015
7. Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under; Draft Guidance, CDER/CBER, August 2014
8. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product; Draft Guidance, CDER/CBER, May 2014. Bu taslak kılavuzun nihai şekli 2017 Ocak ayında yayınlamıştır.

4- Biyobenzer İlaçlarla Yapılan Klinik Çalışmalarda Avrupa'da Kurallar

Toplantıda b ve c maddelerinde yer alan Avrupa ve Kuzey Amerika'daki kurallar birlikte tartışılmış ve karşılaştırma yapılmıştır. FDA ve EMA tarafından biyobenzer ilaçlar ile ilgili kurallarda çok büyük farklılık olmadığı, EMA'nın uygulamaya daha önce başlaması nedeni ile genel ve ilaç grubuna özgü kılavuzları yayımlanmış olduğu, gelecekte yeni kılavuzların yayınlanacağı ve EMA kılavuzlarında daha detaylı bilgilerin bulunduğu açıklanmıştır. FDA ve EMA karşılaştırmasında EMA'nın FDA'da ruhsatlanan ilaç sayısına göre daha yüksek sa-

yıda biyobenzer ilaca ruhsat vermiş olması nedeni ile daha deneyimli olduğu belirtilmiştir.

10.01.2017 tarihi itibarı ile EMA'nın biyobenzer ürün gelişimi ile ilgili üç ana kılavuz yayınladığı görülmektedir. Bu kılavuzlardan biri genel (Guideline on similar biological medicinal products) , diğeri kalite (Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues) ve üçüncüsü ise etkin madde olarak biyoteknoloji-kaynaklı protein içeren biyobenzerlerde yapılacak prelinik ve klinik çalışmalar (Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues) ile ilişkilidir. Bu ana kılavuzlar dışında EMA'nın aşağıdaki sekiz adet ürüne özgü biyobenzer kılavuzu yayınladığı ve bunların bir kısmının güncellendiği görülmektedir;

1. Rekombinant granülosit-koloni stimüle edici faktör,
2. Düşük moleküler ağırlıklı heparin ,
3. Rekombinant insan insülini ve insülin analogları ,
4. İnterferon beta ,
5. Monoklonal antikorlar ,
6. Rekombinant eritropoetinler ,
7. Rekombinant folikül stimüle edici hormon ,
8. Somatotropin .

Ürüne özgü biyobenzer kılavuzlara ek olarak biyoteknoloji kaynaklı terapötik proteinlerin ve in vivo klinik kullanım için geliştirilen monoklonal antikorların immünojenisite değerlendirmeleri için iki ayrı kılavuz, biyoteknoloji kökenli ilaçların üretim işlemlerinin değiştirilmesi sonucunda yapılması gereken karşılaştırılabilirlik çalışmalarını açıklayan bir kılavuz ve rekombinant interferon alfa veya pegile rekombinant interferon alfa geliştirilmesine yönelik bir kaynak doküman EMA'nın web sitesinde yer almaktadır.

5- Biyobenzer İlaçlarla Yapılan Klinik

Çalışmalarda Sağlık Bakanlığının

Kuralları Nelerdir? (Etik Onay, Sponsor, Sigorta, Veri Yönetimi, Kontrol Grubu, Çalışmaya Alınacak Optimum Hasta Sayısı Vs.)

Çalıştayda yapılan tartışmada biyobenzer ilaçlar veya diğer ilaçların klinik araştırmalarında T.C. Sağlık Bakanlığının farklı kuralları bulunmadığı tüm katılımcılar tarafından belirtilmiş ve bu görüş kabul edilmiştir.

Biyobenzer ilaçlar ile yapılacak klinik çalışmalar için "İlaç

ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” (13.04.2103 tarihli ve 28617 sayılı Resmi Gazete) ve bununla ilgili yasal düzenlemeler göz önüne alınarak, T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından onaylı Klinik Araştırmalar Etik Kurullarına başvuru yapılmasının gerekli olduğu açıklanmıştır. Ülkemizdeki klinik araştırmalar Türk Ceza Kanunu, Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu, Klinik Araştırmalar Yönetmelikleri ile Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamaları (IKU) kapsamında gerçekleştirilmektedir. Sağlık Bakanlığı TİTCK'nın 13 Kasım 2015 tarihli İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu EMA, FDA ve ICH “İyi klinik Uygulamalar” düzenlemeleri ile uyumlu olarak hazırlanmıştır.

Biyobenzer Tıbbi Ürünlerle İlişkin Kılavuz’u göre araştırma ilacının üretimi ve üretim kalitesi ile ilgili aşamaları gösteren, referans olarak kabul edilen ilaçla kapsamlı karşılaştırılma çalışmaları ile elde edilen verilerin ve sonuçları içeren bilgilerinin klinik araştırma etik kurul başvurularında sunulmasının gerekli olduğu ve bu uygulamanın ülkemizde yapıldığı açıklanmıştır.

Tartışmada kalite ile ilgili kriterlerin ve kalite kapsamındaki karşılaştırma verilerinin sunulmasının önemi açıklandı ve katılımcılar tarafından biyobenzer ilaç üretiminde kalitenin sağlanmasındaki gereksinim ve önem teyit edildi. Bu kapsamda örnekler verilerek, üretim aşamasında besi ortamının değişikliği ile glikolizasyon derecesinin ve formülasyon bileşiminde yer alan yardımcı maddelere bağlı olarak safsızlık profilinin değiştiği ve bunun klinik cevaba yansıtacağı açıklanmıştır.

Biyoteknolojik ilaçların Klinik Araştırma Etik Kurul başvuru dosyalarında “Eczane El Kitabının” yer aldığı ve protein yapıdaki referans ilacın hastaya uygulanmadan önce hazırlanma aşamalarını içerdiği koşulda, hazırlama ve hastaya sunma işlemlerinin üreticinin belirlediği koşullarda, araştırma eczacısı tarafından yapılmasının önemli bir gereklilik olduğu açıklandı.

6- Türkiye’de Yapılan Biyobenzer Klinik Araştırmalarda Kuralların Uygulanmasında Amerika ve Avrupa’dan Farklar Nelerdir?

Ülkemizde biyobenzer ilaçlar ile ilgili yapılacak çalışmalarda dünyadan farklı olunmamasının, uluslararası düzenlemeler ile uyumlu ulusal mevzuatta yer alan kurallar çerçevesinde çalışmaların yapılmasının önemli ve gerekli olduğu tüm katılımcılar tarafından vurgulan-

mıştır. Buna göre T.C. Sağlık Bakanlığının biyobenzer ilaçlar ile ilgili mevzuatına uyulmasının önemli bir gereklilik olduğu belirtilmiştir.

Biyobenzer ilaçların faz aşamalarında yapılan etik kurul başvurularında klinik araştırma dosyalarının değerlendirilmesinde EMA veya FDA uygulamalarından bir farklılık olmadığı ve buna göre biyobenzer ilaçların kalite kapsamındaki dosyalarının incelenmesinin gerekli olduğu ve klinik araştırma başvurularında kalite özelliklerine ait tüm bilgi ve belgelerin sunulmasının gerektiği ve bunun talep edildiği açıklanmıştır.

Biyobenzer ilaçların kalitesi hakkındaki bilgi ve belge gereksinimi ulusal mevzuatımızda yer alan biyobenzer ilaçlara ait kılavuzda “tam ve bağımsız ürünün dosya bilgilerinin referans ürünle kapsamlı karşılaştırması” olarak yer almaktadır.

Biyobenzer ilaçların kalite özelliklerinin değerlendirilmesi için gerekirse biyoteknoloji uzmanlarından görüş alınmasının gerekli olduğu açıklanmıştır. Etik kurullarda bu alanda uzman eczacı ve biyoteknoloji uzmanlarından görüş istenmesinin uygun ve gerekli olacağı belirtilerek, kalite özellikleri teyit edilmeyen biyoteknoloji kökenli biyolojik bir ilacın klinik çalışmalarda gönüllülere uygulanmasının uygun olmayacağı bilgisi verilmiştir.

Bunun dışında etkin madde ve etkin maddeyi içeren biyobenzer ilacın dozaj şeklinin üretiminin güncel iyi üretim uygulamaları (İÜU) (current Good Manufacturing Practices, cGMP) koşullarında yapıldığını teyit eden belge ve sertifikaların dosyalarda sunulmasının önemli bir gereksinimi oluşturduğu belirtilmiştir.

Bu nedenle grup içinde GMP üretim koşulları ile ilgili tartışma yapılarak, GMP denetimlerinden bahsedildi. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yurt dışındaki üretici firmaların üretim yerlerinin denetimine gönderilen uzman kişilerin denetimlerinden olumlu geri bildirimlerin alındığı ve doğru bir uygulamanın yapıldığı açıklanmıştır.

Kalite özelliklerinin referans ürün ile birlikte yeterli şekilde karşılaştırılmamış ya da hiç incelenmemiş olması ve kalite, etkililik ve güvenilirlik kapsamında klinik karşılaştırma çalışmalarının yeterli şekilde ya da hiç yapılmamış olması durumunda söz konusu biyolojik etkin

madde içeren ilaçların biyobenzer ilaç olarak ruhsat almalarının mümkün olmaması gerektiği belirtildi.

Bunun dışında biyoteknolojik üretim süreçlerini, ana hücre bankasının elde edilmesi ile baştan itibaren içermeyen, ithal edilen kaba ürünün son basamakta saf-laştırılması ve dolumu ile gerçekleştirilen üretimlerin ülkemizde biyoteknolojik ilaç araştırma ve geliştirilmesine bir katkısının olmadığı, biyobenzer üretime hücre hatlarından başlayarak geçişte bir diğer hedefin yakın gelecekte yeni biyoteknolojik ilaçların üretimi için gerekli olan alt yapının ve deneyimin kazanılması olduğu ve bunun ülke ekonomisine çok önemli bir katkı sağlayacağı belirtildi. Bu kapsamda yerli ilaç sanayimizin biyobenzer ilaç üretimine başlayarak, biyoteknolojik üretimde yerini almasının önemi ve gereksinimi vurgulandı.

7- Türkiye'de Biyobenzer Ürünlerle Yapılan Klinik Çalışmaların Mercak Altına Alınması

Biyobenzer İlaçlarla Yapılan Çalışmalarda Türkiye'deki Durum Nedir?

Ülkemizde biyobenzer ilaçlarla yapılan çalışmalar T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan 'Biyobenzer Tıbbi Ürünlerle İlişkin Kılavuz'a göre yapılmaktadır. Kılavuzda standart jenerik yaklaşımın normalde kimyasal olarak üretilen ilaçlara uygulandığı, biyolojik/biyoteknolojik ürünlerin karmaşıklığına bağlı olarak biyobenzer ürünlerde jenerik yaklaşımın önemli ölçüde uygun olmadığı, bu durumda kalite, güvenlik ve etkinlik açısından karşılaştırılabilirlik çalışmalarının yapılması gerektiği bildirilmektedir. Kılavuzda kalite ve klinik öncesi aşamalara ait çalışmaları bilgi ve belgeleri ile tamamlanmış olan biyobenzer ilaçlar için Faz I farmakokinetik/farmakodinamik çalışmanın ve gerektiğinde her bir endikasyon için Faz III çalışmasının ve risk yönetim planının talep edileceği ifade edilmektedir. Bunun dışında kılavuzda kalite, etkinlik ve güvenliğinin kanıtlanması ile ilgili veriler açısından biyobenzer ürünün ulusal mevzuatımızda mevcut olan 'Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 7 EK-1'inde tanımlanmış tüm gereklilikleri yerine getirmesi, Avrupa Farmakopesi'ndeki Monograflarda bulunan teknik gereklilikleri, genel ve ürünlere özgü ilgili güncel EMA ve ICH kılavuzlarında tanımlanan herhangi bir ek gerekliliği de karşılaması gerektiği bildirilmektedir.

Biyobenzer ilaçlarla ülkemizde yapılan çalışmalarda yurt dışında gerçekleştirilen çalışmalardan farklı bir uygulamanın olmaması gerektiği ve tüm çalışmaların bu alanda mevcut kural ve standartlara uygun yapılmasının gerekli ve önemli olduğu açıklanmıştır.

Hasta alımında, gönüllülerin çalışmalara girişi ve tedaviyi kabul etmesi açısından Türkiye'de endikasyonu olmayan ilaçlar ile başlatılacak çalışmalarda daha etkin hasta alımının sağlanabileceği belirtildi. Onkoloji ile ilgili olan çalışmalarda ise Türkiye'de endikasyonu olan ilaçlarla ilgili çalışmalarda hasta alımı ve bu ilaçların hekimler tarafından hastaya verilmesinde önerilmesinde zorlukların bulunduğu açıklandı.

Tartışmalarda "biobetters" olma olasılığından bahsedildi. Biyobenzer ilaçların kalite kapsamında yapılacak değerlendirmelerinde referans ilaçtan daha iyi olmaları değil, referans ilaca benzerlik göstermeleri gerektiği için, "biobetters" iddiasında olan ilaçların biyobenzer ilaç olarak ruhsat almasının mümkün olmadığı ve yeni ilaç başvurusu yapmalarının gerekli olduğu belirtildi.

Güvenlilik ve özellikle immünojenisite açısından kap-kapak sisteminden oluşan ambalajı içinde bitmiş ürün olarak tedaviye sunulan biyobenzer ilacın klinik çalışmalarının son derece önemli olduğu vurgulandı. Geçmişte orijinal epoetin alfa (Eprex) ile gözlenen saf eritroid dizi aplazi olgularının biyolojik ürünün ambalajından kaynaklandığı gösterilmiştir. Söz konusu deneyim nedeniyle hematologların yeni biyobenzerlere temkinli yaklaştıkları belirtildi. Bunun dışında monoklonal antikorların biyobenzerlerinin üretim çalışmalarının başlaması ile birlikte riskin daha iyi anlaşıldığı, biyobenzer güvenliliği ile ilgili tartışmaların monoklonal antikorlar ile birlikte arttığı açıklandı.

Ayrıca analiz teknolojilerinde gelişme ile yeni biyobenzer ilaçların daha iyi karakterize edilebildiği, buna rağmen hem var olan kaçınılmaz varyasyonların klinik sonuçları etkilemediğini göstermek, hem de immünojenisitenin değerlendirilmesi için günümüzde klinik çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu açıklandı. Biyobenzer ilaçlarda yapılan analizler ve immünojenisite hakkında bilgiler yukarıda gösterilen EMA ve FDA kılavuzlarında yer almaktadır.

Biyobenzer ilaçların farmakovijilans ile takip edilmesinin önemi vurgulandı. Bu aşamada kare kod sistemi

ile takip edilmesi tartışıldı, ancak bu sistemin uygun olmadığı, biyobenzer ilaçların diğer biyoteknolojik ilaçlar gibi farmakovijilans sistemine dâhil edilmesinin gerekli olduğu açıklandı. Bu kapsamda biyobenzer ilaçlarda immünojenisitenin farmakovijilansına yer veren EMA kılavuzlarına¹³, atıf yapılarak, biyobenzer ilaçların orjinal (referans) ilaçtan daha az çalışma ve daha az hasta deneyimi ile ruhsatlandırılması söz konusu olduğu için immünojenisite verileri açısından farmakovijilansın önemi belirtildi.

Ülkemizde geliştirilecek biyobenzerlerin, kimyasal yollar ile sentezlenen düşük moleküler ağırlığa sahip ilaçların jenerikleri gibi, çok ucuz olmayacağı, kalitesi etkililiği ve güvenliliği karşılaştırma çalışmaları ile gösterilmiş ilaçların, ancak yurt dışına pazarlanabileceği ve bu durumda beklenen ekonomik katkının etkin şekilde ortaya çıkacağı ve bu koşulların göz önüne alınması gerektiği açıklandı. Ülkemizde 2015 yılında Resmi Gazete’de yayımlanarak, yürürlükte olan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğin hükümleri gereği, bir biyobenzer ürünün fiyatlandırılmasında, biyobenzeri olduğu orijinal ürünün fiyatının %100’ünü aldığı gündeme gelmiş ve bu fiyatlandırmanın jenerikler gibi olmaması gerektiği tartışılarak, bu konunun T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmekte olan tebliğ çalışmalarında değerlendirme sürecinde olduğu belirtilmiştir.

Etik Onay: Sadece Bir Etik Kuruldan Onay Alınması Bütün Ülke İçin Geçerli Olmalı mıdır?

Bu soru ile ilgili bilgilendirme çalıştay başladığında ilk oturumdaki sunumda yapılmış olduğundan, bu konu tartışılmadı.

Ülkemizdeki Faz I klinik araştırmaları ilgili mevzuata göre sadece TİTCK tarafından onaylı merkezlerde yapılabildiğinden, biyobenzer ilaçların Faz I çalışmalarının da T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK’nın onayladığı yerlerde yapılması gereklidir.

Veri Yönetimi: Veri Yöneticisi Gerekli midir? Usul ve Esaslar Ne Olmalıdır?

Veri yönetiminin şeffaf ve uluslararası kurallara uygun olarak yapılması görüşüldü. Bu kapsamda 2016 yılında Resmi Gazete’de yayımlanan Kişisel Verile-

rin Korunması Kanunu ve Kişisel Sağlık Verilerinin İşlenmesi ve Mahremiyetin Sağlanması Hakkındaki Yönetmelik’te yer alan gerekliliklerin biyobenzer ilaçlar ile yapılacak klinik araştırmaları etkileyeceği görüşü belirtilmiştir.

Faz-I Çalışmasını Tamamlayan Biyobenzerin Ruhsat ve Geri Ödeme Onayından Önce Faz-II Randomize Veya Faz-III Randomize Çalışma Yapılması Gerekli midir? Yoksa Faz-II Veya Faz-III Randomize Çalışma Yerine Historik Data Yeterli Olmalı mıdır?

Grupta yapılan tartışmada biyobenzer ilaca Faz I çalışmasından sonra gerekli olan diğer çalışmaları yapmadan, literatürde mevcut bilgiler veya historik çalışmalar ile ruhsat verilmesinin ulusal ve uluslararası mevzuata uygun olmadığı şeklinde ortak bir görüş belirtildi. Karşı bir görüş tartışılmadığı için bu görüşün tüm katılımcılar tarafından kabul edildiği anlaşıldı. Burada biyobenzer ilaçlara özgü sonlanım noktaları olarak örneğin sağ kalımdan ziyade cevap oranlarının dikkate alındığı Faz III çalışmalarının yapılmasının gerekliliğinin, özellikle ülkemizde üretilen biyobenzer ürünlerin ihracat potansiyeli için de önemli olduğu ve bu ihracat ile ülkemizde cari açığın kapatılmasında önemli katkı sağlanacağı belirtildi.

Faz-I Çalışmasını Tamamlayan Biyobenzerin Historik Data İle Ruhsat ve Geri Ödemesi Onaylanması ve Bu Arada Faz-II Veya Faz-III Randomize Çalışmasının Yapılması Mümkün Olabilir mi?

Faz II çalışmalar temel olarak kavram/mekanizma kanıtlamayı, etkililik sinyali elde etmeyi, farmakokinetik/farmakodinamik ilişkileri incelemeyi, daha ileri klinik çalışmalar için doz, hedef popülasyon belirlemeyi ve kısa-dönem güvenlilik verileri elde etmeyi amaçlayan, daha ileri klinik çalışmalara devam edip etmemeye karar vermeyi desteklemek için yürütülen çalışmalardır. Referans biyolojik ürün (ilaç) için bu veriler bilinmekte ve diğer verilerle birlikte referans ürünün ruhsatlı endikasyon/larının ve hastalara uygulanacak dozlarının temelini oluşturmaktadır. Biyobenzerliği göstermeye yönelik karşılaştırmalı klinik çalışmalarda temel amaç, referans ürünün ruhsatlı endikasyon ve dozlarında biyobenzer ilacın,

referans ürüne benzer bir etkililik/güvenlilik profiline sahip olduğunu göstermek olduğu için, genel olarak karşılaştırmalı Faz II çalışmalara gereksinim duyulmamaktadır. Bu görüş ile uyumlu olarak ülkemizde halen yürürlükte olan Biyobenzer Tıbbi Ürünlerle İlişkin Kılavuzda Faz II çalışmasının gerekmediği belirtilmektedir. Bu nedenle ilacın biyobenzer ilaç olarak kabul edilmesinde gerekli olan, özellikle immünojenisite dâhil olmak üzere diğer çalışma aşamalarının tamamlanmasının önemi tartışılmıştır.

Günümüzde prelinik çalışmalarda orijinal ilaca benzer ya da yüksek benzerliği gösterilen biyobenzer ilaçlarda kaçınılmaz olarak var olan varyasyonların klinik sonuçları değiştirip, değiştirmediğinin gösterilmesi için karşılaştırmalı klinik çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır. İn vitro ve in vivo hayvan çalışmalarında yapılan immünojenisite çalışmalarının klinik çalışmalara geçiş için bir ön yeterlilik olduğu, biyobenzer ilacın tek başına yüksek oranda benzerlik göstermesinin insanda immünojenisiteyi göstermede yeterli olmadığı²⁷, son ürün ile mutlaka immünojenisite açısından da karşılaştırmalı klinik çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu belirtilmiş ve EMA'nın immünojenisite ile ilgili kılavuzlarına atıf yapılmıştır^{26, 27}.

Günümüzde Faz I ile onay, adaptif çalışma tasarımları ile büyük hasta gruplarında yapılan ve optimal doz uygulamasının kayda değer sayıda hastada sonucunun gösterildiği ciddi hastalıklarda, güçlü kanıtlar olduğunda ve yeni tedavi seçeneği olarak ortaya çıkan durumlarda karşılanmamış ihtiyaç olarak (unmet medical need) yapılmaktadır. Biyobenzer ilaçların ruhsatlanmasında ise karşılanmamış ihtiyaç uygulamasının mümkün olmadığı, bu nedenle ruhsatlandırmada hızlandırılmış süreçlerinin gündeme getirilmesinin tartışmalı bir durum oluşturduğu belirtilmiştir.

Bunun dışında T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK bünyesindeki Önceliklendirme Kurulu'na biyobenzerler kategorisinde gelen başvurular; ülkemizde üretilme planlarına ait takvime, oluşturabilecekleri mali avantaja, ihracat planlarına ve ülkemizde yapmayı planladıkları klinik araştırmaya göre ürün bazında değerlendirilmekte olduğu bilgisi TİTCK Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanı tarafından açıklanmıştır.

Destekleyici: Çalışmalarda Neler Destklenmelidir? Sadece İncelemeye Konu Olan İlaç, Laboratuvar Metot veya Görüntüleme Metodu mu? Yoksa Hastanın Kullandığı Bütün İlaçlar, Laboratuvar ve Görüntüleme ile Yatak Masrafları Karşılanmalı mıdır?

Biyobenzer ilaçlarla yapılacak klinik çalışmalarda kontrol grubunda kullanılacak tedavilerin ve rutin testlerin Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından ödenmesi öneri olarak getirildi.

Klinik araştırmalardaki mali yükün ülkemizde klinik araştırma sayısının artırılması ve bilimsel gelişmelere engel olduğu görüşü belirtilerek, akademik çalışmalar için T.C. Sağlık Bakanlığı ve SGK arasında görüşmelerin yapıldığı bilgisi verildi. Bununla beraber, bahsedilen klinik çalışmaların biyobenzer ilacın geliştirme, üretim ve pazarlama sürecindeki maliyetinin, süreç içindeki tüm maliyetlere oranının belirlenmesinin bu tartışmaya önemli katkıda bulunabileceği açıklanmıştır.

Varsa Kontrol Grubu Sponsor Tarafından Ödenmeli midir?

Klinik araştırmalarda kontrol grupları ile ilgili olan harcamalar SGK tarafından ödenmemektedir. Bu ödemenin yapılması için SGK ile destekleyici arasında alternatif geri ödeme modelleri kapsamında işbirliği yapılması bir öneri olarak gündeme getirilmiştir. Bu tür bir yaklaşımda klinik araştırmadan elde edilen verilere göre ilgili ilacın geri ödeme sitemine dâhil edilebilmesi konusunda farklı olasılıkların tartışılabileceği belirtilmiştir.

Hastaların Sigorta Edilmesi Nasıl Olmalıdır?

“Biyobenzer ilaçlarda sigorta süresi biyoteknolojik ilaçlarda olduğu gibi çalışma bitiminden sonraki 5 yılı kapsayacak şekilde olmalıdır“ bilgisi T.C. Sağlık Bakanlığı temsilcileri tarafından açıklanmıştır

“Investigator Initiated” Biyobenzer İlaçlarla Yapılan Klinik Çalışmaların Önündeki Engeller Nelerdir? Bunlar Nasıl Aşılabilir? “Investigator Initiated” Çalışmalarda Varsa Kontrol Grubu Desteklenmeli midir? Firma Çalışmalarında Varsa Kontrol Grubu Desteklenmeli midir?

Araştırmacılar tarafından başlatılmak istenilen çalışmalarda sigorta ve kontrol grubundaki ödemeler nedeni ile çalışmaların yapılamadığı belirtilmiştir. Bu kapsamda üniversitelerin Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimleri tarafından destek sağlanması ve bu tür giderlerin SGK tarafından karşılanması gibi öneriler gündeme getirildi.

Firma Çalışmalarında Araştırmacıya ya da Araştırma Personeline Ödeme Yapılmalı mıdır? Yapılan Ödemelerde Döner Sermaye Kesintisi Olmalı mıdır? Halen Uygulanan Kesinti Oranları Uygun mudur?

Klinik araştırmalarda yer alan hekimler dışındaki sağlık personeline (eczacı, hemşire, teknisyen) ödemelerin yapılması için çözümlerin oluşturulması tartışıldı.

Bu tartışmada klinik ilaç araştırmalarının Ar-Ge kapsamına alınması, vergi ve döner sermaye kesintisinden muaf tutulması öneri olarak sunuldu. Mevcut kesintilerin yüksek olduğu vurgulandı.

8- Orijinal bir ilaçla yapılan çalışmada orijinali yerine biyobenzeri ya da jeneriği kullanılabilir mi? Bununla ilgili bir usul ve esas var mı?

Klinik araştırma başvurusu yapılan çalışmalarda kullanılacak ilaçların özellikleri ile belirtilmesi gerekli olup, bu tür bir değişim protokolü dışında bir uygulamanın yapılmasına neden olacağı görüşü ile uygun olmadığı belirtilmiştir. Bu tür bir uygulamanın ortaya çıkma olasılığı bulunan advers etkiler ve immünojenite açısından farmakovijilans çok önemli bir sorunu oluşturacağı göz önüne alınmalıdır.

9- Mesai Dışı Serbest Çalışan Öğretim Üyelerinin Ödeme Durumu Ne Olmalıdır?

Klinik çalışmaların Ar-Ge kapsamına alınması ve araştırmacılara herhangi bir ayırım gözetmeksizin ödeme yapılması önerildi.

10- Kuzey Amerika ve Avrupa'daki Uygulamalar Göz Önüne Alındığında Biyobenzer ve Jenerik İlaçlarla Yapılan Klinik Çalışmalarda Türkiye İçin Öneriler?

Türkiye için, şu anda biyobenzerleri tedaviye sunulmuş olan ilaçlar yerine, yakın gelecekte patent süresi dolacak Türkiye'de ruhsatlı veya EMA/FDA bölgesinde ruhsatlı ancak Türkiye'de bulunmayan ilaçlar ve biyobenzerleri ile yapılacak çalışmalarının başlatılması uygun bir yaklaşım olarak önerildi.

Bunun dışında biyobenzer üretiminin sadece sektöriyel bir girişim ve desteklenmesi gereken projeler olarak görülmemesi, ulusal yaklaşımla biyobenzer çalışmalarının yapılmasının önemi ve farklı paydaşların işbirliği ile bu ilaçların ülkemizde üretilmeye başlanması ve biyoteknolojik ilaç üretimine geçişin sağlanmasının önemi vurgulandı.

11- Biyobenzer Çalışmalarda Kavramlar (Ekstrapolasyon, Otomatik İkame ve Yerine Koyma...)

EMA'nın ilaç grubuna özgü yayımlanmış olduğu kılavuzlarında, ilgili gruptaki biyobenzer ilacın endikasyonlarındaki ekstrapolasyonu ve farmakovijilansına ait genel ve/veya özel bilgiler açıklanmaktadır⁸⁻²⁵. Ekstrapolasyon ile ilgili tartışmada da EMA ve FDA kılavuzlarına atıf yapılarak, kılavuzlarda yer aldığı şekilde ilacın etki mekanizmasının göz önüne alınmasının gerekli olduğu vurgulanmıştır. Buna göre biyobenzer ilacın uygulama yolu ve etki mekanizmasına bağlı olarak değerlendirilmesinin yapılmasının gerekli olduğu tartışılmıştır. Etki mekanizması bilinen ve benzer etki mekanizmalarına sahip olarak kullanılan biyobenzer ilaçlarda ekstrapolasyon yapılma konusu tartışılarak, ekstrapolasyon yapılabilecek örnekler verilmiştir. Bu kapsamda biyobenzer ilaçların orijinal ilaç ile karşılaştırıldığı endikasyon dışında orijinal ilacın endike olduğu diğer hastalıklarda kullanımının (ekstrapolasyon) ancak benzer fizyopatoloji üzerinden gelişen ve ilacın aynı etki mekanizması ile tedavi ettiğinin gösterildiği durumlarda mümkün olabileceği açıklanmıştır. Bunun dışında farklı hasta gruplarında, eğer uygulama ve etki mekanizmasındaki farklılıklar söz konusu ise ekstrapolasyonun uygun olmayacağı görüşü kabul edilmiştir.

Bu kapsamda substitüsyon (aynı endikasyonda orijinal ürün ile biyobenzer veya biyobenzerlerin kendi aralarında değiştirilmesi) yetkisinin eczacı değil kesinlikle hekim kararı olması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca değiştirilebilirliğin hekim kararı ile olmasındaki gereklilik açıklanmış olup, değişikliğe izin verilmesinde bilimsel veri gereksinimi vurgulanmıştır. Her iki konuda da hekimin bilgilendirmesi ve onayı alınmadan eczanede ikame veya hastanede otomatik değiştirme uygulamalarının hastada risk ve farmakovijilans açısından sakıncalı olduğu, risk yönetim planı yapılarak, sonraki süreçlerin çok iyi izlenmesi gerektiği açıklanmıştır. Tartışmaya açılan ilgili kavramlarda uluslararası düzeyde kuralların kesinlik kazanmadığı ve henüz ortak görüşlerin mevcut olmadığı, EMA kriterlerine göre Avrupa ülkelerinde farklı uygulamalar sonucunda tartışmanın devam ettiği, Amerika'da ise değiştirilebilirlik ile ilgili 2017 yılı başında görüşe sunulan taslak kılavuzun biyobenzer ilaçların riskleri nedeniyle önemli olduğu, buradaki bilgilerin göz önüne alınması gerektiği, bu ilaçlarda immünojenisitenin nasıl izleneceği ve Sağlık Otoritesinin devrede olması gerektiği gündeme getirilmiştir.

Bunlar dışında bu konularda ülkemizdeki uygulamalar kapsamında hastane eczanesine ihale ile alınan biyobenzer ilaçlar konusunda Sağlık Bakanlığı ve SGK'nın bilgilendirilmesi ve farmakovijilans açısından sorun oluşturmaması için gerekli önlemlerin alınması gerektiği belirtilmiştir.

Tedavide orijinal ürünün biyobenzer ile değiştirilmesi veya biyobenzerin başka bir biyobenzer ile değiştirilmesinin tanıya göre fark yaratabileceği gündeme gelmiştir. Örneğin anti-TNF ilaçlarda romatolojik tanılarda değiştirilebilirliğin etkililik yönünden fark oluşturmadığı, fakat gastrointestinal sisteme ait hastalıklarda etkililik farkı (biyobenzer ürüne geçildiğinde etkililikte 5 kata varan azalma) olabileceği Avrupa'daki çalışmalarda gösterilmiş olduğu belirtilmiştir. Referans ürünün biyobenzer ürünle değiştirilebilirliği ile ilgili olan ve FDA tarafından Ocak 2017'de yayımlanan taslak kılavuza göre bir biyobenzer ürünün geliştirme safhasında değiştirilebilirlik ile ilgili klinik çalışmalarının FDA ile işbirliği içinde planlanmasının önerildiği bilgisi açıklanmıştır.

Referanslar:

1. Directive 2001/83/EC
2. <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-9th-edition>
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp&mid=WCob01aco580o28c79 (erişim tarihi: 12.02.2017)
4. <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
5. 22 May 2014 EMA/ CHMP/ BWP/ 247713/2012 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (rev.1)
6. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği (19.01.2005 tarih ve 25705 sayılı Resmî Gazete)
7. Regulation EEC/2309/93
8. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000125.jsp&mid=WCob01aco580533eoc (erişim Tarihi:12.02.2017)
9. FDA Public Health Service (PHS) Act, Section 351 (i)
10. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/> (Erişim Tarihi: 09.01.2017).
11. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product, Guidance for Industry, April 2015.
12. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucmo48341.htm> (Erişim tarihi: 09.01.2017).
13. <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceinformation/guidances/general/ucm444891.htm> (Erişim tarihi: 10.01.2017).
14. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry, December 2016.
15. 23 October 2014 CHMP/437/04 Rev 1, Guideline on similar biological medicinal products.
16. 22 May 2014 EMA/CHMP/BWP/247713/2012, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (rev. 1).

17. 18 December 2014 EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1), Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.
18. 22 February 2006 EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005, Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor.
19. 10 November 2016 EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1, Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low- molecular-weight-heparins.
20. 26 February 2015 EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev. 1, Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues.
21. 21 February 2013 EMA/CHMP/BMWP/652000/2010, Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta.
22. 30 May 2012 EMA/CHMP/BMWP/403543/2010, Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues.
23. 18 March 2010 EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr., Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision).
24. 21 February 2013 EMA/CHMP/BMWP/671292/2010, Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH).
25. 22 February 2006 EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005, Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, guidance on similar medicinal products containing somatropin.
26. 13 December 2007 EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006, Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins.
27. 24 May 2012 EMA/CHMP/BMWP/86289/2010, Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use.
28. 19 July 2007 EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006, Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues.
29. 23 April 2009 EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006, Reflection Paper, Non-Clinical and Clinical Development of Similar Medicinal Products Containing Recombinant Interferon Alfa.
30. 'İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik' (13.04.2013 tarihli ve 28617 sayılı Resmi Gazete)
31. T.C. Sağlık Bakanlığı, TİTCK 'İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu' (13 Kasım 2015)
32. 4 August 2016 EMA/168402/2014 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) product- or population-specific considerations II: Biological medicinal products
33. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğ (11.12.2015 tarih ve 29559 sayılı Resmi Gazete)
34. Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (6698) (07/04/2016 tarih ve 29677 sayılı Resmi Gazete)
35. Kişisel Sağlık Verilerinin İşlenmesi ve Mahremiyetin Sağlanması Hakkındaki Yönetmelik, (20.10.2016 tarih ve 29863 sayılı Resmi Gazete)
36. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Scientific Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product, Draft Guidance for Industry, January 2017.



Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Masası

1- Giriş – (Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp)

Dünyada bilim ve teknoloji alanındaki ilerlemeler, hastalıkların daha etkin olarak tedavi edilmesine, işlev kayıplarının engellenmesine, zarar gören doku ve organların onarılmasına yönelik etkili ve güvenli yaklaşımların geliştirilmesine hız kazandırmaktadır. Bu çerçevede, rejeneratif tıp ve kök hücre teknolojileri büyük potansiyel taşımakta ve gün geçtikçe daha fazla uygulama alanı bulmaktadır. Bu durum beklentileri artırmakta, kök hücre turizmi ve organ nakli turizmi gibi olguları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenlerle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) insan kaynaklı tıbbi ürünlerin üretimini önemli bir küresel görev olarak kabul etmektedir.

Ülkemizin ve gelişmiş ülkelerin sağlık vizyonu ve öngörü raporlarında kök hücre ve rejeneratif tıp araştırmalarının önemi vurgulanmaktadır. Özellikle, belirli tür kanserlerin (lösemi, lenfoma veya miyeloma gibi) tedavisinde kök hücre nakillerinin başarılı sonuç vermesi, rejeneratif tıp alanındaki çalışmalara itici bir güç olmuştur. Mezenkimal kök hücrelerin (MKH) Greft Versus Host (GVH) hastalığında (alıcıya karşı greftin reaksiyonu) hücresel immünoterapi ürünü olarak kullanılması, kıkırdak hasarlarında hücresel tedavilerin

uygulanması, Avrupa İlaç Ajansı'nın (EMA) ileri tedavi tıbbi ürünü olarak limbal kök hücreleri tavsiye kararı alması gibi gelişmeler, klinik-öncesi deneyimlerin klinik evreye aktarılmakta olduğunu ve bu alanda sürmekte olan küresel ilerlemeyi işaret etmektedir. Doku mühendisliği teknolojileri ile işlevsel doku biyogreftlerinin geliştirilmesi ve uyarılmış pluripotent kök hücrelere (uPKH) dayalı kişiye-özel tedavi yaklaşımının gündeme gelmesi, kök hücre ve rejeneratif tıp alanının insan sağlığı üzerindeki potansiyelini göstermektedir.

2- Dünyada Kök Hücre Nakilleri

Günümüzde dünya genelinde en çok hematopoetik kök hücre (HKH) nakilleri gerçekleştirilmektedir. Hematopoetik kök hücre nakilleri yaklaşık yarım yüzyıl önce deneysel kemik iliği nakli ile başlayan bir süreçtir. HKH'ler önceleri kemik iliğinden izole edilirken sonraları periferik kandan elde edilmeye başlanmıştır. Uluslararası Kan ve İlik Nakli Dairesi (IBMT) ve Avrupa Kemik iliği Transplant grubu (EBMT) gibi kuruluşlar, kendilerine bağlı merkezleri akredite etmekte ve yakından izlemektedir. Akreditasyon standartlarıyla kalitenin artırılması hedeflenmektedir. Günümüzde kanser has-

tarlarının yaşam sürelerinin uzatılmasına yönelik olarak edinilen deneyimler tüm ülkeler arasında paylaşılmaktadır. Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği (IS-SCR) ve Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği (ISCT), dünya genelinde kök hücre ve rejeneratif tıp alanının gelişimine yön vermekte olan saygın kuruluşlardır.

Hematolojik amaçlı nakillerde edinilen deneyim, geçmişteki hatalardan yola çıkılarak diğer kök hücrelerin ve hücresel ürünlerin uygulanmasında başarı şansını artırılabilir bir rehber durumuna gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nce tanınan Dünya Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Ağı (WBMT) bir sivil toplum kuruluşu olarak HKH nakli konusunda dünya genelinde yardım ve rehberlik görevini üstlenmektedir. Allojeneik HKH nakillerinin uygulandığı endikasyonlar incelendiğinde, nakillerin önemli bir bölümünün akut miyeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi, miyelodisplastik sendromlar ve non-Hodgkin lenfoma gibi kanser vakalarından oluştuğu görülmektedir. Ototolog nakillerde ise en sık başvuru endikasyonunun ise plazma hücreli miyeloma, non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin lenfoma olduğu görülmektedir. Ototolog nakillerin az bir bölümü ise germ hücreli tümörler ve nöroblastoma veya Ewing sarkoma gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Tüm bu endikasyonlara ek olarak otolog HKH'nin sınırlı sayıda otoimmün bozukluğun tedavisinde kullanıldığı rapor edilmektedir. EBMT verileri göz önüne alındığında Türkiye dâhil birçok Avrupa ülkesinde ve dünya genelinde nakil sayılarının son on yıl içerisinde katlanarak artması dikkat çekmektedir.

Bir diğer HKH kaynağı olan göbek kordonu kanı, önceleri doğum sonrası imha edilen bir doku iken, zamanla hastaların tedavisi için değerli bir ürün durumuna gelmiştir. Kordon kanı kök hücreleri bu zamana kadar malign veya malign-olmayan (hemoglobinopatiler, Krabbe, kronik granüloamatöz vb.) pediatrik olgularda uygulanmaktadır. Kordon kanı kök hücreleriyle ilgili klinik tedavi denemeleri ve gelişmeler halen devam etmektedir.

3- Rejeneratif Tıp ve İmmünoterapide MKH'ler

MKH'ler, aslında multipotent stroma hücresi olup, kemik iliği, yağ dokusu, diş pulpası, göbek bağı gibi çok çeşitli kaynaklardan elde edilip çoğaltılabilen, kemik, kıkırdak ve yağ hücresi gibi mezoderm kökenli; sinir hücresi gibi ektoderm kökenli ve karaciğer hücresi gibi en-

doderm kökenli hücelere farklılaşma yeteneğine sahip hematopoetik olmayan bir kök hücre çeşididir. MKH'ler son yıllarda biyolojik özelliklerine bağlı olarak rejeneratif tıp ve immünoterapi alanlarında oldukça önemli bir yer edinmeye başlamıştır. Bu kök hücreler vücutta gerçekleşen doku hasarını algılamaları, sonrasında inflamasyon bölgesine göç ederek doku yenilenmesini hızlandıran faktörleri salgılamaları, farklı hücre tiplerine dönüşebilmeleri, immün-düzenleyici ve immün-baskılayıcı özellikleri ile klinikte birçok akut ve kronik hastalıklarda tedavi edici ya da hastalığın ilerlemesini yavaşlatıcı önemli avantajlar sunmaktadır. Klinik çalışmaların kayıtlı olduğu web siteleri aracılığıyla halen dünya genelinde her biri farklı klinik evrede bulunan yüzlerce kayıtlı MKH temelli klinik araştırmanın devam ettiği duyurulmaktadır. Kök hücrenin tüm paydaşlarına (araştırmacılar, fon sağlayıcılar, yasa yapıcılar, hasta ve hasta yakınları, hastalık dernekleri) açık olan bu web siteleri kamu kaynaklarınca desteklenmekte ve sunulan verilerin güvenilirliği sağlanmaktadır. MKH'lerin etkinliğini araştıran bu çalışmalar hematolojik, immünolojik, nöro-musküler dejeneratif, kardiyovasküler, karaciğer, solunum sistemi ve üriner sistemdeki pek çok hastalığın tedavisine yönelik olarak sürdürülmektedir. Bu gelişmelerin yanı sıra, doku mühendisliği teknolojileriyle kök hücre temelli işlevsel doku biyogreftlerinin nefes borusu, mesane ve yüz-çene cerrahisi gibi alanlarda kullanım potansiyeli araştırılmaya başlanmıştır.

4- Pluripotent Kök Hücreler

Embriyonik Kök Hücreler (EKH) ve Uyarılmış Upkh'ler Upkh Çeşitleridir.

EKH'ler, erken dönem implantasyon öncesi embriyonun iç hücre kütlesi hücrelerinden türetilen ve vücudun tüm hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği olan kök hücrelerdir. Bu nedenle, elde edildikleri 1998 yılından itibaren (insan EKH'leri) rejeneratif tıptaki uygulamaları için büyük ilgi uyandırmış, ancak biyoetik çekinceler ve ortaya çıkan belirsizlikler nedeniyle kullanımına yönelik yoğun tartışmaların konusu olmuş ve engellerle karşılaşmıştır. Günümüzde, sınırlı sayıda araştırmada EKH'nin özelliklerinin ve etkinliklerinin daha iyi anlaşılmasına çalışılmaktadır.

uPKH'ler ise, özelleşmiş vücut hücrelerinin (örneğin derideki fibroblastlar, kandaki lökositler) yeniden programlama yöntemiyle (transkripsiyon faktörü genlerinin

vektör aracılığıyla veya vektörsüz olarak hücreye aktarılmasıyla) embriyon kullanılmadan elde edilebilmektedir. Bu buluş, uPKH alanına bakışı önemli ölçüde değiştirmiştir. Bu yöntemin başlıca üstünlüğü, hastadan alınan hücrelerle kişiye özel pluripotent hücrelerin üretilebilmesidir. Bu teknoloji, nadir hastalıkların incelenmesine yönelik ilaç tarama ve ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılabilen, kişiye özel ilaç etkinliği testlerinin yapılmasına ve hastalık modellerinin geliştirilmesine olanak vermektedir. uPKH'lerin ilk klinik uygulaması Japonya'da sarı nokta hastalığına (makula dejenerasyonu) yönelik olarak 2014 yılı sonlarında başlatılmış ise de, sahip olduğu tümör oluşturma ve mutasyon yükü nedeniyle rutin tedavide kullanılmasının henüz erken olduğu ve dünyada birçok etik kurulun, fon sağlayıcının ve yasa yapıcının "bekle-sonuçlarını gör" noktasında olduğu görülmektedir.

EKH'nin insanda ilk kez izole edildiği ABD'de uzun yıllar federal kaynaklarla bu hücrelerin kullanımı yasa ile sınırlandırılmış; ancak daha sonraki yönetimler bu sınırlandırmayı kaldırmıştır. Dünya geneline bakıldığında kök hücre çalışmalarının ülkeler arasında dini unsurlardan bağımsız olarak değerlendirildiği görülebilir. Örnek olarak, pek çok ülkede EKH çalışmaları yapılamazken, çoğunluk nüfusu Hristiyan olan İngiltere'de, şeriatla yönetilen İran'da ve resmi dini Budizm olan Çin'de bu yasağın bulunmadığı dikkati çekmektedir. Yasal engellemelerin bulunmaması nedeniyle, bilimin hızla geliştiği bu ülkelerin kök hücre ve hücresel tedaviler konularında gerek temel gerekse klinik araştırma düzeyinde büyük atılımlar yaptığı, yeni tedavi yöntemleri geliştirdiği ve ilgili patentleri aldığı görülmektedir.

5- Dünyada Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Alanının Durumu

Dünya genelinde kök hücre nakil sayılarının artırılmasına yönelik faaliyetler yoğun şekilde sürmektedir. Diğer yandan, kök hücre kaynaklarının ve hücresel ürünlerin çeşitlendirilmesi, tedavilerde etkinliğin artırılması ve yeni rejeneratif tıp yaklaşımlarının geliştirilmesini konu alan çeşitli araştırmalar sürmektedir. Kök hücre ve yenileyici tıp alanında yapılan bu araştırma ve araştırmacıların sayılarının hızla arttığı, bu alana ayrılan bütçelerin büyüdüğü görülmektedir. Dünya genelinde 1996 yılında 1200 civarında araştırmacı bu alanda çalışırken, bu sayı günümüzde yaklaşık 25000'e ulaşmıştır. 2007 ve 2012 yıllarında Fizyoloji ve Tıp alanındaki Nobel ödül-

leri, sırasıyla EKH ve uPKH ile ilgili bilimsel buluşlara verilmiştir. Bu gelişmeler, kök hücre ve yenileyici tıp alanında yeni ilerlemelere ve daha çok kaynağın bu alandaki araştırmalara aktarılmasına yol açmıştır. ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), 2016 yılı için belirlediği fonun büyük bölümünü embriyonik kaynaklı olmayan kök hücre araştırmalarına ayırmıştır. 2000 yılı sonrasında özel sektörün bu alana yaptığı yatırım 20 milyar doları aşmıştır. Halen kök hücre ve yenileyici tıp alanının dünya genelindeki pazar büyüklüğü giderek artmakta ve 2020 yılına kadar 67 milyar doları aşması beklenmektedir.

Mevzuat yönünden bakıldığında, kök hücre araştırmalarıyla ilgili Kuzey Amerika ve çoğu Avrupa ülkelerindeki kısıtlayıcı düzenlemeler ve kamuoyu baskıları özellikle 2000'li yıllardaki ilerlemeleri sınırlandırırken, daha serbest bir yaklaşım ortaya koyan Asya Ülkelerinde (Çin, Güney Kore, Singapur ve Japonya) önemli gelişmeler sağlamıştır. 2006 yılında Japonya'dan S. Yamanaka'nın geliştirdiği "yeniden programlama/uPKH" teknolojisi günümüzde kök hücre alanının potansiyelini artırmış; kişiye özel hücre tedaviler konusunda çığır açmıştır. Bu kapsamda, Japonya'dan Riken ve Kyoto Üniversitesi ile Güney Kore'den Seul Ulusal Üniversitesi önde gelen kurumlardır. ABD'den Harvard, Stanford, California, Mayo Clinic ve Johns Hopkins Üniversiteleri ile Kanada'dan Toronto ve McMaster Üniversiteleri kök hücre araştırmalarına öncülük etmektedir. Avrupa'da ise kök hücre araştırmaları alanında Avrupa Birliği destekli birçok merkez bulunmaktadır. Bunlar arasında INSERM (Fransa), Heidelberg Araştırma Enstitüleri (Almanya) ve Karolinska Enstitüsü (İsveç) dikkat çekmektedir.

6- Ülkemizdeki Kök Hücre Nakilleri

Ülkemizde çocuk ve erişkinlerde gerçekleştirilen kemik iliği/HKH nakillerinin ve nakil merkezlerinin sayısı giderek artmaktadır (2017 yılı itibarıyla nakil merkezlerinin sayısı seksene, toplam nakil sayısı ise yılda dört bine ulaşmıştır); verilen hizmet ve kalite Avrupa standartlarıyla rekabet etmektedir. Bu nakillerin uygulama şekilleri ve standartları Sağlık Bakanlığının 1 Şubat 2012 tarihli Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği ile belirlenmiştir. Erişkinlerde kemik iliği/HKH nakilleri lenfoma, miyeloma, lösemi ve Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanan diğer endikasyonlarda (Thalassemia gibi genetik temelli bazı kan hastalıkları) rutin olarak uygulanmaktadır. Buna karşın, otoimmün hastalıklarda

uygulanmakta olan kök hücre nakilleri bugün için deneysel kabul edilmektedir.

Ülkemizde, HKH nakilleri dışında eklem kırıkdağı hasarlarında, iskemik perifer damar hastalığında, iskemik kardiyomiyopatide, yaşa bağlı retinopatilerde, ALS'de (amiyotrofik lateral sikleroz), yanıklarda, endokrin hastalıklarında otolog/allojeneik MKH uygulanmaları deneysel ölçekte kişiye özel olarak uygulanmaktadır. Aşağıda bu konuya ilişkin ayrıntılar verilmektedir.

Ülkemizde kök hücre ve rejeneratif tıp alanında faaliyet gösteren enstitü, araştırma-uygulama merkezleri, kök hücre üretim ve saklama üniteleri (GMP laboratuvarları) bulunmaktadır. Bu merkezlerin varlığı ümit verici olup, yakın gelecekte ülkemizde yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde daha önemli roller üstlenecekleri öngörülebilmektedir. Bu kurum ve kuruluşlar arasındaki iletişimin artırılması ve iş birliği yöntemlerinin geliştirilmesiyle verimliliğin artması beklenebilir. Hücresel tedaviler alanındaki klinik araştırmaları kayıt altına alan bir ulusal veri bankası henüz yapılmamış olmakla birlikte, kök hücre/hücresel tedaviler alanında ülkemizde yüzde fazla klinik deneme ve klinik araştırmanın sürmekte olduğu tahmin edilmektedir.

Kök hücre ve rejeneratif tıp alanında ülkemiz bilimsel ve teknolojik altyapıya sahip olmakla birlikte; kamu kurum ve kuruluşlarının özellikle klinik deneme ve klinik araştırmalara olan desteği yetersiz kalmaktadır. Proje çağrı ve değerlendirmelerinde ilgili kurumlar arasında daha yakın iş birliğine ihtiyaç duyulmaktadır. Türkiye'de genel olarak araştırmaları ve araştırma altyapılarını fonlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), Üniversiteler, Kalkınma Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı, Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) ve son olarak Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) gibi kurum ve kuruluşlar arasındaki iş birliği ve eşgüdümün artırılmasına ihtiyaç olduğu değerlendirildiği genel kabul görmektedir.

Özellikle kök hücre klinik araştırmalarında henüz standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmeyen ve ruhsat alma aşamasına gelmemiş olan doku ve hücrelerle ileri tedavi tıbbi ürünleri hakkındaki bilimsel

ve teknolojik gelişmelerin ihtiyacı olan hastaların yararına kullanılabilmesi ve araştırma-geliştirme sonucu yeni endüstriyel ürünlerin ortaya çıkabilmesi için Sağlık Bakanlığı Organ, Doku, Hücre ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığınca bir rehber hazırlanmıştır. Önerilen klinik denemelerin ilgili mevzuatla uyumlu olması ve yol göstermesi amacıyla hazırlanmış olan bu rehber doğrultusunda klinik deneme ve araştırma çalışmaları için Sağlık Bakanlığı Kök Hücre Bilimsel Danışma Kuruluna başvurulmaktadır. Sağlık Bakanlığının onay verdiği tüm klinik araştırmaların başka bir birim tarafından herhangi bir incelemeye gerek kalmaksızın doğrudan TÜSEB ya da Sağlık Bakanlığı tarafından finansal olarak desteklenmesi uygun olacaktır.

Adı geçen kurul bilimsel araştırma sonuçlarının henüz kesin netlik taşımadığı durumlarda dahi hastalığın tedavisi konusunda elde edilmiş klinik ve klinik dışı araştırmaların somut bazı faydalarından yola çıkarak ve bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceği anlaşılan, hastanın yaşam süresinin klinik veya klinik dışı araştırmaların sonuçlarını bekleyemeyecek kadar kısa olması, standart tedavi yöntemlerinin gelişmesinin beklenmesi halinde yaşamı tehdit veya ağır fiziksel sorunlara neden olması durumlarında bu başvurulara izin verilmektedir.

Ancak, ilgili kuruldan izin almış olan, özellikle faz 1/2 niteliğindeki klinik araştırmaların hiçbirisi SGK tarafından geri ödeme kapsamında (SUT) değildir. Bu durumda bu tür başvuruların finansal desteğini sağlamanın başlıca yöntemi "destekleyici" bulmak ya da TÜBİTAK vb. resmi fonlama kurumlarına başvurudur. Bu tür projeler desteklenirse bile harcama kalemlerinin kullanımında ciddi sorunlar söz konusudur; örneğin kök hücre üretim maliyetleri "hizmet alımı" kaleminden karşılanırsa bile projenin tedavi etkinliğinin ve güvenilirliğinin izlenmesi için gerekli olan tüm tıbbi testlerin ve girişimlerin giderlerinde yasal engellerle karşılaşmaktadır.

Sağlık Bakanlığının onayladığı klinik faz 1-4 kök hücre ve hücresel temelli araştırmanın bütçesi bir destekleyici tarafından (ki bu yasal zorunluluktur) karşılanması söz konusu olduğunda hasta dernekleri ya da vakıfları bu çaptaki klinik araştırmaları destekleyecek ekonomik güce sahip değildir.

Ülkemizde elde edilen kök hücre araştırmalarının-
daki sonuçların eşgüdüümü ve paylaşımı için ulusal
kök hücre ve hücrenel tedavi veri tabanının oluştu-
rulması gerekmektedir.

Ülkemizde klinik kök hücre ve hücrenel tedavi araş-
tırmalarının önündeki önemli sorunlardan birisi de
bu tür çalışmalara Klinik Araştırmalar Yerel Etik Ku-
rullarından izin alma sürecinde karşılaşılmaktadır.
Kök hücre araştırmaları oldukça yeni ve çok disip-
linli bir alan olduğundan yerel etik kurullarda bu
konunun uzmanlarının eksikliği görülmektedir. Kök
hücre uzmanlarından (klinikisyen, temel araştırmacı
vs.) oluşan merkezi bir etik kurul (Sağlık Bakanlığı
veya TÜSEB bünyesinde olabilir) kurularak ülke-
mizde gerçekleştirilmesi planlanan tüm kök hücre
ve hücrenel tedavi klinik araştırmalarının etik açı-
dan değerlendirilmesi, kliniğe geçiş sürecini hızlan-
dırma adına oldukça işlevsel olacaktır.

Hasta sigortası; ülkemizde kök hücre ve hücrenel
tedaviler alanında gerçekleştirilecek klinik araştır-
malar için yasal zorunluluktur. Ülkemizde sigorta
yapan kuruluşlar hasta sigortalama işlemlerini ger-
çekleştirmemektedir. Birkaç sigorta şirketi bu ko-
nuda iş birliğine açık gibi gözükse de sorun devam
etmektedir; bunun çözüümü için Sağlık Bakanlığı ya
da Bilim Sanayi Bakanlığının desteklediği bir kuru-
mun (TÜSEB ya da TÜBİTAK) klinik araştırma pro-
jesinin sigortalanması konusunda garanti vermesi
uygun gözükmemektedir.

Referanslar:

1. Ülkemizde kök hücre çalışmaları, Sağlık Bakanlığı “Organ,
Doku, Hücre ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı” tara-
findan yürütölmektedir. Başvuru şartları, “Doku ve Hücre-
ler İle İleri Tıbbi Tedavi Ürünleri – Klinik Araştırma ve Klinik
Denemeleri Rehberi”nde detaylandırılmıştır. (PDF)
2. Ülkemizde kök hücre çalışmalarına Sosyal Güvenlik Kuru-
mu’nun mevcut yaklaşımı, Sağlık Uygulama Tebliği çerçe-
vesinde belirlenmiştir (PDF)
3. Kök Hücre Araştırma ve Kliniğe Uyarlama Kılavuzu. Ulus-
lararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği (ISSCR) – 2016.
4. 26.09.2004 tarihli ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu
5. 2238 numaralı 03.06.1979 tarih ve 16655 sayılı Organ Ve
Doku Alınması, Saklanması, Aşılanması Ve Nakli Hakkında
Kanun
6. 27.10.2010 tarih ve 27742 sayılı İnsan Doku Ve Hücreleri İle
Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite Ve Güvenliği Hakkında
Yönetmelik
7. 04.04.2014 tarih ve 28962 sayılı İnsan Doku Ve Hücre
Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İt-
halat, İhracat, Depolama Ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten
Merkezler Hakkında Tebliğ
8. 01.05.2006 tarih ve 8647 sayılı 2006/51 Genelge



Hasta ve Kamu Farkındalığı Masası

1- Klinik Araştırmalarda Hasta ve Kamu Farkındalığı Nedir?

Farkındalık; yargısız bir şekilde şimdiki ana odaklanabilmek amacıyla, dikkatinizi toplayabilmektir (John Kabat-Zinn).

Klinik araştırmalarda hasta ve kamu farkındalığı: sağlık çalışanları ile sağlıklı ve hasta gönüllüler başta olmak üzere kamunun, klinik araştırmalar hakkındaki güncel ve geçerli bilgiyi özümleme, yanlış veya geçersiz bilgiyi süzebilme derecesi olarak tanımlanabilir.

Klinik Araştırmalarda Hasta ve Kamu Farkındalığı Hususunda Paydaşlar Kimlerdir?

- Hasta ve hasta yakınları
 - Başarılı hasta örnekleri, hasta öyküleri
- Hasta Hakları Dernekleri
- Toplum
- Araştırmacılar
- Doktorlar
- Hukukçular
- Medya
- Sağlık yöneticileri ve Bakanlıklar
 - Hasta ve hekimler ülke genelinde yürütülen çalışmalardan haberdar edilebilecek bir portal oluşturmalı

➤ Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları hakkında klinik araştırma yönetmeliği bir an önce uygulanmalı

- Etik kurul mensupları
- Farma ve cihaz sektörü
- Din âlimleri
- Muhtarlar
- Sanatçılar
- Kanaat önderleri
- YÖK ve Üniversite yöneticileri
- Sağlık çalışanları

Klinik Araştırmalarda Hasta ve Kamu Farkındalığı Hususunda Dikkat Edilmesi Gereken Özel Gruplar Var mıdır?

- Çocuklar, engelliler, gebe, lohusa, yoğun bakım hastaları

Klinik Araştırmalara Hastaların Yaklaşımı? Genel Gözlemler?

- Klinik araştırmaya neden katılıyorlar?
 - Diğer insanlara yardım etmek,
 - Bilimin ilerlemesine katkıda bulunmak,
 - En yeni tedaviye ulaşmak,

- Hastane personelinden ek bakım ve ilgi alabilmek,
 - Merak,
 - Bir hastalığı, klinik durumu veya araştırmanın nasıl yapıldığını daha iyi anlayabilmek,
 - Para kazanmak.
- Klinik araştırmaya kimler katılıyorlar?
 - Tedavisi olan hastalık ve standart tedavisi olmayan hastalığı olanlar
 - Sağlıklı gönüllüler ve hastalar,
 - Sağlık hizmetlerinden ücretsiz yararlanmak isteyenler,
 - Klinik araştırmaya katılırsa tedavisinin daha iyi yapılacağı düşüncesinde olanlar,
 - Klinik araştırmaya katılmaz ise tedavisinin aksatılacağı endişesinde olanlar,
 - Faz I ve BY/BE çalışmalarından gelir elde etmek amacıyla olanlar,
 - Çalışmaya katılarak kendini bilime adanmış olacağı düşüncesinde olanlar,
 - Tedavi edilemeyen bir hastalığı olup hastalığına tek çare olarak klinik araştırmayı gördüğü için katılanlar.
 - Klinik araştırmada bana ne yapılacak?
 - Kimlik bilgilerim gizli kalacak mı?
 - Araştırma sırasında hangi tedavileri alacağım?
 - Araştırma sırasında hangi ilacı alacağıma nasıl karar verilecek (randomizasyon ve yöntemleri),
 - Hangi ilacı alacağımı kim bilecek?
 - Hangi testler yapılacak ve prosedürler izlenecek?
 - Hastaneyi veya kliniği hangi sıklıkta ziyaret etmem gerekecek?
 - Hastaneye yatmam gerekecek mi?
 - Klinik araştırma ne kadar sürecek?
 - Katılımım için ödeme yapacak mıyım?
 - Bana para ödenecek mi?
 - Klinik araştırma ile ilgili yapacağım masraflar ödenecek mi?
 - Eğer tedaviden yararlanırsam, klinik araştırma bitse de ilacı almaya devam edecek miyim?
 - Klinik araştırmanın sonuçları bana bildirilecek mi?
 - Klinik araştırmaya katıldığım süre boyunca hekimimi görebilecek miyim?
 - Eğer araştırma sırasında yaralanır veya sakat kalırsam bana ne olacak? Seçeneklerim var mı, varsa neler? Bana tazminat ödenecek mi?
 - Çalışmadan istediğim zaman ayrılabilir miyim ayrıldığımda tedavi ve bakımım nasıl devam edecek?
 - Hasta ve yakınlarının hastalık ve tedavi sürecinden tükenmişliği olacak mı?
- Çalışmaya katılan hastalar kobay mıdır? Ülkemizde ve dünyada klinik araştırmalarda kobay algısı
- Ülkemizde klinik araştırmalara katılan gönüllüler için kobay kavramı yanlışlıkla denek anlamında kullanılmaktadır. Ancak gerçekte Guinea pig adı verilen deney hayvanına aynı zamanda kobay da denilmektedir. Dolayısı ile insanlara kobay denilmek suretiyle onların deney hayvanı seviyesine indirildiği algısı uyandırılmaktadır.
 - Çalışmaya katılan sağlıklı ve/veya hasta gönüllü kişiler birer kobay değil birer denek gönüllüdür. Sadece Faz I ve BY/BE çalışmalarında denekler bir miktar para alabilmektedir, diğer tüm çalışmalarda deneklere para ödenmediği için aynı zamanda her bir denek birer gönüllüdür.
 - Sigorta teminatı dışında, gönüllülerin araştırmaya iştiraki veya devamının sağlanmasına yönelik olarak gönüllü veya kanuni temsilcisi için herhangi bir ikna edici teşvikte veya mali teklifte bulunulamaz. Ancak gönüllülerin araştırmaya iştiraki ile ortaya çıkacak masraflar ile sağlıklı gönüllülerin çalışma günü kaybından doğan gelir azalması bütçesinde belirtilir ve bu bütçeden karşılanır.
 - Bundan sonra ülke genelinde, basın ve medya vs. kavram olarak araştırma gönüllüsü kullanılmalıdır.
 - Özellikle bazı basın mensuplarının “haber yapabilme telaşı ile” denek veya gönüllü kavramını kobay kelimesi ile değiştirerek meydana getirdiği algı farklılığı ile haberin okunurluğunu arttırmaya çalıştığı düşünülebilir.
 - Klinik araştırma konusunun muhatapları tarafından yeterince bilinmemesi ve bazen yanlış algılanması da konuya tarafların şüpheyle ve mütereddit yaklaşmasına neden olmaktadır.

- Yerli molekül değil de yabancı molekül klinik araştırmalarında yerel halk kendisini kobay gibi hissedebilmektedir.

Hastalar Klinik Çalışmalara Neden Katılmıyor?

- Standart tedaviler var ve buna ücretsiz ve kolay ulaşım
- Kobay algısı
- Doktor ilaç endüstrisi yaklaşması şüphesiyle ilaç ve araştırmaya güvenmeme (faz çalışmalarını hep aynı doktorlar yapıyor)
- Takip sıklığının zahmetli olması
- Klinik araştırmanın getirdiği fazladan yükler (anket formları sık sık kan verme tetkikler)
- Araştırmacının iletişim yeteneğinin iyi olmaması
- Çalışmalar hakkında negatif toplum algısı
- Hasta hakkı derneklerinin klinik çalışmalar konusunda negatif etkisi
- Hasta yakınlarından hekim olanların negatif yönlendirmesi
- Hastaların hastalıklarını ve hastalık düzeyini yeterince bilmiyor olması (Hasta hakları yönetmeliğinde hastanın maneviyatını bozacaksa hastalığı söylenmiyor)
- Medyanın negatif etkisi
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun imzalanması isteğinin yarattığı tedirginlik

Hastaların, klinik araştırmalara katılımı kobay olarak algılamalarının nedenleri

- Kişinin yazılı, görsel ve elektronik medya kaynaklarından edindiği yanlış bilgi birikimi:
 - Bir sinema filminde gelişen olayları gerçekmiş gibi algılama,
 - İzlenim veya okunsun diye olayı abartılı bir şekilde haberleştirme.

- Klinik araştırma ekibinin sorumluluklarını yerine getirmemesi:
 - Gönüllüleri yeterince ciddiye almamak,
 - Gönüllüleri yeterince bilgilendirmemek,
 - Araştırma sırasında gönüllülere yeterince ihtimam göstermemek,
 - Klinik araştırma bittiğinde gönüllüleri bir daha aramamak. (Gönüllüler araştırma bittikten sonra da bir süre daha kendileriyle ilgilenildiğini gördüklerinde, içlerindeki şüpheler ve soru işaretleri daha kolay ortadan kalkmaktadır).

Klinik Araştırmaların Basın ve Medyaya Yansıması ve Algılanmasında Yaşanan Sorunlar?

- Günümüzde azalmış olmakla birlikte klinik araştırmalar basın ve medyaya olumsuz bir şekilde yansımaktadır denilebilir.
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formlarına genel bakiş.
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formlarının (BGOF) klinik araştırmanın türüne göre hazırlanması gerekir.
- Çalışmanın materyal-metodunu aynen kopyalayıp BGOF başlığının altına yapıştırarak BGOF hazırlayan araştırmacılara rastlanabilmektedir.
- Gönüllünün anlayabileceği bir dil ve bilgi seviyesinde hazırlanmış olmalıdır. Sırf bu amaç için etik kurullarında sivil üye (lay member) bulunmaktadır.
- Lüzumsuz bilgidan arındırılmış bir BGOF gönüllüye sunulmalıdır. Gönüllünün kafasını karıştıracak her bir kelime BGOF'tan özenle temizlenmelidir.
- Araştırma için kullanılan yöntem dışında alternatif tedaviler konusunda hastanın bilgilendirilmesi gereklidir.
- Hasta ve kamu farkındalığında hasta derneklerinin fonksiyonları:
- Hasta dernekleri bu konuda yapıcı, bilgilendirici ve takip edici bir rol oynayabilir.

- Hasta derneklerinin de İyi Klinik Uygulamaları (IKU) kurslarına davet edilmesi uygun bir bilgilendirme ve farkındalık sağlama yöntemi olabilir.
- Bakanlık çatısı altında hasta dernekleri ve ilgili diğer paydaşların aralıklı toplantılar yaparak fikir ve bilgi alışverişinde bulunmaları farkındalık etkinliklerinde aktif rol dağılımı sağlar.

Bugün Türkiye'nin Dünya Genelinde Klinik Araştırmalar Katılımı ve Aldığı Pay Gelişmiş Ülkelerin Çok Gerisindedir (%1). Bunun En Temel Sebeplerinden Birisi de Kobay Algısı Olabilir Mi? Bütün Bürokratik Engeller Ortadan Kaldırılrsa Bile Kobay Algısı Nedeni ile Hasta Alımında Ciddi Sıkıntılar Yaşanacaktır.

Kobay Algısı Nasıl Ortadan Kaldırılmalıdır?

- Medya:
 - Sinema filmleri yapılabilir,
 - Dizi filmler içerisinde klinik araştırma ile ilgili verilecek mesajlar yerleştirilebilir,
 - Gazete haberleri, yanlış anlamayı önleyecek şekilde sıkı bir takibe alınabilir,
 - Sağlık haberleri yazan gazetecilere bu konuda ayrıntılı bir eğitim verilebilir.
 - Klinik araştırmalarla ilgili olarak yalnızca halk ve gazeteciler değil bilim adamlarının da bilgilendirilmesi gerekebilir. Bu konuda bilimsel yayınlar yapılabilir, klinik araştırmalarla ilgili bilgilendirici kılavuzlar yayınlanabilir.
 - Klinik araştırma ile ilgili kliniklere çalışmayı duyuran afişler asılabilir.
 - Kliniklerde hasta bekleme salonlarında eğitici kısa videoların gösterimi yapılabilir.
 - Halk için klinik araştırmalarla ilgili aydınlatıcı kılavuzlar yayınlanabilir.
- Klinik araştırma ödülleri
 - En iyi klinik araştırma yapan bilim insanına ödül verilebilir.
 - İyi haber yapan sağlık habercileri ödüllendirilebilir.
- Klinik araştırma ekibi:
 - Klinik araştırmaya alınan gönüllülerin çalışma sırasında en küçük bir şekilde bile kendilerini kobay gibi hissetmemeleri için azami dik-
- kat sarf etmeleri gerekir. Bu amaçla klinik araştırma ekibinin gönüllülere nasıl davranılacağı konusunda kısa ve net bir eğitim almaları sağlanabilir.
 - Klinik araştırma sırasında gönüllülere klinik araştırma ile ilgili genel bir bilgilendirme yapılarak onların kafalarındaki menfi her türlü soru işaretinin giderilmesine çalışılabilir. Çünkü klinik araştırmaya katılmış her bir gönüllü, yaşadığı deneyimleri daha sonra tüm çevresine aktaracaktır. "Klinik araştırmaya katılan her bir gönüllü aynı zamanda bir klinik araştırma elçisi olmalıdır" düsturu hedeflenmelidir.
 - İzlemede gönüllüyü bilgilendirmenin devam etmesi gereklidir. Gönüllü, bilime hizmet verdiği için sürekli takdir ve taltif edilmelidir.
 - Çalışmanın diğer hastalar üzerindeki etkileri konusunda gizlilik ilkesi gözetilmelidir.
- Eğitim-öğretim:
 - Milli Eğitim müfredatına "klinik araştırma, etik kuralları ve gönüllüler" ile ilgili konular eklenebilir. Böylece halkın klinik araştırma konusunda oluşacak ön bilgisinin menfi yolda oluşmasının daha yolun başında iken önüne geçilebilir.
 - Yükseköğretim: Özellikle sağlık bilimleri alanında önlisans, lisans ve lisansüstü alanlarda müfredata temel ve klinik araştırmalar da eklenebilir. Hukuk Fakültesi müfredatına da bu konuların eklenmesi önemlidir. Tıp Hukuku konuları içerisinde klinik araştırmaların da yeterince temsil edilmesi önemlidir.
 - Ulusal klinik araştırmalar günü ilan edilebilir.
- Klinik araştırmalarda hasta ve kamu farkındalığını arttırmada kamu spotları kullanılmalı mıdır?
 - Kullanılmalıdır. Sigara ile ilgili kamu spotlarının oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Bu durum kamu spotlarının faydalı olabileceğini göstermektedir. Klinik araştırmalar konularında da uygun kamu spotları yararlı olabilir.

Bazı Dikkat Edilmesi Gereken Konular ve Ek Öneriler

- İletişim
 - Klinik araştırmalara katılanlara tüm toplumda kavram olarak araştırma gönüllüsü denilmelidir.
 - Klinik araştırmaların ülke ekonomisine katkılarını ve dünya patent sektöründeki pasta payından kaçınılması ve hastalarımızın en iyi ilaca ulaşması için yapıldığı vurgusu öne çıkarılmalıdır.
 - Dizi ve filmlerde klinik çalışmalarla ilgili pozitif mesajlar konulmalıdır.
 - Medyadaki sağlıkla ilgili yayınların doğruluk payı araştırılmalı ve toplumla ve sektörle paylaşılmalıdır.
- Klinik araştırma merkezleri kurulmalıdır. Merkezin müdürü, sekreteri, araştırma hemşireleri olmalı ve Araştırma merkezlerinin ileri düzey standardizasyonu sağlanmalıdır.
- Ülkemizde önemli hizmetler verebilecek klinik araştırma gönüllüleri derneği kurulabilir.
- Etik Kurullar
 - Etik kurullar izleme sorumluluğunu yerine getirebilir.
 - Türkiye’de etik kurul üyelerinin eğitiminin artırılması ve yetkinliklerinin değerlendirilmesi, sorun çözücülüklerinin artırılması ve etik kurul üyelerine huzur hakkı verilebilir.
 - Etik kurul kararlarının standardizasyonu ve olumsuz kararların gerekçeli kararların online görülür hale getirilmesi için etik kurullar arası ađ kurulabilir.



Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Etik Kurallar Masası

1- Giriş

Türkiye Bilimler Akademisinin 13-14 Ocak 2017 tarihleri arasında yapmış olduğu TÜBA-Klinik Araştırmalarda Faz Çalışmaları ve Etik Kurallar Çalıştayı, Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Etik Kurallar Masasında;

- Hayvan laboratuvarında mükemmeliyetin tanımı ve sertifikasyon
- Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda etik usul ve esaslar
- Hayvan laboratuvarları ve hayvan üzerinde yapılan çalışmalarda ülkemizde son durum
- Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kural ihlallerine örnekler konuları ele alınmış ve bu raporda özetlenmiştir.

2- Standart Deneysel Hayvanları Laboratuvarı

Standart bir deney hayvanı merkezinde bu alanda tecrübeli en az bir sorumlu Veteriner Hekim (ACLAM, 2008) deney hayvanlarının bakım ve üretiminde tecrübeli teknisyenler, hayvan bakıcı ve temizlik görevlilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çerçevede;

1. Deneysel hayvanlarının bakım ve üretimi,
2. Sosyal ve çevre açısından hayvan refahının en üst düzeyde sağlanması,
3. Araştırmacılara hayvan temininin yanında araştırma açısından gerekli teknik desteğin ve eğitimin verilmesi,
4. Deneylerin sonuçlarını etkileyebilecek çevre faktörleri ile stres ve hastalıkların en aza indirilmesi,
5. Araştırmacılara genel deneysel çalışmaları yapabilmeleri için yer ve ekipman sağlanması,
6. Post-operatif bakım ve hayvan refahı için gerekli hizmetlerin sağlanması ve takibi,
7. Etik Kuruldan alınan izne uyum ve takibinin yapılmasının yanında, üniversitenin araştırma ve geliştirme misyonunun korunup daha ileri düzeye getirilmesi amacıyla çalışmaların yapılması,

8. Kullanılacak biyolojik, kimyasal ve radyoaktif ajanların çevre, hayvan ve insan sağlığı açısından olası zararlı etkilerinin yapılacak olan çalışma çerçevesinde denetlenmesi beklenmektedir.

3- Hayvan Deneylerine Katılacak Personelin Eğitimi/ Sertifikasyonu

Deney hayvanı kullanarak her türlü eğitim, araştırma, uygulama ve test yapmak isteyen veya bu programların yapılmasında deney hayvanlarına dokunarak ve onları gözlemleyerek katkıda bulunan öğrenciler, araştırmacılar, akademik, sağlık, teknik ve idari personel deney hayvanı kullanıcısı olarak kabul edilir. Bu kişilerin deney hayvanları ile çalışabilmeleri için gerekli sertifikasyon eğitimi almaları gerekmektedir. Bu eğitim için Yerel Etik Kurul, deney hayvanları ile uğraşan ve/veya uğraşacak olan araştırmacıların eğitimleri için eğitim programları, deney hayvanları kullanım sertifikası programları açar ve başarılı olanlara “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” verilir. Bu eğitim programları, Yerel Etik Kurul tarafından belirlenen zaman ve görevlendirmelerle, ilgili yönetmelikler ile Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu’nun (HAD-MEK) yönerge ve kılavuzlarında belirtilen yetkinlikte kişiler tarafından yürütülür. Bu eğitim sertifikası olmaksızın deney hayvanları üzerinde işlem yapılamaz ve çalışma mekânlarında deney hayvanları barındırılmaz. Ekip çalışmalarında, deney hayvanı kullanım sertifikası olan bir araştırmacının çalışma sırasında bulunması ve deneylerin sertifikalı kişi veya kişiler tarafından yapılması gerekir (<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/02/20140215-6.htm>).

Gelişmiş ülkelerde laboratuvar hayvanı üretimi, bu konuda akredite laboratuvarlarda yapılmakta ve buralardan temin edilmektedir. Ülkemizde ise sağlıklı bir bilimsel çalışma için, menşei belli hayvan üretiminin standardize edilmesi önemli eksikliklerden biridir. Ülkemizde Deney Hayvanları Üretim Merkezleri kuruluş izni ve akreditasyonu Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından verilir. Bakanlık tarafından oluşturulan ‘DeneySEL ve Diğer Bilimsel Amaçlar için Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik’ esastır ve uygulama bu yönetmeliğe göre yapılır (<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111213-4.htm>). Avrupa’da ise Avrupa Parlamentosu ve Konseyi tarafından oluşturulan ‘Bilimsel Amaçlarla Kullanılan Hayvanların Korunması Üzerine

Direktiflere göre çalışmaların kontrol edildiği dikkati çekmektedir (http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/index_en.htm).

Yapmış olduğumuz bu çalıştay sırasında, bu konu ile ilgili her merkez deney hayvanı üretmeli mi sorusunun yanında, akredite tedarikçilerin belirlenmesi ve sertifikalı üretim yapan büyük tedarikçilerin ülkemizde yapılanmasının gerekliliği ön plana çıkmıştır. Bunun yanında Avrupa Birliği ülkelerinin çoğu standart laboratuvar hayvanları için bir embriyo merkezi kurmuştur (Avrupa Fare Embriyo Koleksiyonu) (<https://www.eummc.org/>). Fare ve transgenik modeller için binlerce fare embriyosu mevcut olmakta, gerektiğinde üretmek üzere hazır olarak bulundurulmaktadır. Bu amaç için Marmara Araştırma Merkezi (MAM) ve Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) gibi resmi kuruluşların bu konuda özel sektöre alternatif olarak alanın güvencesini sağlayacak şekilde stok tedbiri alması gerek etik açıdan gerekse de ülkemizin bilimsel çalışmalarda daha etkin olması açısından önemli olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, Türkiye’de bilimsel çalışmaların standardı, güvenilirliği, sürdürülebilirliği ve etik ihlal durumlarında soruşturulabilmesi için sertifikası olmayan, enfeksiyon kontrolleri yapılmamış, menşei belli olmayan laboratuvar hayvanı üreten merkezlerin bu canlıları ellerinden çıkartıp yeni bir deney hayvanı kaynağı ile güncelleme yapmaları, standardize edilmeleri ve sürekli denetlenmelerinin önemi ortaya çıkmıştır.

Hayvan üretim ve yetiştiriciliği açısından en önemli sorunlardan bir tanesi de laboratuvar hayvanı yemlerinin standart olmaması; farklı merkezlerde farklı yemlerin kullanılabilmesidir. Bu konu temel sorunlar arasındadır. Deney hayvanlarında kullanılan yemlerin besi hayvanlarında kullanılan yemlerle karşılaştırıldığında az olması büyük üreticilerin bu sektörden uzak durmasına neden olmaktadır. Az olan bu yem ihtiyacının karşılanması için gerekli üretim merkezlerinin kurulmasında ise yasal izinler için temel tutulan üretim kapasitesindeki yatırım ise ekonomik bulunmamaktadır. Bu nedenle ülkemizdeki deney hayvanlarının beslenmesi genelde menşei ve içeriği standart olmayan yasal denetimden yoksun koşullarda üretilmiş yemlerden oluşmaktadır.

Aynı problem hayvan altı talaş üretimi ve hijyeninde de görülmektedir. Hijyenik koşullarda temin edileme-

yen altlıklar deney hayvanlarının sürekli kontaminasyonuna sebep olmakta ve de çalışmaların kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu malzemelerin yurt dışından temin edilmesinde ise yüksek maliyet ve uzun teslimat süresi problemler arasındadır.

Kaliteli bakım (insancıl ve uygun şartlarda bakım) ve karantina koşulları iyileştirilmeli ve denetlenmelidir. Kimyasal ve tıbbi atıkların uygun bir şekilde bertaraf edilmesi de sorun olarak görülen bir diğer husustur. Bu konularda tecrübeli ara eleman eksikliği göze çarpmaktadır. İnsan kaynaklarının maliyeti dikkate alınarak deney hayvanları laboratuvarlarında vasıfsız işçilerin bu konularda çalıştırılması söz konusudur. Bunun yanında gerek etik kurul üyelerinin yeterli tecrübeye sahip olmaması ve gerekse de laboratuvarlarda çalışan personelin tecrübesiz olması özellikle biyolojik, toksik ve radyoaktif maddelerin kullanıldığı çalışmalarda çevre ve çalışan personel açısından sakinliği görülmektedir. Yine olası hastalıkların, hayvan nakil standardizasyonu ve karantina koşullarının belirlenmesinde bir denetim ve sertifikasyon eksikliği söz konusudur. Nakledilen hayvanların sağlık karnelerinin nasıl ve hangi hastalıklar açısından doldurulacağı giderilmesi gereken bir konu olup deney hayvanlarının bulaşıcı hastalıklar açısından kontrolünün yapılabileceği laboratuvar ve standartların acilen tamamlanması gerekmektedir. Ayrıca standart koşullarda üretim yapan laboratuvarlara da ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konu TÜBİTAK, TÜSEB gibi kurumlara da bildirilerek tartışılmalıdır.

Sonuç olarak deney hayvanı laboratuvar ve üretim merkezlerinin ilgili kurumlarca görevlendirilen uzmanlar tarafından düzenli olarak denetlenmesi gerekmektedir. Bu merkezlerde idari, üretim ve laboratuvar kısmı birbirinden ayrılmış olup her bölümün ihtiyaçları karşılanmış ve her birim ve personelin kendi yapacağı iş tanımları belli olmalıdır. Standart yöntem yazılı halde çalışma ortamında bulunmalı, hayvan bakımı eğitilmiş personel tarafından yapılmalı ve personel eğitimi devamlılık göstermelidir. Hayvanlar için bakım ve tedavi hizmeti standartlara göre sunulmalı, hayvan takibi ve hastalık kontrolleri düzenli aralıklarla yapıp kayıtları saklanmalıdır. Atık imhasında ilgili protokollere uyulmalıdır.

Hayvan deneyi merkezleri için referans bir laboratuvara ihtiyaç bulunmaktadır. Laboratuvar için gerekli

yasal düzenlemeler yapılmalı ve akreditasyon standartları olmalıdır. Akreditasyon uygunluk değerlendirme kuruluşlarınca gerçekleştirilen çalışmaların ve dolayısıyla bu çalışmalar sonucunda düzenledikleri uygunluk teyit belgelerinin güvenilirliğini ve geçerliliğini desteklemek amacıyla oluşturulmuş bir kalite altyapısıdır. Ülkemizde laboratuvarların akredite edilmesi görevi 4457 sayılı kanunla Türk Akreditasyon Kurumu'na (TÜRKAK) verilmiştir. Tıbbi laboratuvarların akreditasyonu için TS EN ISO 15189 Standardı esas alınmaktadır. Avrupa ve Amerika'da Uluslararası Laboratuvar Hayvan Bakımı Değerlendirme ve Akreditasyon Derneği akreditasyon işlemini yapmaktadır.

4- Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Etik Usul ve Esaslar:

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda etik usul ve esaslar, kanun ve yönetmeliklerde açıkça belirtilmiştir (Resmi Gazete, 15 Şubat 2014, Sayı 28914). Bununla beraber bunların uygulanması esnasında birçok sorun ile karşılaşmaktadır. Bu sorunlar etik kurul denetleme mekanizmasında yer alan üyelerin eğitim ve tecrübelerinin eksikliklerinden kaynaklanmakta olup bunun yeniden değerlendirilmesi ve eksikliklerinin giderilmesine yönelik önlemler alınması etik açıdan önem arz etmektedir.

Deneyisel çalışmalarda öncelikli olarak ihtiyaç duyulan hayvan sayısının dikkatli bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Bu sayının belirlenmesinde projenin dikkate alınması ve etik kurulda projeye göre verilen hayvan sayısının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle etik kurulu oluşturan üyelerin tecrübeli olmalarına önem gösterilmesi gerekmektedir. Bazı morfolojik analizlerin yapılacağı çalışmalarda daha az sayıda hayvan ile sonuç alınabilirken kanser çalışmalarındaki gibi modelin oluşturulmasında sorunların olduğu veya bireysel sapmaların fazla olduğu davranış çalışmalarında daha fazla hayvan sayısı dikkate alınmalıdır. Bu konu, araştırmacının, geçmiş çalışmaları incelemesinin yanında gerek tecrübeli araştırmacılar ve gerekse de istatistikçilerden yararlanmasını gerektirmektedir. Bu, araştırmacının en fazla karşılaştığı sorunlar arasındadır ve uluslararası kılavuzlarda da yer almakta olan 3R+R3 kurallarının da ilkini teşkil etmektedir. Kısaca 3R+R3 ise;

Reduction (Azaltma): En az sayıda hayvan kullanarak en iyi sonuca varma.

Refinement (İyileştirme): Hayvanların doğumlarından, deneylerde kullanımlarının sonlandırılmasına kadar geçen süreçte rahatlarını (animal welfare) ve mümkün olduğu kadar az acı duymalarını sağlamak için önlemlerin alınması gereken yöntemler.

Replacement (Yerine Koyma): Seçenek olduğu durumlarda beden iriliği bakımından daha küçük hayvanların deneyler için kullanılması anlamına gelir. Buna göre, araştırma ve biyolojik testlerde mümkünse omurgalı hayvanlar yerine omurgasız hayvanlar, hücre ve doku kültürü modelleri gibi alternatif yöntemlerin kullanılması tercih edilmelidir.

Responsibility (Sorumluluk): Sorumluluk taşımak anlamına gelir.

Araştırmacı eğitiminin temelini, Deney Hayvanları Sertifikasyon Kursları oluşturmaktadır. Bu eğitim faaliyetlerinin HADMEK tarafından denetlenmesinde eksiklikler olduğu ve bunun giderilmesi eğitimin başarısı açısından yapılması beklenen hususlar arasındadır. HADMEK'in sadece belgeler üzerinden çalışması değil yerinde denetleme faaliyetlerinde bulunması hem etik hem de eğitim açısından önemli katkı sağlayabilecektir. Ayrıca, sertifikasyon kurslarına kimlerin katılacağı belirlenerek belirli bir düzenlemeye bağlanmamış olması önemli sorunlar arasındadır. Bu açık her yaş ve meslekten kişilerin bu sertifikasyon programlarına katılmalarının önünü açarak temelden etik bir ihmal ile başlanmasına yol açmaktadır. Ayrıca, HADMEK tarafından verilen sertifikalar temel prensipleri içermekte olup ileri sertifikasyon programlarının olmaması eksiklik olarak görülmektedir. Toplantıda yapılan değerlendirme sonucunda HADMEK'in Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığına devredilmesi gerektiği daha iyi işlerlik açısından genel kabul görmüştür. Ayrıca HADMEK'in yerel etik kurullardan istediği yıllık istatistiksel sonuçları yayınlayarak tüm paydaşların yıl içerisinde ne kadar ve hangi türden deney hayvanının kullanıldığı bilgisinin de yer aldığı bilgilendirici bir internet sayfasının olmaması tamamlanması gereken hususlar arasında yer almıştır. Deney hayvanı sertifikasyon kursları sonunda verilen sertifikanın alanına göre modüler olması önerilir. Yani kurs sırasında hangi deney hayvanları üzerinde uygulama yapılıyorsa,

verilen sertifikanın araştırmacıyı sadece o hayvan türlerini kullanmaya yetkilendiriyor olması daha uygun olacaktır.

5- Hayvan Laboratuvarları ve Hayvan Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Ülkemizde Son Durum

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığının ruhsatlandığı 128 adet deney hayvanı bakım ve üretim merkezi mevcuttur. Bunlardan;

- 84 tanesi Üniversite
- 20 tanesi Devlet Enstitüsü
- 13 tanesi Özel
- 4 tanesi de Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- bünyesinde bulunmaktadır.
- HADMEK tarafından 93 adet yerel etik kurulu (HADYEK) yetkilendirilmiştir. Bunların;
- 65 tanesi Üniversitelerde
- 18 tanesi Araştırma Enstitüsü ve Devlet Kurumlarında
- 7 tanesi Özel
- 3 tanesi de Eğitim Araştırma Hastanesi
- bünyesinde kurulmuştur. Buna ilaveten Türkiye'de çiftlik hayvanları ve primatlar için laboratuvar açığı söz konusudur. Ülkemizde Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hayvan hakları ise 5199 sayılı hayvan hakları kanunu ile garanti altına alınmıştır.

6- Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Kural İhlallerine Örnekler

1. Birden fazla sayıda yerel etik kurulun olduğu şehirlerde, çalışması kabul olmayan araştırmacı tarafından diğer etik kurullara başvurularak etik kurul izni alınması söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle başvuruların tek merkezden (HADMEK üzerinden) işlenerek mükerrer baş-

vuruların önlenmesine yönelik ulusal çapta izlenebilirlik sağlanması ile ilgili tedbir alınmalıdır.

2. Araştırmacı etik kurul onayını aldıktan sonra, etik kurula sunduğu ve onay aldığı araştırmanın yönteminde ve/veya kullanılan hayvan sayısında yaptığı değişikliği kurula bildirmesi gereklidir.
3. Deney sırasında başarısız giden çalışmaya bağlı olarak hayvanların %10'dan fazlasının ölmesi durumunda çalışmanın gözden geçirilmesi konusunda etik kurul kontrolünün sağlanması gerekmektedir.
4. Mikroorganizma, kimyasal ya da radyoaktif madde kullanılan deneysel çalışmalar sırasında oluşabilecek iş kazalarına karşı protokollere uyulacağını ve deney koşullarının ve olası risklerin çalışan personele önceden bilgi verileceğine dair taahhütname imzalatılmalıdır.
5. Araştırmacının deney hayvanları merkezinden aldığı canlı hayvanları kendi laboratuvarına götürerek çalışmaya burada devam etmesi hayvan refahı ve çalışmanın güvenilirliği yönünden oldukça sakıncalıdır.
6. Etik kurul kararının bildirilmesine rağmen araştırma sonunda kurula bilgi verilmediği durumlara rastlanmaktadır.
7. Deney hayvanı bakım ve üretim personelinin, nicelik ve nitelik yönünden yetersiz olduğu görülmektedir.
8. HADMEK'in web sayfasının aktif hale getirilerek sürekli güncellenmesi gereklidir.
9. HADMEK'in HADYEK'ten kullanılan hayvanlara yönelik yıllık istatistiklerini istemesine rağmen bu konuya ait istatistiksel verilerin yayınlanmadığı belirlenmiştir.
10. HADYEK'in onay verdiği her çalışmayı ilgili kurumun yerinde gözlemlemesi ile hayvan deneylerini kapsayan araştırmalarda etik ihlaller azalacaktır.

7- Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Kural İhlallerine Müeyyide Var mıdır?

5199 sayılı hayvanları koruma kanunu ile müeyyideler belirlenmiştir. Madde 9 ile hayvanlar bilimsel olmayan teşhis, tedavi ve deneylerde kullanılamaz hükmü ile korunma altına alınmıştır. Bu kanun hükümlerine uymayanlar idari para cezası ile cezalandırılmaktadır. Ayrıca Orman ve Su İşleri Bakanlığı tarafından çıkarılan yönetmelik ile HADYEK'ler denetlenmekte ve gereklerini yerine getirmeyenler önce uyarılmakta daha sonra da bu kurullar feshedilebilmektedir. Orman ve Su İşleri Bakanlığı HADYEK'ler aracılığı ile Deney hayvanları üzerinde yapılacak işlemlerin, onaylanmış protokole uygun olarak yapılıp yapılmadığını denetleyerek gerektiğinde sonlandırmasına karar verme yetkisine sahiptir. Hayvanları koruma kanununda ve hayvan deneyleri etik kurul yönetmeliğinde müeyyideler belirtilmiş olmakla beraber; müeyyideyi uygulayıcı için nereye ve nasıl şikâyet başvurusu yapılacağı hususları tam olarak belirgin değildir.

8- Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Hayvan Hakları İhlaline Örneklemeler

Hayvanların kötüye kullanımının (abuse) günlük yaşamda ve deneysel çalışmalarda pek çok sebepleri ve sonuçları vardır: bunlar arasında hayvan haklarının korunmaması; gerekli olmayan uygulamaların denemesi; hayvanın acı çekmesine neden olan uygulamalar; hayvan refahına özen göstermemek; nakil koşullarının uygun olmaması; deney koşullarının önceden planlanmaması, 3R+R3 kurallarına uyulmaması; uygun olmayan deney sonlandırma (ötenazi) yöntemlerinin uygulanması; tekrar (özgün olmayan) çalışmaların yapılması; insan merkezli yaklaşımın uygulanması (antroposentrizm felsefesi ile yani her şey insana hizmet eder ve insan her şeyin üzerindedir görüşünün baskın olması istismarı artırabilmektedir) dikkati çekmektedir.

Bu konuda çözüm önerilerine bakılacak olursa: Alternatif yöntemler öncelikli olmalıdır ve bu yöntemler kurslarda öğretilmelidir. Daha önceki çalışmalar tekrarlanmamalıdır. Çalışmaya en uygun hayvan türü seçilmesi ve en az sayıda hayvan kullanılmalıdır. Uygun bakım ve barınma şartları sağlanmalıdır. Bakıcı, teknisyen ve araştırmacılar hayvan ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmalı ve bu konuda eğitilmelidirler. Deney hayvanlarının bakım ve üretimleri sırasında türlerine uygun fizyolojik,

psikolojik ve çevresel şartlar sağlanmalıdır. Zenginleştirilmiş kafes (sosyal ortam) uygulaması ve kullanılması teşvik edilmelidir. Hayvanlar deney sırasında gereksiz ağrı ve strese maruz bırakılmamalıdır. Maliyet ve kolaylık hiç bir zaman hayvanın fiziksel sağlığından önemli tutulmamalıdır. Anestezi sonrası hayvanların uyanmaları bekleniyorsa enfeksiyon önleyici tedbirler alınmalıdır. Cerrahi sonrası bakım sağlanmalıdır. Amaç postoperatif ağrı ve rahatsızlığı belirlemek ise deney son verilme zamanı iyi planlanmalıdır.

Referanslar:

1. ACLAM Position Statement on Adequate Veterinary Care. See http://www.aclam.org/education/guidelines/position_adequatecare.html (last accessed 12 January 2008)
2. Benefiel, Ann C., Dong, Willie K., Greenough, William T., "Mandatory 'Enriched' Housing of Laboratory Animals: The Need for Evidence-Based Evaluation", *ILAR Journal*, Vol. 46, No. 2, 2005, p 96
3. Brown MJ, Pearson PT, Tomson FN Special report: guidelines for animal surgery in research and teaching. *American Journal of Veterinary Research*, 1993, 54, 1544-59
4. Close B, Banister K, Baumans V, et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2. DGXI of the European Commission. *Laboratory Animals*, 1997, 31, 1-32
5. Committee on Regulatory Issues in Animal Care and Use, Institute for Laboratory Animal Research, National Research Council. Definition of Pain and Distress and Reporting Requirements for Laboratory Animals. Proceedings of ILAR Workshop held 22 June 2000. Washington, DC: National Academy Press
6. Hanna-Marja Voipio, P Baneux, I A Gomez de Segura, J Hauand S Wolfensohn Guidelines for the veterinary care of laboratory animals: report of the FELASA/ECLAM/ESLAV Joint Working Group on Veterinary Care DOI: 10.1258/la.2007.007027. *Laboratory Animals* 2008 42, 1-11
7. Hau J, Carlsson HE, Hagelin J Animal research – ethics committees have influenced animal experiments in Sweden. *British Medical Journal*, 2001, 322, 1604
8. Hawkins P Recognizing and assessing pain, suffering and distress in laboratory animals: a survey of current practice in the UK with recommendations. *Laboratory Animals*, 2002, 36, 378-95
9. Holands C The Animals (scientific procedures) Act *Lancet*. 1986, Jul 5;2(8497):32-3.
10. Çolak C, Parlakpınar H. Hayvan Deneyleeri: In Vivo Deneyleerin Bildirimi: ARRIVE Kılavuzu. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2012;19(2): 128-31.
11. Poole T Happy animals make good science. *Laboratory Animals*, 1997, 31, 116-24
12. Reinhardt, Viktor and Reinhardt, Annie, *Comfortable Quarters*, Animal Welfare Institute, 2002, p. ii.
13. Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CONSORT Group Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. 2010, *BMJ* 340:c332
14. *The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Science, 1996, p. 3
15. Wolfe, Thomas L, "Environmental Enrichment", *ILAR Journal*, Vol. 46, No. 2, 2005, p 80
16. Wolfensohn SE, Lloyd MH *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*. 3rd edn. 2003, Oxford: Blackwell Science
17. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/02/20140215-6.htm>
18. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111213-4.htm>
19. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/index_en.htm
20. <https://www.eummc.org/>

ÖZET

Genel:

1. Firma çalışmalarında döner sermaye kesintisi ilgili kurumun verdiği karara göre değişebilmektedir. Gelirin %60-70 kadarı araştırmacıya verilmekte ve %30-40'ı kurum tarafından kesilmektedir. Firma çalışmalarına katılan öğretim üyelerine döner sermaye üzerinden yapılan ödemeler o takvim yılında yapılan bütün çalışmalar için toplam brüt yıllık maaş toplamının % 75'ini aşmamalıdır. Bu miktarın aşılması durumunda firma tarafından yatırılan ilave miktarlar döner sermayeye gelir olarak kaydedilmelidir.
2. Bir öğretim üyesi, öğretim görevlisi, uzman ya da klinisyenin hangi görev ve farklı kategori altında olursa olsun aynı anda sadece 2 firma çalışmasında yürütücü ve 2 çalışmada da katılımcı olarak yer alması hususu değerlendirmeye alınmalıdır. Bu şekilde Firma çalışmalarının bazı üniversite hastanelerinde belirli öğretim üyeleri üzerinde toplanması önlenecek, aynı bölümde çalışan diğer öğretim üyelerinin bu çalışmalara katılma şansı artacak, firma çalışmalarının farklı üniversitelere dağılmasının yolu açılacaktır. Böylece firma çalışmalarının ilgili birim, bölüm, bilim dalı ya da anabilim dallarında hem öğretim üye ve yardımcılara, hem de ülke genelinde kamu hastaneleri ve üniversitelerde homojen ve eşit dağılımı sağlanarak bu çalışmaların getireceği tecrübe ve özel becerilerden bütün öğretim üyeleri ve üniversitelerin ülke genelinde eşit derecede pay alımının sağlanmasının yolu açılacaktır. (Not: Nadir hastalıklar-orphan disease- üzerinde yapılan çalışmalar 2. maddenin kapsamı dışında tutulmalıdır).
3. Firma çalışmalarına bir öğretim üyesi ya da araştırmacının yanında yardımcı araştırmacı olarak katılanlar, hazırlanacak yeni bir yönetmelik doğrultusunda, kendilerine firma tarafından döner sermaye üzerinden yapılacak ödemelerden bir diğer araştırmacı lehine feragatta bulunmamalıdır. Firma çalışmasından maddi destek almayı istemeyen araştırmacı ya da yardımcı araştırmacıların payı diğer araştırmacı ya da baş araştırmacıya pay edilmeyip döner sermayeye gelir olarak kaydedilmelidir.
4. Dünyada yürümekte olan klinik çalışmaların %78'i Kuzey Amerika ve Avrupa'da, %39'u ise sadece ABD'de yürütülmektedir. Türkiye, dünyada yürümekte olan klinik araştırmalardan yaklaşık %1'lik bir pay almaktadır. Türkiye dünyada yürümekte olan faz 3 klinik araştırmalardan %3,5 pay almaktadır. Türkiye'de yürütülen çalışmaların yaklaşık yüzde 3'ten azı faz I, yüzde 19'u faz II, yüzde 58'i faz III ve yüzde 20'si, faz 4 çalışmalarıdır.
5. Dünya genelinde klinik araştırmalardan aldığımız payın düşüklüğü göz önüne alınarak faz-III çalışmalarına Türkiye'nin etkin şekilde dahil edilmediği, ilaçların ülkemizde ruhsatlandırılmaması ve endikasyon dışı kullanımına müsaade edilmemesi hususu etkin bir şekilde değerlendirilmeye alınmalıdır (Rusya ve Polonya da olduğu gibi). Ayrıca bu çalışmalarda ilaç Türkiye de satışa çıkana kadar gerekirse çalışma uzatılarak kullanıcıların ihtiyaçlarının ağılanmalıdır.
6. Bugün dünya genelinde gerek G-20 ülkelerinde gerekse de bunun önemli bir kısmını oluşturan Avrupa Birliği ülkelerinde Farmakoekonomi artan bir şekilde önem kazanmaya devam etmektedir. Bu nedenle ülkemizin devam eden cari açığı göz önüne alındığında (takriben milli gelirin yaklaşık %4-5 oranındadır) genelde yaşam avantajı 6 ayın altında olan monoklonal antikorlara, hedefe yönelik tedavilere ve immünoterapilere ruhsat verilirken çok dikkatli ve titiz bir değerlendirme yapılması gereklidir. Genelde yaşam avantajı 3 ayın altında olanların ise mümkünse ruhsatlandırılmaması ve endikasyon dışı kullanımına müsaade edilmemesi farmakoekonomi açısından önem arz etmektedir.
7. Ülkemizde klinik araştırmaları sigorta edecek yerli sigorta şirketlerinin kurulmasının hızla teşvik edilmesi ve bunlara işlerlik kazandırılması gerekmektedir.
8. Sağlık Bakanlığı tarafından başta klinik araştırma hemşiresi olmak üzere klinik araştırma yardımcı personeli kadrolarının ihdas edilmesi ve bu kadroların sayılarının arttırılması hem ülke-

- mizde yapılacak olan bilimsel çalışmaların hem de dünya genelinde ülkemizin bilimsel gücünün artmasını sağlayacaktır.
9. Faz-I, II ve III klinik çalışmaların Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı tarafından koşul aranmaksızın ARGE kapsamına alınması için Sağlık Bakanlığı, TÜBİTAK ve TÜSEB'in etkisini kullanması zorunludur.
 10. Endikasyon dışı ilaçların ya da ülkemizde bulunmayan ilaçların temininde ve girişinde TEB (Türk Eczacılar Birliği) in devreden çıkarılması ve bu işlemin SGK ya devredilmesi gereklidir.
 11. Klinik araştırmalarda etik kurulların ilgili mevzuatta belirtilen sürelerle uygun şekilde faaliyetlerini sürdürmeleri onay süreçlerinin hızlı ve öngörülebilir olması açısından önem arz etmektedir. Ayrıca bürokratik engellerin azaltılması da önemlidir.
 12. Tüm üniversite ve Sağlık Bakanlığı eğitim araştırma hastanelerinde klinik araştırma destek birim ve ofislerinin kurulması, TÜSEB ve Türkiye Kanser Enstitüsü (TKE) tarafından hazırlanan klinik araştırma merkezi alt yapı çalışmasının tüm merkezlerce kullanılmasının teşvik edilmesi önem arz etmektedir.
 13. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınmasının ardından araştırma merkezleri olan üniversite hastaneleri ve Sağlık Bakanlığı eğitim ve araştırma hastaneleri ile yapılması gereken sözleşme süreçlerinin kısaltılması ve bürokrasinin azaltılması çalışmanın öngörülebilir sürelerde başlatılabilmesi açısından önem arz etmektedir.
 2. Erken erişim (Compassionate use) başka bir tedavi seçeneği olmayan ciddi, ölüm riski bulunan kişilerde kullanılan ilaç adayı veya yeni tedavi yöntemidir. Bu terim yeni bir tedavi şeklinin çalışma dışında hastalarda insani amaçla kullanımına verilen isimdir.
 3. Klinik araştırmalarda kullanılacak pilot çalışmalar tercihen Faz II çalışmaların öncesinde yapılmalıdır. Gerekliğinde Faz III çalışmanın öncesinde de yapılabilir. Faz I çalışmanın içerisinde planlanmamalıdır.
 4. Pilot çalışma başlatılırken "her tür bilimsel veri kanıtlanmalıdır" ilkesine dayanarak elde edilen verilerin detayı araştırılmalı ve klinik araştırmalarda etik kurallara uyulmalıdır.
 5. Pilot çalışmada da etik kural onayı ve Sağlık Bakanlığı izni alınması gerekliliği unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalar gerekli durumlarda risk derecesine göre sigorta edilmelidir. Erken erişim amaçlı kullanımlar sigorta kapsamı dışında olup ilgili veriler araştırma amacı ile kullanılamaz.
 6. Pilot çalışmaların nasıl yapılacağı ve yürütüleceği ile ilgili mevzuatın oluşturulması uygun olacaktır. Pilot çalışmalar için etik onay ve Sağlık Bakanlığı izni alınmalıdır, hastalar sigorta edilmeli ve Sağlık Bakanlığı ilaç araştırmaları ile ilişkilendirilmelidir.

MASA ÖZETLERİ

I) Pilot Çalışmalar Masası

1. Pilot çalışmalar araştırmaların temel basamaklarından biridir. Bu tip çalışmalar boyut ve kapsamca küçük olup, büyük ölçekli çalışmalarda kullanılacak yöntemin uygulanabilirliğini (fizibilitesini) sağlar. Genellikle kısa süreli ve düşük bütçeli çalışmalardır. Daha ileri, geniş ve maliyetli çalışmalara zemin hazırlar.
2. Faz I klinik araştırmada amaç; insanın ilaca karşı dayancını saptamak, doz sınırını belirlemek, ilacın farmakokinetik özelliklerini saptamak, toksitesini ve vücut fonksiyonlarına etkisini tespit etmek ve ilacın istenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmaktır.

II) Faz I Çalışmaları ve Biyoyararlanım/ Biyodeşerlik Masası

1. Dünyada Faz I Klinik Araştırmaların %88'i üç bölgede yapılmaktadır. İlk sırayı %49 ile Amerika ülkeleri alırken, bunu %23 ile Avrupa ülkeleri, %16 ile Asya ülkeleri takip etmektedir.
2. Faz I klinik araştırmada amaç; insanın ilaca karşı dayancını saptamak, doz sınırını belirlemek, ilacın farmakokinetik özelliklerini saptamak, toksitesini ve vücut fonksiyonlarına etkisini tespit etmek ve ilacın istenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmaktır.

3. Faz I/BY-BE araştırmaları TİTCK'nun onayladığı, acil müdahale yapılabilmesine elverişli imkânlarla ve her biri için ayrı belirlenmiş standartlara sahip, Bakanlık veya üniversitelere bağlı olan sağlık kurum ve kuruluşları ve araştırma-geliştirme merkezlerinde yapılır.
4. Faz I klinik araştırmaları ve BY-BE alışmaları İy Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırmalar konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip uygun bir ekip ve uzmanlığını veya doktorasını yapmış tıp doktoru bir farmakolog tarafından, TİTCK tarafından uygun bulunan onaylı merkezlerde yapılmaktadır. Hasta gönüllüler ile yapılacak Faz I alışmalar ilgili alanda uzman hekim sorumluluğunda yapılmakla birlikte araştırma ekibinde hekim farmakolog bulunması gerekmektedir.
5. Jenerik rn ruhsatlandırma aşamasında Türkiye'de yapılan çalışmalara öncelik verilmesinin sağlanması önemlidir. Biyoeşdeğerlik alışmaları yurt dışında yaptırılan ve Sağlık Bakanlığından ruhsat alan jenerik ürünlerin biyoeşdeğerliliğinin randomize olarak kontrolünün yapılmasının sağlanması gereklidir.

III) Faz-II alışmaları Masası

1. Etkinlik kararının verilmesinde tarihsel çalışmalarla karşılaştırmaların yeterli olamayacağı durumlarda dönem ve koşulları daha doğru temsil edebilecek, kontrol gruplarının kullanıldığı Faz II randomize çalışmalar yapılabilir.
2. Faz-II randomize çalışmalar, tedavi etkinliğinin araştırıldığı gerçek karşılaştırmalı (randomize) Faz III çalışmaların yerine geçemez. Ancak istisnai durumlar söz konusu olabilir.
3. Faz II randomize çalışmaların Faz-III çalışmalardan farkı ise tarihsel kontrolün yapılamadığı durumlarda dönemsel koşulları doğru temsil eden bir kolun çalışma yapısında yer alması ve farklı parametreler kullanılarak 'etkili olmak' tanımının geçerli bir Şekilde yapılmasıdır.

IV) Faz-III alışmaları Masası

1. Araştırma ile ilgisi olmayan ve araştırma ürünü olmayan tıbbi ürünler gönüllü araştırmada yer almasa da hekim tarafından hastaya reçete edilebilecek tıbbi ürünlerdir. Bu tip araştırma ürünü olmayan tıbbi ürünler, klinik araştırmada önleyici, teşhis edici ya da tedavi amacı ile gönüllünün yeterli tıbbi tedavi görmesi için ruhsatlı endikasyonunda ve onaylı kısa ürün bilgisine göre uygun Şekilde kullanılmalıdır. Araştırma ile ilgisi olmayan tıbbi rnlerin Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanması uygun olur.
2. Klinik araştırmada araştırma ile ilgili tedavi masrafları sponsor tarafından ödenmektedir. Bununla birlikte sağlıklı gönüllülerde yol, konaklama, yemek ve iş gücü kaybı; hasta gönüllülerde ise yol, konaklama ve yemek masrafları da sponsor tarafından karşılanabilmektedir. Hastanın araştırma ile ilgili olmayan protokol kapsamında yer almayan rutin tedavileri için ihtiyaçları sağlık sigortası tarafından ödenmeye devam etmelidir.
3. Ülkemizde klinik araştırmaları özendirmek, araştırma maliyetini düşürmek için devlet ve vakıf niversiteleri ğretim elemanları, kamu hastanelerinde görev yapan akademik personel, uzmanlar ve ulusal ilaç firmaları tarafından başlatılan klinik çalışmalarda standart tedavi uygulanan kontrol koluna ait btce destekleyici ya da araştırıcı tarafından değil yukarıda belirtildiği Şekilde hastaların sağlık sigortaları tarafından ödenmelidir. Uluslararası firmalar tarafından yapılacak çalışmalarda hem standart hem de kontrol grubunun destekleyici tarafından ödenmesi uygundur.
4. İleri faz klinik araştırmalar eğer erken faz ülkemizde yapılmadıysa AR-GE kapsamına girmemektedir. Oysa bu tanımlama evrensel olmayan bir tanımlama olup yasal uygulamaları doğrudan etkilemektedir. OECD lkeleri tarafından kabul edilen Frascati'de de klinik araştırmalar koşul aranmaksızın Ar-Ge olarak kabul edilmektedir. Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığının "Araştırma, Geliştirme ve Tasarım Faaliyetlerinin Desteklenmesine İlişkin Uygulama ve Denetim Yönetmeliği"nin 5. madde 1. fıkra d bendi ilgili

doğrultuda değiştirilerek Faz I, Faz II ve Faz III çalışmalar koşul aranmaksızın Ar-Ge kapsamına alınmalıdır.

5. Üniversiteler başta olmak üzere eğitim araştırma hastanelerinde klinik araştırma merkezleri kurulmalı, mevcut yapılanmada deneyimli referans merkezlerin yeni merkezlerin eğitim ve yapılmasına rehber olabilmesi için yasal ve finansal düzenlemelerin önü açılmalıdır.

V) Faz-IV Çalışmaları Masası

1. Faz IV çalışmalar, Türkiye’de ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri, izinli ürünlerin ise önerilen kullanımlarına yönelik emniyetinin ve etkinliğinin daha ileri düzeyde incelenmesi veya yerleşik diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için daha yüksek sayıda gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırma dönemi olarak tanımlanmaktadır. Bir başka ifade ile ruhsat almış bir ilaç ile yapılan geniş amaçlı pazarlama sonrası izlem çalışmalarıdır.
2. Faz IV çalışmalarının asıl amacı kullanılan ilaca ilişkin “uzun süreli güvenilirlik” verilerinin toplanmasıdır.
3. Ülkemizde Faz IV klinik çalışmaların başlayabilmesi için Etik Kurul onayı ve TİTCK izni gerekmektedir.
4. Türkiye’de üretici firmalar tarafından Faz IV çalışmaların yapılması Bakanlıkça zorunlu tutulmamaktadır. Oysa Avrupa’da (EMA) birçok ülke ve Amerika (FDA) bu çalışmaların yapılmasını zorunlu olarak kabul etmektedir. Ülkemizde Faz IV çalışmaların yapılmasını zorlayıcı bir hüküm bulunmaması ve endüstrinin bu konuda isteksiz davranması sonucunda Faz IV araştırmalar olması gerekenden daha az sayıda yapılmaktadır.
5. Ülkemizde diğer faz çalışmalarında olduğu üzere Faz IV klinik çalışmalarda da mevcut mevzuat gereği koordinatör merkezin etik kurul onayı yeterli gözükmemektedir. Koordinatör merkezde etik kurul bulunmuyorsa çalışmaya dâhil olan merkezlerden koordinatör merkeze en yakın yerdeki

ilgili etik kuruldan karar alınması gerekmektedir.

6. Etik kurullarda Faz IV’e özel düzenlemelerle kolaylaştırıcı önlemlerin alınması (örn. 15 gün içinde cevap verilmezse diğer etik kurula geçmesi), işlemlerinin denetlenmesi, üyelerinin Faz IV çalışmalar konusunda eğitilmesi gerekliliği vurgulanmıştır.
7. Mevzuata göre; gözlemsel çalışmalar dışında Faz IV çalışmalarda ilaçların ve protokolde belirtilen tetkik, muayene giderlerinin araştırmacı/destekleyici tarafından karşılanması gereklidir. Akademik amaçlı, destekleyicinin endüstri olmadığı çalışmalarda ise mevcut giderler için fonlayıcı kuruluşa gereksinim vardır (SGK, TÜBİTAK, TÜSEB vb).
8. Faz IV çalışmalarda hastaların sigorta edilmesine ise gerek bulunmamaktadır (2013 yönetmeliği 5.md L bendi).
9. Faz IV çalışmalar ile Faz III çalışmalar zaman zaman karışabilmekte, Faz 4 olarak tasarlanan bazı araştırmaların mevcut yönetmelik uyarınca Faz III araştırma olarak tasarlanması gerektiği görülmektedir. Eğer Faz IV çalışmada yeni endikasyon ortaya çıkmışsa, çalışma yeni bir hasta veya yaş grubunda denenecekse, farklı farmasötik şekil ya da veriliş yolu ve yöntemleri gerektiriyorsa, prospektüste olmayan kombine kullanım söz konusu ise; kullanılan ilaç yurtdışında ruhsatlı, Türkiye’de ruhsatsız ise Faz III araştırmaya dönüştürülmelidir.
10. Klinik Araştırmalarda SGK rutin uygulamaları karşılamalı, çalışmaya özel parametreleri ise karşılamamalıdır.
11. Araştırmacı tarafından tasarlanıp desteklenen (Investigator initiated) çalışmalarda fonlanma sağlanmalıdır. Yüksek lisans, doktora, uzmanlık tezleri ayrıca fonlanmalı ve yayına dönüşme zorunluluğu getirilmelidir.
12. Faz IV çalışmalar, amacı dışında kullanıma açık çalışmalardır. Literatürde çok sayıda kötü örnek yer almaktadır. Araştırmacıların ve etik kurulların bu konuda çok daha dikkatli olması gerekmektedir.

13. Çok merkezli /uluslu çalışmalara ülkemizin de katılmasının Faz IV öncesi koşul kabul edildiğinin kamu otoritesince açıklanmasının da Faz IV çalışmaların sayı ve kalitesini belirgin olarak artıracığı düşünülmektedir.

VI) Retrospektif Çalışmalar Masası

1. Retrospektif çalışmalarda verilerin (dosya, doku, kan, serum ve diğer vücut sıvıları örnekleri ve laboratuvar, moleküler biyoloji ve genetik veriler ve görüntüleme verileri) kullanılacağı merkezin onayının alınması gereklidir. Diğer yandan verilerin kullanılacağı olgulardan veya yasal vasilelerinden gönüllü onamın alınması gerekli değildir.
2. Retrospektif çalışmalarda bilgilendirilmiş onama gerek yoktur.
3. Tüm retrospektif çalışmalar için etik kurul onayı önerilmektedir.
4. Hasta verisinin kullanılacağı her aşamadan, araştırmacının yöneticisi sorumludur. Olgu rapor formları, bakılacak materyallerin kullanımı, arşiv materyali kullanımı konusunda izinlerin alınmış olması gerekmektedir. Türkiye'de izin alma şartı bulunmamakla birlikte lokal etik kurulların çok farklı uygulamaları olabilmektedir. Bu konuda ciddi bir karmaşa söz konusudur.
5. Çok merkezli çalışmalarda yürütücünün bulunduğu merkezden veya çalışmaya katılan araştırmacılarından herhangi birinin bulunduğu merkezden etik onay alınması yeterli olmalıdır. Çalışmaya katılan merkezlerden hiçbirisinde etik kurul yok ise başka bir merkezden alınabilir.
6. Sequential (ardışık) randomizasyon, araştırma kapsamına alınacak bireylerin ardışık olarak araştırma kapsamına alındığı çalışmalarda, grupların belli özelliklere göre dengeli dağılımını sağlamak amacıyla uygulanan bir randomizasyon tekniğidir. Araştırmalardaki örneklem büyüklüğünün gereğinden fazla olmasını önlemek, böylece hem zaman ve para kaybını hem de katılımcıların maruz kalabileceği muhtemel riskleri azaltmak için uygulanan bir örnekleme ve analiz yaklaşımıdır. Elde edilen verilerin belli

aralıklarla analiz edilerek, yeterli karara ulaşıldığında veri toplama sürecinin sonlandırılması amacıyla uygulanır.

7. Katılımcıların ardışık olarak araştırma kapsamına alındığı prospektif çalışmalarda ardışık örnekleme ve ardışık analiz yapılması daha uygundur. Ancak, koşullar uygun olduğunda, retrospektif çalışmalarda da ardışık analiz yapılabilir.
8. Retrospektif çalışmalarda kullanılacak olan biyolojik materyal (kan, idrar, doku, vücut sıvıları, laboratuvar, görüntüleme ve diğer kolleksiyon materyalleri) anonimleştirilmelidir. Biyobanka ve tanısız amaçla alınan ve anonimleştirilen biyolojik arşiv materyalinin gelecekte kullanılması ile ilgili olarak örneğin alındığı esnada hastadan bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. Onam şartı bu konuda yapılan düzenlemeler yürürlüğe girdikten sonra alınan örnekleri kapsmalıdır.

VII) Bilimsel Çalışmaların Sigorta Edilmesi ve Yürürlükteki Mevzuatın Değerlendirilmesi Masası

Bilimsel Çalışmaların Sigorta Edilmesi ve Yürürlükteki Mevzuatın Değerlendirilmesi Masası

1. Malpraktis (tıbbi kötü uygulama) sigortası, hekimlerin mesleki faaliyetleri sırasında verdikleri zararın sigortacı tarafından karşılandığı bir sorumluluk sigortasıdır. Bunun gibi, klinik araştırmaların sigortalanması da sorumluluk sigortası türündendir.
2. Klinik araştırmalarda zarar gören kişi gönüllü olabileceği gibi, klinik araştırmalarda çalışanlar ya da üçüncü kişiler de olabilir. Araştırmada çalışanların ya da üçüncü kişilerin araştırma sebebiyle uğrayacakları zarar, üçüncü kişi mali sorumluluk sigortası ile teminat altına alınmakta, bunların zararları sigortacı tarafından tazmin edilmektedir. Destekleyici veya araştırmacının sorumluluğu altında zarar gören gönüllülere de sigortacı tarafından tazminat ödenmelidir.
3. Yönetmelikler kapsamında gerçekleştirilen tüm klinik araştırmalarda sigorta yapılma zorunlulu-

ğu bulunmamaktadır. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'te, ilaç ve biyolojik ürünlere ilişkin klinik araştırmalarda "Faz IV klinik araştırmaları ve gözlemsel ilaç çalışmaları" sigorta zorunluluğundan muaf tutulmuştur. Bu çalışmalara sigorta zorunluluğu getirilmemesinin gerekçesi, bu araştırmalarda kullanılan araştırma ürünlerinin ruhsatlı ürünler olmasıdır. Benzer şekilde tıbbi cihazlara ilişkin klinik araştırmalarda "CE" işareti taşıyan tıbbi cihazlarla yapılan araştırmalarda sigorta zorunluluğu, etik kurulun görüşüyle kaldırılabilir. Bu hükme göre etik kurul, az riskle büyük fayda elde edilecek araştırmalarda sigorta aramayacaktır.

4. Klinik araştırmaların sigorta edilmesinde tüm dünyada benimsenen tek bir yaklaşım bulunmamaktadır. Yasal düzenlemeler ülkeden ülkeye farklılık arz etmektedir.
5. Mevcut uygulamada sigortanın süresi tüm klinik araştırmalarda araştırmacının sona ermesiyle sınırlı olmamakta, çalışmanın özelliğine göre birkaç yıl daha sigorta devam edebilmektedir. Örneğin pediatrik popülasyon ile yürütülen çalışmalar ve biyoteknolojik ürünlerin kullanıldığı çalışmalarda sigorta çalışmanın bitmesini takip eden 5 yılı da kapsamaktadır.
6. Bu alanda faaliyet gösteren veya göstermeyi planlayan sigorta şirketleri ile bir araya gelerek, klinik araştırmalara katılacak gönüllülerin güvenliğini tehlikeye atmaksızın sigorta bedellerinin nasıl düşürülebileceğine ilişkin çalışmalar yapılmalıdır. Bu da aslında yapılan klinik araştırma sayısı ile doğru orantılıdır. Dolayısı ile konuya ilişkin sigorta bedellerinin yüksek olmasının birincil sebebi, ülkemizde yapılan klinik araştırmaların az sayıda olmasıdır.

VIII) İlaç Dışı Klinik Araştırmalarda Etik Kurallar Masası

1. Avrupa Konseyinin Biyoetik Komitesi: "İnsan orijinli biyolojik materyal alınırken, kişilere gelecekteki kullanım için izinleri olup olmadığı sorulmalıdır" ifadesini gerekli görmektedir, bu tür onamlar, gelecekte yapılacak projeleri de içerecek şekilde olmalı ve katılımcı onamını istedi-

ğinde geri çekebilecek şekilde düzenlenmelidir. Geri çekme hakkı önceki çalışmaları kapsamaz.

2. Biyolojik örneklerle yapılan çalışmalarda onam belgeleri kişiye yönelik tanı ve tedavi sürecinde ulusal ve uluslararası çok merkezli bilimsel ve biyoteknolojik çalışmaların yapılmasına imkan vermelidir.
3. Ruhsat veya izin alınmış "olsa dahi ilaç" ve terkiplerinin, tıbbi ve biyolojik ürünler, bitkisel ürünler için Faz IV klinik araştırmaları ve gözlemsel ilaç çalışmaları dışındaki klinik araştırmalara katılacak gönüllüler için ilgili mevzuat gereğince sigorta yaptırılması zorunludur.
4. "CE" işareti taşıyan ve tıbbi cihazın imalatçısı tarafından belirtilen kullanım amacı doğrultusunda yapılan tıbbi cihaz klinik araştırmalarında etik kurulun fayda-risk oranına göre uygun görmesi şartı ile sigorta aranmaz, ancak diğer tüm tıbbi cihaz klinik araştırmalarında gönüllülere sigorta yapılması şarttır.
5. Çalışma veya araştırmaya katılan gönüllülerin çalışma veya araştırma sırasında kullanılan kozmetik ürün veya hammaddelerinden ve uygulanacak işlemlerden dolayı oluşabilecek zarara maruz kalması halinde sigorta teminatı verilir.
6. İlaç dışı klinik araştırmalarda ise fayda-risk oranına göre etik kurul ve kurum tarafından sigorta yaptırılması talep edilebilir.
7. Gözlemsel çalışmalarda fazlandırma mümkün değildir. Ne var ki ticari kullanımın amaçlanması, ruhsatlandırma, fikri mülkiyet gibi konular dikkate alınmalıdır.
8. Araştırmada mevcut cihazların ve malzemelerin kullanılması söz konusu olabilmektedir. Araştırmalarda kullanılacak rutin dışı laboratuvar ve görüntüleme giderleri destekleyici tarafından karşılanır. Araştırmacı başlangıçlı akademik çalışmalarda kontrol grubu SGK tarafından ödenebilir.
9. Kontrol grubuna da hasta veya araştırma grubu gibi işlem yapılmaktadır. Kontrol grubunun getirdiği mali yük destekleyici tarafından ödenmelidir.

10. İlaç dışı klinik araştırmada hastaya yapılacak müdahalenin risk analizi yapılmalı ve gerekli görüldüğü durumda sigorta yapılmalıdır.
11. İlaç dışı araştırmalarda kontrol grubuna özel bir risk yüklenmemektedir. Kontrol grubunun aldığı risk yoksa sadece kontrol grubu için yapılacak masraflar desteklenmektedir. Hasta gönüllüler için iş gücü kaybından doğan özel ödeme yapılmamalıdır. Bununla birlikte yol, konaklama ve yemek masrafları karşılanabilmektedir.

IX) Biyobenzer İlaçlarla Yapılan Çalışmalarda Etik Kurallar Masası

1. Biyobenzer üretiminin sadece sektörel bir girişim ve desteklenmesi gereken projeler olarak görülmemesi, ulusal yaklaşımla biyobenzer çalışmalarının yapılmasının önemi ve farklı paydaşların işbirliği ile bu ilaçların ülkemizde üretilmeye başlanması ve biyoteknolojik ilaç üretimine geçişin sağlanması önem arz etmektedir.
2. Ülkemizde biyobenzer ilaçlar ile ilgili yapılacak çalışmalarda dünyadan farklı olunmamasının, uluslararası düzenlemeler ile uyumlu ulusal mevzuatta yer alan kurallar çerçevesinde çalışmaların yapılmasının önemli ve gerekli olduğu tüm katılımcılar tarafından vurgulanmıştır.
3. Biyobenzer ilaca Faz I çalışmasından sonra gerekli olan diğer çalışmaları yapmadan, literatürde mevcut bilgiler veya önceki çalışmalar ile ruhsat verilmesinin ulusal ve uluslararası mevzuata uygun olmadığı ortak bir görüş olarak belirtildi. Burada biyobenzer ilaçlara özgü sonuçları noktaları olarak örneğin sağ kalımdan ziyade cevap oranlarının dikkate alındığı Faz III çalışmalarının yapılmasının gerekliliğinin, özellikle ülkemizde üretilen biyobenzer ürünlerin ihracat potansiyeli için de önemli olduğu ve bu ihracat ile ülkemizde cari açığın kapatılmasına önemli katkı sağlanacağı belirtildi.
4. Biyobenzerliği göstermeye yönelik karşılaştırmalı klinik çalışmalarda temel amaç, referans ürünün ruhsatlı endikasyon ve dozlarında biyobenzer ilacın, referans ürüne benzer bir etkililik/güvenlilik profiline sahip olduğunu göstermek olduğu için, genel olarak karşılaştırmalı Faz II çalışmalara gereksinim duyulmamaktadır. Bu görüş ile uyumlu olarak ülkemizde halen yürürlükte olan Biyobenzer Tıbbi Ürünlerle İlişkin Kılavuzda Faz II çalışmasının gerekmediği belirtilmektedir.
5. Biyobenzer ilaçların kalite özelliklerinin değerlendirilmesi için gerekirse biyoteknoloji uzmanlarından görüş alınmasının gerekli olduğu açıklanmıştır. Etik kurullarda bu alanda uzman eczacılık teknolojisi bölümlerinden ya da biyoteknoloji uzmanlarından görüş istenmesinin uygun ve gerekli olacağı belirtilerek, kalite özellikleri teyit edilmeyen biyoteknoloji kökenli biyolojik bir ilacın klinik çalışmalarda gönüllülere uygulanmasının uygun olmayacağı bilgisi verilmiştir.
6. Bu kapsamda muadil (substitüsyon:aynı endikasyonda orijinal ürün ile biyobenzer veya biyobenzerlerin kendi aralarında değiştirilmesi) yetkisinin eczacı değil kesinlikle hekim kararı olması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca değiştirilebilirliğin hekim kararı ile olmasındaki gereklilik açıklanmış olup, değişikliğe izin verilmesinde bilimsel veri gereksinimi vurgulanmıştır.
7. Orijinal ürün ile biyobenzer veya biyobenzerlerin kendi aralarında değiştirilmesinde hekim onayı alınmadan eczanede ikame veya hastanede otomatik değiştirme uygulamalarının hastada risk ve farmakovijilans açısından sakıncalı olduğu, risk yönetim planı yapılarak, sonraki süreçlerin çok iyi izlenmesi gerektiği açıklanmıştır.

X) Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Masası

1. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakillerinin uygulandığı endikasyonlar incelendiğinde, nakillerin önemli bir bölümünün akut miyeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi, miyelodisplastik sendromlar ve non-Hodgkin lenfoma gibi kanser vakalarından oluştuğu görülmektedir.
2. Otolog nakillerde ise en sık başvuru alan endikasyon ise plazma hücreli miyeloma, non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin lenfoma olduğu görülmektedir.

- rılmaktadır. Otolog nakillerin az bir bölümü ise germ hücreli tümörler ve nöroblastoma veya Ewing sarkoma gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır.
3. Kordon kanı kök hücreleri genellikle malign veya malign-olmayan (hemoglobinopatiler, Krabbe, kronik granülomatöz vb.) pediatrik olgularda uygulanmaktadır.
 4. Mezankimal kök hücreler (MKH) son yıllarda biyolojik özelliklerine bağlı olarak rejeneratif tıp ve immünoterapi alanlarında oldukça önemli bir yer edinmeye başlamıştır. MKH'lerin etkinliğini araştıran birçok çalışma hematolojik, immünojenik, nöro-musküler dejeneratif, kardiyovasküler, karaciğer, solunum sistemi ve üriner sistemdeki pek çok hastalığın tedavisine yönelik olarak sürdürülmektedir.
 5. Uyarılmış pluripotent kök hücreler (uPKH) nadir hastalıkların incelenmesine yönelik ilaç tarama ve ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılabilen, kişiye özel ilaç etkinliği testlerinin yapılmasına ve hastalık modellerinin geliştirilmesine olanak vermektedir.
 6. Dünyada bir çok ülkede embriyonik kök hücre çalışmaları yapılmazken, çoğunluk nüfusu Hristiyan olan İngiltere'de, şeriatla yönetilen İran'da ve resmi dini Budizm olan Çin'de bu yasağın bulunmadığı dikkati çekmektedir. Yasal engellemelerin bulunmaması nedeniyle, bilimin hızla geliştiği bu ülkelerin kök hücre ve hücre tedaviler konularında gerek temel gerekse klinik araştırma düzeyinde büyük atılımlar yaptığı, yeni tedavi yöntemleri geliştirdiği ve ilgili patentleri aldığı görülmektedir.
 7. Kök hücre kaynaklarının ve hücre ürünlerinin çeşitlendirilmesi, tedavilerde etkinliğin artırılması ve yeni rejeneratif tıp yaklaşımlarının geliştirilmesini konu alan çeşitli araştırmalar sürmektedir. Kök hücre ve yenileyici tıp alanında yapılan bu araştırma ve araştırmacı sayılarının hızla arttığı, bu alana ayrılan bütçelerin büyüdüğü görülmektedir.
 8. Halen kök hücre ve yenileyici tıp alanının dünya genelindeki pazar büyüklüğü giderek artmakta ve 2020 yılına kadar 67 milyar doları aşması beklenmektedir.
 9. Ülkemizde çocuk ve erişkinlerde gerçekleştirilen kemik iliği/hematopoietik kök hücre nakillerinin ve nakil merkezlerinin sayısı giderek artmaktadır (2017 yılı itibarıyla nakil merkezlerinin sayısı seksene, toplam nakil sayısı ise yılda dört bine ulaşmıştır); verilen hizmet ve kalite Avrupa standartlarıyla rekabet etmektedir.
 10. Ülkemizde, hematopoietik kök hücre nakilleri dışında eklem kıkırdağı hasarlarında, iskemik perifer damar hastalığında, iskemik kardiyomyopatide, yaşa bağlı retinopatilerde, ALS'de (amiyotrofik lateral sikleroz), yanıklarda, endokrin hastalıklarında otolog/allojenik mezankimal kök hücre uygulamaları deneysel ölçekte kişiye özel olarak gerçekleştirilmektedir.
 11. Kök hücre ve rejeneratif tıp alanında ülkemiz bilimsel ve teknolojik altyapıya sahip olmakla birlikte; kamu kurum ve kuruluşlarının özellikle klinik deneme ve klinik araştırmalara olan desteği yetersiz kalmaktadır. Proje çağrı ve değerlendirmelerinde ilgili kurumlar arasında daha yakın iş birliğine ihtiyaç duyulmaktadır.
 12. Özellikle kök hücre klinik araştırmalarında henüz standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmeyen ve ruhsat alma aşamasına gelmemiş olan doku ve hücrelerle ileri tedavi tıbbi ürünleri hakkındaki bilimsel ve teknolojik gelişmelerin ihtiyacı olan hastaların yararına kullanılabilmesi ve araştırma-geliştirme sonucu yeni endüstriyel ürünlerin ortaya çıkabilmesi için Sağlık Bakanlığı Organ, Doku, Hücre ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığına bir rehber hazırlanmıştır.
 13. Sağlık Bakanlığı Kök Hücre Bilimsel Danışma Kurulu nun onay verdiği tüm klinik araştırmaların başka bir birim tarafından herhangi bir incelemeye gerek kalmaksızın doğrudan TÜSEB ya da Sağlık Bakanlığı tarafından finansal olarak desteklenmesi uygun olacaktır.
 14. Sağlık Bakanlığı Kök Hücre Bilimsel Danışma Kurulundan izin almış olan, özellikle faz 1/2 niteliğindeki klinik araştırmaların hiçbirisi SGK ta-

rafından geri ödeme kapsamında (SUT) değildir. Bu durumda bu tür başvuruların finansal desteğini sağlamanın başlıca yöntemi “destekleyici” bulmak ya da TÜBİTAK veya TÜSEB gibi resmi fonlama kurumlarına başvurmaktır.

15. Kök hücre araştırmaları oldukça yeni ve çok disiplinli bir alan olduğundan yerel etik kurullarda bu konunun uzmanlarının eksikliği görülmektedir. Kök hücre uzmanlarından (klinisyen, temel araştırmacı vs.) oluşan merkezi bir etik kurul (Sağlık Bakanlığı veya TÜSEB bünyesinde olabilir) kurularak ülkemizde gerçekleştirilmesi planlanan tüm kök hücre ve hücrel tedavi klinik araştırmalarının etik açıdan değerlendirilmesi, kliniğe geçiş sürecini hızlandırma adına oldukça işlevsel olacaktır.
16. Hasta sigortası; ülkemizde kök hücre ve hücrel tedaviler alanında gerçekleştirilecek klinik araştırmalar için yasal zorunluluktur. Ülkemizde sigorta yapan kuruluşlar hasta sigortalama işlemlerini gerçekleştirmemektedir. Bunun çözümü için devlet destekli sigorta şirketlerinin kurulmasının önündeki bürokratik engeller kaldırılmalıdır.

XI) Hasta ve Kamu Farkındalığı Masası

1. Ülkemizde klinik araştırmalara katılan gönüllüler için kobay kavramı yanlış şekilde denek anlamında kullanılmaktadır. Ancak gerçekte Guinea pig adı verilen deney hayvanına aynı zamanda kobay da denilmektedir. Dolayısı ile insanlara kobay denilmek suretiyle onların deney hayvanı seviyesine indirildiği algısı uyandırılmaktadır.
2. Çalışmaya katılan sağlıklı ve/veya hasta gönüllüler birer kobay değil birer gönüllüdür.
3. Sigorta teminatı dışında, gönüllülerin araştırmaya iştiraki veya devamının sağlanmasına yönelik olarak gönüllü veya kanuni temsilcisi için herhangi bir ikna edici teşvikte veya mali teklifte bulunulamaz. Ancak gönüllülerin araştırmaya iştiraki ile ortaya çıkacak masraflar ile sağlıklı gönüllülerin çalışma günü kaybindan doğan gelir azalması bütçesinde belirtilir ve bu bütçeden karşılanır.

4. Bugün Türkiye'nin dünya genelinde klinik araştırmalara katılımı ve aldığı pay gelişmiş ülkelerin çok gerisindedir (%1). Bunun en temel sebeplerinden birisi de bütün bürokratik engeller ortadan kaldırılsa bile kobay algısı nedeni ile hasta alımında ciddi sıkıntılar yaşanmasıdır. Kobay algısının ortadan kaldırılması yolunda basın, görsel ve yazılı medya ile araştırmacılara önemli görevler düşmekte olup hastaların bilinçlendirilmesi ve gerekirse artan şekilde kamu spotlarının kullanılması gerekmektedir.

XII) Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalarda Etik Kurallar Masası

1. Standart bir deney hayvanı merkezinde bu alanda tecrübeli en az bir sorumlu veteriner hekim deney hayvanlarının bakım ve üretiminde tecrübeli teknisyenler, hayvan bakıcı ve temizlik görevlileri bulunmalıdır.
2. Kullanılacak biyolojik, kimyasal ve radyoaktif ajanların çevre, hayvan ve insan sağlığı açısından olası zararlı etkilerinin yapılacak olan çalışma çerçevesinde denetlenmesi gereklidir.
3. Deney hayvanı kullanarak her türlü eğitim, araştırma, uygulama ve test yapmak isteyen veya bu programların yapılmasında deney hayvanlarına dokunarak ve gözlemleyerek katkıda bulunan öğrenciler, araştırmacılar, akademik, sağlık, teknik ve idari personelin deney hayvanı kullanıcıları olarak gerekli sertifikasyon eğitimini almaları gerekmektedir. Bu eğitim sertifikası olmaksızın deney hayvanları üzerinde işlem yapılamaz ve çalışma mekânlarında deney hayvanları barındırılmaz.
4. Deney hayvanı laboratuvar ve üretim merkezlerinin ilgili kurumlarca görevlendirilen uzmanlar tarafından düzenli olarak denetlenmesi gerekmektedir. Bu merkezlerde idari, üretim ve laboratuvar kısmı birbirinden ayrılmış olup her bölümün ihtiyaçları karşılanmış olmalı, her birim ve personelin kendi yapacağı iş tanımları belli olmalı ve standart yöntem yazılı halde çalışma ortamında bulunmalı, hayvan bakımı eğitilmiş personel tarafından yapılmalı ve personel eğitimi devamlılık göstermelidir.

5. Birden fazla sayıda yerel etik kurulun olduğu şehirlerde, çalışması kabul olmayan araştırmacı tarafından diğer etik kurullara başvurularak etik kurul izni alınması söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle başvuruların tek merkezden (HAD-MEK üzerinden) işlenerek mükerrer başvuruların önlenmesine yönelik ulusal çapta izlenebilirlik sağlanması ile ilgili tedbir alınmalıdır.
6. Deney sırasında başarısız giden çalışmaya bağlı olarak hayvanların %10'dan fazlasının ölmesi durumunda çalışmanın gözden geçirilmesi konusunda etik kurul kontrolünün sağlanması gerekmektedir.
7. Araştırmacının deney hayvanları merkezinden aldığı canlı hayvanları kendi laboratuvarına götürerek çalışmaya burada devam etmesi hayvan refahı ve çalışmanın güvenilirliği yönünden oldukça sakıncalıdır.
8. 5199 sayılı hayvanları koruma kanunu ile müeyyideler belirlenmiştir. Madde 9 ile hayvanlar bilimsel olmayan teşhis, tedavi ve deneylerde kullanılamaz hükmü ile korunma altına alınmıştır. Bu kanun hükümlerine uymayanlar idari para cezası ile cezalandırılmaktadır. Hayvanları koruma kanununda ve hayvan deneyleri etik kurul yönetmeliğinde müeyyideler belirtilmiş olmakla beraber; müeyyideyi uygulayıcı için nereye ve nasıl şikâyet başvurusu yapılacağı hususları tam olarak belirgin değildir.
9. Hayvanlar deney sırasında gereksiz ağrı ve strese maruz bırakılmamalıdır. Maliyet ve kolaylık hiç bir zaman hayvanın fiziksel sağlığından önemli tutulmamalıdır. Anestezi sonrası hayvanların uyanmaları bekleniyorsa enfeksiyon önleyici tedbirler alınmalıdır. Cerrahi sonrası bakım sağlanmalıdır.