

# Farklı Araştırma Türleri Ve Farklı Başvuru Dosyaları

**Uzm. Meral Demir**

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Öğretim Üyesi Yardımcısı

# SUNUM İÇERİĞİ

- Klinik araştırma türlerine göre sekreteryadaki ilk dağılım
- Müdahaleli olmayan (Girişimsel olmayan)
- İlaç dışı
- İlaç
- Tıbbi Cihaz
- Biyoyararlanım Biyoeşdeğerlilik
- Başvuru Süreci
- Sık karşılaşılan sorunlar
- Varsa sorularınız

**SEKRETARYADAKİ İLK DAĞILIM**



**KLİNİK ARAŞTIRMA**



**Müdahaleli**



**Müdahaleli  
OLMAYAN**

# Müdahaleli Olmayan Araştırma Türleri



- **Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları,**
- Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar,
- Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar,
- Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları
- **Gen tedavisi dışında kalan ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar,**

# Müdahaleli Olmayan Araştırma Türleri

bir hekimin insana tıbbi açıdan doğrudan müdahalesini gerektirmeyen



- Bilgi toplanan tanımlayıcı araştırmalar
- Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları
- **Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü, biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji vb koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar**

# Müdahaleli Klinik Araştırma Türleri

## × ilaç, tıbbi cihaz, cerrahi yöntem (ilaç dışı)

Akademiden gelen araştırmalar

Endüstriden gelen araştırmalar

Çok merkezli (koordinatör)

Çok disiplinli

Tek merkezli (sorumlu araştırmacı)

# İlaç Dışı Araştırma Türleri



- İnsanlar üzerinde yapılacak kök hücre nakli araştırmaları

**BAKANLIK İZNI GEREKİR**

- Organ ve doku nakli araştırmalar,
- Yeni bir **cerrahi** yöntem araştırması

# Farklı İlaç Araştırma Türleri

- İlaç klinik çalışmaları
  - Faz I
  - Faz II
  - Faz III
  - Faz IV
- Gözlemsel ilaç çalışmaları
- Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik (BY/BE) çalışmaları



# Faz I Araştırmalar



- 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
- **Kemoterapötikler ve monoklonal antikorlar gibi sağlıklı gönüllülerde sakıncası olacak ilaçların çalışmaları hasta gönüllülerde yapılır**
- **Araştırmacılar; yeni bir ilacı veya tedaviyi, ilk kez güvenliliği değerlendirmek amacıyla; küçük bir grupta güvenli doz aralığı ve yan (istenmeyen) etkilerini belirlemek üzere test ederler.**

# FAZ I - Güvenlilik

- Bu dönemde ilacın insana ilk olarak uygulanması söz konusudur.
- Önceden, deney hayvanları üzerinde in vivo ve in vitro yapılmış olmalıdır.
- Gönüllü sayısı 20-80
- Faz I çalışma koşulları olması gereklidir. (**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.)

# Faz II Araştırmalar

- 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.
- **İlaç veya tedavi; etkililiğini ve güvenliğini daha ayrıntılı olarak değerlendirmek için daha geniş bir gruba (hastalara) uygulanır.**



# Faz III Araştırmalar



- Faz I ve Faz II dönemlerinden geçmiş araştırma ürünün, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş, yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanarak, etkililiği, emniyeti, yeni bir endikasyon araştırması, farklı dozları, yeni verilif yolları ve yöntemleri, yeni bir hasta popülasyonu ve yeni farmasötik Őekiller yönünden denendiği klinik araştırma dönemidir.
- İlaç veya tedavi; etkililiğini doğrulamak, yan (istenmeyen) etkilerini izlemek, sık kullanılan tedavilerle karşılaştırmak, ilaç veya tedavinin güvenli olarak kullanılmasını sağlayacak bilgileri toplamak amacıyla, daha büyük gruplara (1000-3000) uygulanır.

**Amacı; daha önce ruhsat alınmiş olan bir ilacın başka bir endikasyonla kullanım etkisini değerlendirmek olan araştırma yeni ilaç Faz III araştırması olarak uygulanır.**

## FAZ III -Mevcut tedaviden farkı

- **İlacın terapötik etkinliğinin, istenmeyen etkilerinin ve yarar/zarar oranının saptanmasına, bu açılardan diğer ilaçlarla kıyaslanmasına yöneliktir.**
- **Çok merkezli, çok uluslu çalışmalardır.**
- **İlacın etkinliği plasebo veya standart diğer bir ilaçla kıyaslanabilir.(çift kör, tek kör, plasebo kontrollü)**
- **Onay için Sağlık Bakanlığı TİTCK, FDA (Amerika İlaç ve Gıda Dairesi), EMEA (Avrupa İlaç Ajansı)**
- **Süre 3-4 yıl**

# Faz IV Araştırmalar



- Türkiye'de ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama Őekilleri, izinli ürünlerin ise önerilen kullanımlarına yönelik emniyetinin ve etkililiğinin daha fazla incelenmesi veya **yerleşik diğer tedavi**, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için fazla sayıda gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırma dönemidir
- **Bu alışmalar, ilaç veya tedavinin piyasaya çıkması (ruhsat alması) sonrası, çeşitli popülasyonlarda etkisi ve uzun dönem kullanımı ile ilişkili yan (istenmeyen) etkileri hakkında bilgi toplamak için yapılır.**

# Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu - *Ağustos 2014*



- İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, Sağlık Bakanlığının **güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak** tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı **epidemiyolojik** çalışmalarıdır.
- Gözlemsel ilaç çalışmalarında prensip olarak hastayı çalışmaya dâhil etmeye karar vermeden önce hastanın tedavisine başlanılmış ve tedavide kullanılacak olan ilacın **reçete edilmiş olması** gerekmektedir. Hasta çalışmaya dâhil edilmeden önce başlanılmış olan ilaç çalışma esnasında ya da sonrasında koordinatör hekim veya katılımcı hekim tarafından da reçete edilebilir.

# Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu - *Ağustos 2014*



- Bir çalışmanın gözlemsel ilaç çalışması olarak kabul edilebilmesi için reçeteleyen **hekim herhangi bir etki altında kalmamalıdır.**
- İlaç, hastanın gözlemsel ilaç çalışmasına dâhil edilmesi amacıyla reçete edilmemelidir.
- İlacın reçetelenmesi ve bir hastanın gözlemsel ilaç çalışmasına alınması birbirinden ayrı tutulması gereken iki konudur.
- Bu ayrım, bir hastanın ancak tedavi kararı verildikten sonra çalışmaya alınması örneğinde olduğu gibi sağlanır.



# Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu - *Ağustos 2014*



- Bu çalışmaların planında/protokolünde **müstahzar adı yerine etkin madde adı kullanılmalıdır** ve çalışmaya hakkında bilgi toplanması hedeflenen piyasadaki mevcut tüm ilaçlar dâhil edilmelidir.
- Gözlemsel ilaç çalışmaları promosyonel amaçla yapılamaz.
- Gözlemsel ilaç çalışmalarında, çalışmaya katılan hastaların sigortalanması mecburiyeti yoktur.

# Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihazlar insanda kullanıldıklarında aslî fonksiyonunu farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkiler ile sağlamayan fakat fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen ve insan üzerinde;

- Hastalığın tanısı, önlenmesi, izlenmesi, tedavisi veya hafifletilmesi
- Yaralanma veya sakatlığın tanısı, izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya mağduriyetin giderilmesi
- Anatomik veya fizyolojik bir işlevin araştırılması, değiştirilmesi veya yerine başka bir şey konulması
- Doğum kontrolü amacıyla kullanılmak üzere imal edilmiş araçlardır.

# Farklı Tıbbi Cihaz Araştırma Türleri

- Tıbbi cihaz klinik alışmaları
- Gözlemsel tıbbi cihaz alışmaları

# TIBBİ CİHAZ KLİNİK ARAŞTIRMALARI YÖNETMELİĞİ

## 6 EYLÜL 2014

### Tanımlar

**r) Klinik araştırma:** tıbbi cihazın güvenlik, etkinlik veya performansını değerlendirmek için gönüllüler üzerinde yürütülen sistematik araştırma veya çalışmaları,

**m) Gözlemsel tıbbi cihaz çalışması:** Tıbbi Cihaz Yönetmeliklerine uygun olarak üzerine “CE” işareti iliştirilmiş cihaz veya cihazların, imalatçı tarafından belirtilen kullanım amaçları doğrultusunda spontan olarak kullanıldığı ve tıbbi cihaza ilişkin olarak klinik güvenlik veya performans verilerinin toplandığı çalışmaları,

# Biyoyararlanım / Biyoeşdeğerlilik Araştırmaları



- Kurumun 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.
- En az 12 sağlıklı gönüllüde yapılır.
- Bu araştırmalar için **Biyoyararlanım- Biyoeşdeğerlik Çalışmaları Etik Kurulu** başvurularak etik onay alınır ve Bakanlık iznine tabidir.



## 1. AMAÇ

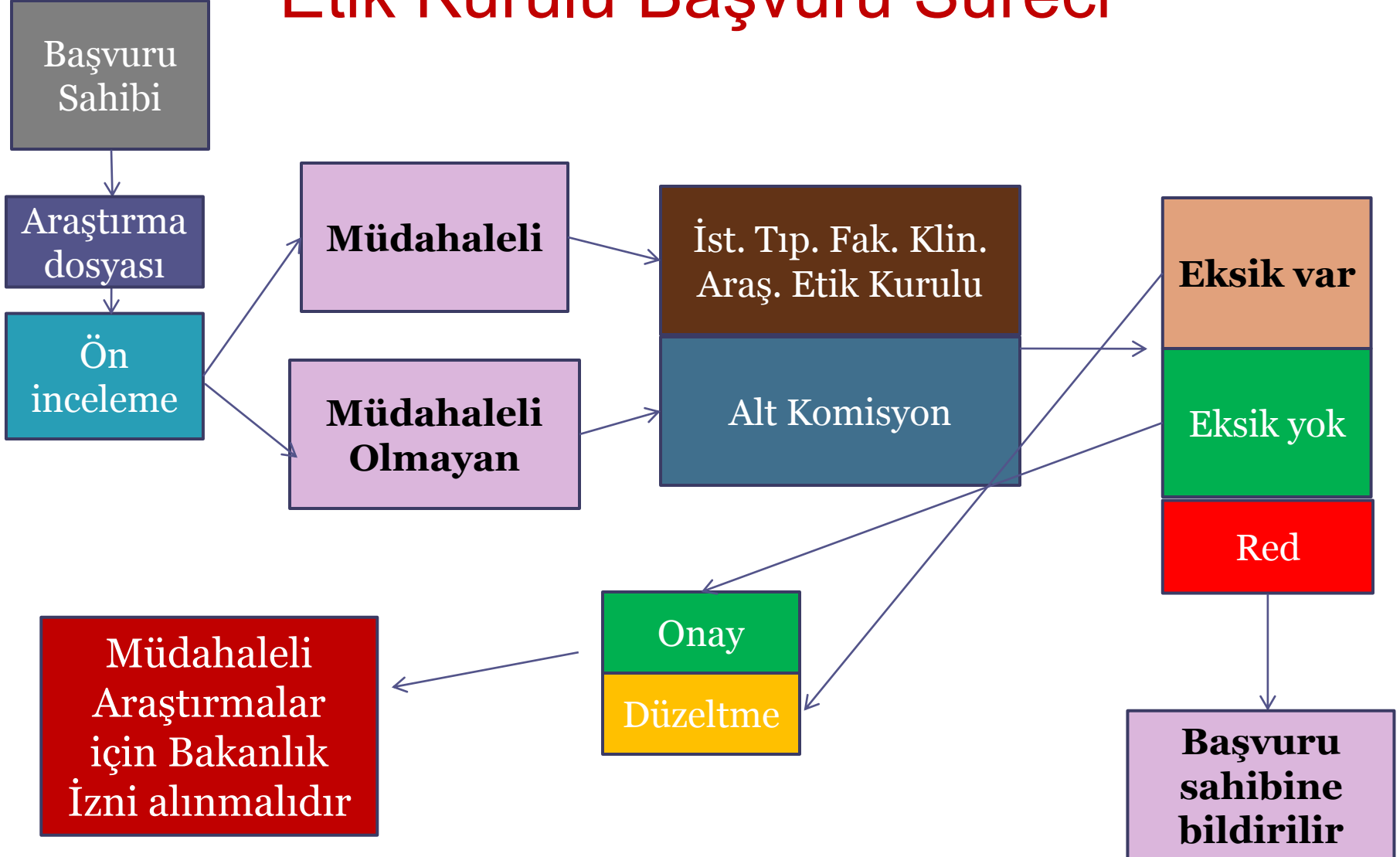
Bu kılavuz, yürürlükte bulunan mevzuat kapsamındaki gönüllü insanlar üzerinde yapılacak olan araştırmaları/çalışmaları yürütmek üzere klinik araştırmalar etik kuruluna veya biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları etik kuruluna yapılacak başvurunun şekli ve içeriği ile ilgili olarak rehberlik sunmak üzere hazırlanmıştır.

## 2. BAŞVURU VE BİLDİRİMLERİN ŞEKLİ VE İÇERİĞİ

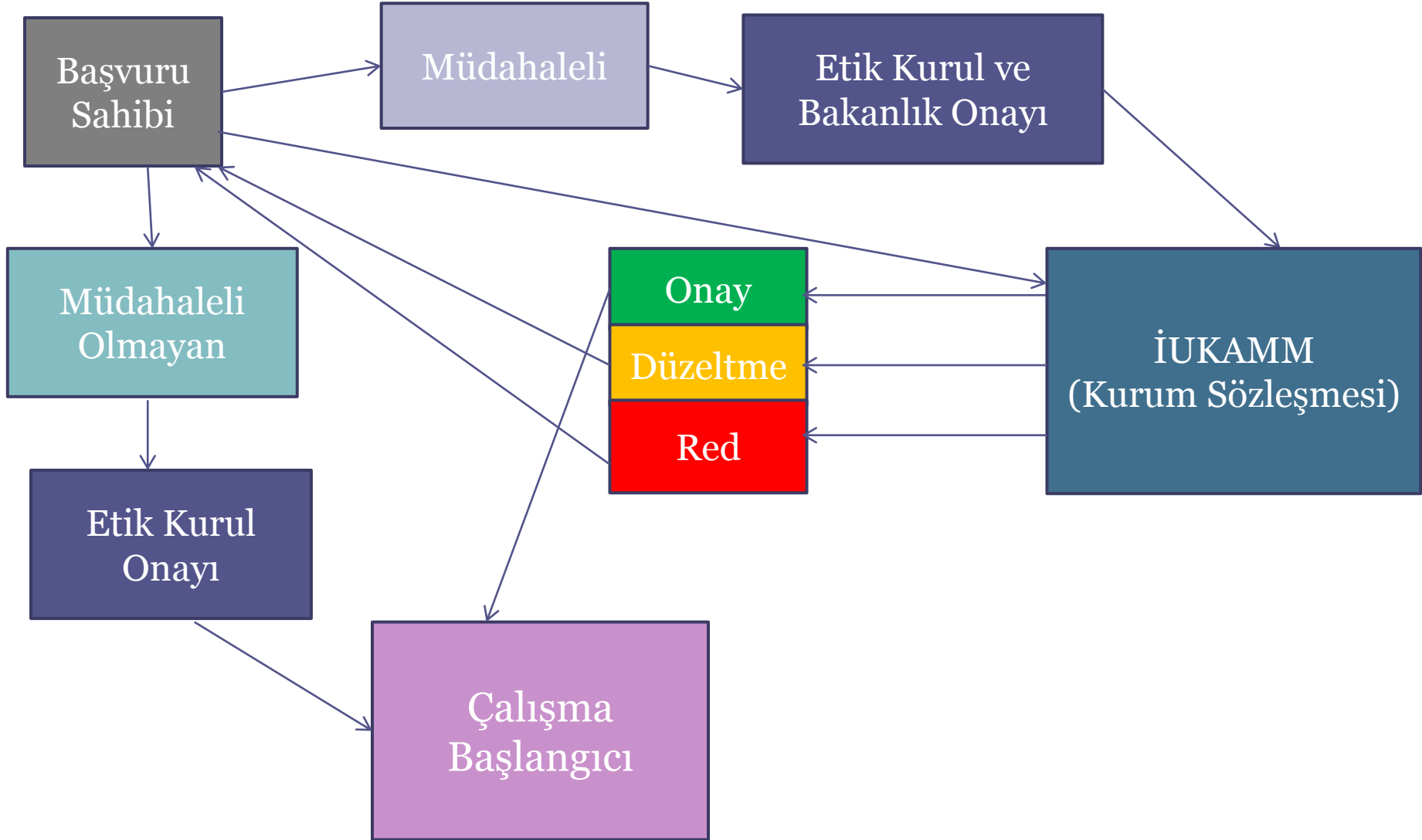
### 2.1. Klinik Araştırma Onayı İçin Başvuru

- 2.1.1. Başvuru, ilgili mevzuata uygun şekilde destekleyici veya yasal temsilcisi tarafından yapılır.
- 2.1.2. Klinik araştırmalar için bilimsel ve etik yönden onay almak amacıyla ilgili etik kurula başvuru yapılır.
- 2.1.3. Etik kurula, klinik araştırmanın türüne göre Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun internet sitesinde yayımlanan uygun başvuru formu ve üst yazı örnekleri ile başvuruda bulunulmalıdır.
- 2.1.4. Araştırma uluslararası ise aynı başvurunun sunulduğu diğer sağlık otoritelerinin bir listesi dosyaya eklenmelidir. Söz konusu araştırma protokolünde ülkemizdeki uygulamadan farklılıklar varsa gerekçeleri ile belirtilmelidir.
- 2.1.5. Başvuru sahibi araştırmanın destekleyicisi değilse, onun adına hareket edecek olan yasal temsilcinin destekleyici tarafından hangi konularda yetkilendirildiğine dair belgenin orijinali ilk başvuru dosyasında yer almalıdır.
- 2.1.6. İlk başvuru dosyası ve araştırmanın devamında başvuru, niteliğine uygun olarak; Faz I klinik araştırmaları için kırmızı, Faz II klinik araştırmaları için sarı, Faz III klinik araştırmaları için mavi, Faz IV klinik araştırmaları için siyah, gözlemsel ilaç çalışmaları için beyaz, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları için turuncu dosyalar kullanılmalıdır.
- 2.1.7. İlk başvuru ve önemli değişiklik başvuruları için, etik kurulun talep etmesi durumunda, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun belirlediği ve kurumun internet sitesinde yayımlanan başvuru ücretini geçmeyecek şekilde belirlenen ücretin etik kurulun kurulduğu kurum/kuruluşun belirlediği hesaba yatırıldığına dair dekontun aslı

# İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başvuru Süreci



# İ.Ü.Klinik Araştırmalar Mükemmeliyet Uygulama ve Araştırma Merkezi (İUKAMM) Başvuru Süreci





# KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMASI BAŞVURU DOSYASI

FAZ

BÜTÇE

Araştırma  
Protokolü

Bilgilendirilmiş  
Gönüllü Olur  
Formu

Olgu Rapor  
Formu

## Ruhsatlı ilaç – farklı amaçlar için araştırma



**Faz III ?**



**Faz IV ?**

**Farklı doz  
Farklı yeni kombinasyon  
Farklı verilme yolu  
Farklı endikasyon  
Farklı popülasyon**

# Cerrahi Araştırmalar

- Sigorta
- Dosya içeriği
- Bakanlıkta ilgili birim?
- Uzman görüşü istenebilir- sözlü veya yazılı

**TEŞEKKÜRLER...**