

# Farklı Araştırma Türleri Ve Etik Değerlendirme Açısından Yaklaşım

ETİK KURULLARIN YAPILANMASI İÇİN  
STANDARDİZASYON GEREKLİLİKLERİ KURSU

**Dr. Pınar Saip**

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü -Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı  
İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Üyesi

# KLİNİK ARAŞTIRMA



**Müdahaleli**



**Müdahaleli  
OLMAYAN**

# Klinik Araştırma eşitleri

## \*Ulusal - Uluslararası

### × **Müdahaleli olan klinik çalışmalar (ilaç, tıbbi cihaz, cerrahi yöntem)**

Akademi bazlı

Endüstri bazlı

Çok merkezli (koordinatör)

Çok disiplinli

Tek merkezli (sorumlu araştırmacı)

### × **Müdahaleli olmayan klinik çalışmalar**

(gözlemsel, anket, retrospektif dosya taramaları, kan, idrar doku, mikrobiyoloji, radyoloji, patoloji, diyet, egzersiz)

# Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik Kapsamındaki Çalışmalar Nisan 2013

İnsanlar üzerinde yapılacak olan ilaç, tıbbi ürünler ve bitkisel tıbbi ürünler ile yapılacak klinik çalışmaları (**dermatolojik, diş hekimliği**) kapsar

## □ **İlaç klinik çalışmaları**

- Gözlemsel ilaç çalışmaları
- Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik (BY/BE) çalışmaları
- Faz 1-2-3-4

## □ **İlaç Dışı Klinik Çalışmalar**

- İnsanlar üzerinde yapılacak kök hücre nakli araştırmaları
- Organ ve doku nakli araştırmalar, cerrahi araştırmaları, gen tedavisi araştırmaları

Retropektif çalışmalar kapsam dışı

# İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik *ADI DEĞİŞTİ HAZİRAN 2014*

- **MADDE 2 – Kapsam;** biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik 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.”

İlaç dışı klinik çalışmalar ve Retrospektif çalışmalar kapsam dışı

# Klinik Araştırmalarda Yol Gösterici Klavuzlar

- İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu-*Temmuz 2014*
- Yapılacak **Sigorta** Teminatına İlişkin Klavuz  
*17.4.2013 (nceki 2011)*
- Merkez Organizasyon Yönetimi Esaslarına İlişkin Klavuz  
*Ağustos 2014 Saha Görevlisi*
- Arşiveleme ilkeleri klavuzu *6.8.2014*
- İlaç ve biyolojik ürünlerin **advers olay** raporlarının sunulması klavuzu (SUSAR) *4.8.2014*
- **İlaç ve tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuru** şekli klavuzu *6.8.2014 (eskisi 17.4.2013)*
- **Etik Kurul'a başvuru klavuzu** *6.8.2014 (eski 17.4.2013)- fazların dosya renklerine kadar tarif var*

# Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu - Ağustos 2014

- Ülkemizde ruhsatlı endikasyonları, ve uygulama şekillerinde, spontan reçete edilen ilaca ait veriler toplanır.
- Bilimsel bir amaç taşımalıdır.
- Tedavi kararı verildikten sonra çalışmaya alınmalı
- İlacın kullanımını teşvik etmek amacıyla yapılamaz
- Müstahzar adı yerine etkin madde adı kullanılmalıdır
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvurmak ve izin almak zorundadır.
- Hastaların sigortalanması mecburiyeti yoktur.

**Gözlemsel ilaç çalışması  
Kötü hazırlanmış protokol**



**Gözlemsel İlaç  
Araştırması?**

**Klinik ilaç  
Araştırması ?**

**Ticari Amaçlı İlaç  
Çalışması?**



# Müdahaleli (Girişimsel) Olmayan Araştırma



Radyolojik görüntüleme  
çalışması

BÜTÇE ?

Prospektif gözlemsel ?  
Prospektif girişimsel ?

Bütçe yok.  
Rutin tetkik?  
Retrospektif çalışmaya dönebilir  
mi?

Akut Pankreatit  
teşhisinde kranial MR ?

# Müdahaleli Olmayan Araştırma

## Retrospektif araştırma



Daha önce hiç tedavi almamış hipertansiyon hastalarında 6 aylık antihipertansif kullanımının 0. ve 6. aydaki kortizol düzeyleri üzerine etkisinin retrospektif olarak incelenmesi



Kortizol standart uygulama dışı  
Bütçelendirilmeli,  
Prospektif olarak yapılmalı

•Çalışma yapılmış retrospektif olarak başvuruluyor  
•Gözlemsel ilaç çalışması?

# Biyoeşdeğerlilik ve Biyoyararlanım

- **Biyoeşdeğerlilik:** Farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilmişinden sonra biyoyararlanımlarının ve böylece etkilerinin hem etkililik, hem güvenlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olmasını
- **Biyoyararlanım:** Etkin maddenin veya onun terapötik molekül kısmının aborbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda, genellikle serum veya plazmada, var olma hızı ve derecesini

**Etik kurullar 15 değil 7 gün içinde cevap vermeli**

## FAZ I - Güvenlik

- Bu dönemde ilacın insana ilk olarak uygulanması söz konusudur.
- Önceden, deney hayvanları üzerinde in vivo ve in vitro yapılmış olmalıdır.
- Amaç: İnsanda ilacın güvenliğini saptamak, doz sınırını belirlemek, ilacın farmakokinetik özelliklerini saptamak, etki süresi ve doz aralığını belirlemek, ilacın istenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmaktır.
- Denekler çoğunlukla sağlam gönüllülerdir. Kanser gibi hastalıklarda hasta gönüllülerde olabilir.
- Farmakolog gereklidir.
- Denek sayısı 20-80
- Faz I çalışma koşulları olması gereklidir.

## FAZ I KLİNİK ARAŞTIRMA ÖRNEKLERİ

- ADME (absorbtion,distribution,metabolism,excretion),
- Doz-farmakokinetik ilişkisi
- Birey içi ve bireyler arası değişkenlik
- Biyoyararlanım
- İlaç-ilaç etkileşimi
- Yiyecek etkileşimi
- Yaşlılar
- Karaciğer ve böbrek yetersizliği

## FAZ II- Etkinlik / Yan etki

- Homojen hasta populasyonunda ilacın faz I 'de belirlenen dozlarının terapötik veya profilaktik değerinin olup olmadığı, güvenliliği, optimum dozu ve doz aralığı saptanır.
- Süre ortalama 2 yıl
- **Faz IIa** (Erken Faz): Tek kollu olarak etkili doza yanıtın ve güvenliliğin incelendiği çalışmalardır.
- **Faz IIb** (Geç Faz): Belirlenen dozun etkililiği ve güvenliliği daha fazla hastada çalışılır, kontrollü, çift kör, randomize olabilir. Faz III çalışmanın fizibilitesi için yapılır.

## FAZ III -Mevcut tedaviden farkı

- Daha geniş hasta grubunda yapılır.(1000-3000)
- Etkinlik, emniyet, yeni endikasyon, farklı doz, yeni verilif yolu, yeni hasta populasyonu
- İlacın terapötik etkinliğinin, istenmeyen etkilerinin ve yarar/zarar oranınının 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 kontrollu)
- Süre 3-4 yıl
- III-B: Başvurudan sonra, onaydan önce

## FAZ IV- Geç dönem uygulamadaki güvenlik

- İlaç ruhsat aldıktan ve piyasaya çıktıktan sonra yapılır.
- Etkililiğinin daha fazla incelenmesi veya diğerk tedavilerle karşılaştırılması için fazla sayıda hastada yapılır.
- Seyrek görülen veya daha önce grlmeyen yan etkilerin izlenmesine ve risk gruplarının saptanmasına yöneliktir.
- Aynı alandaki diğerk tedavi yöntemleriyle karşılaştırılır.
- Daha önceki fazlara göre denetim daha azdır.
- Maliyet/yarar, maliyet/etkinlik karşılaştırma verileri de edinilebilir.
- Sigortalama gerekmez



# Ruhsatlı ilaç – farklı amaçlar için araştırma



**Faz III ?**

**Faz IV ?**

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

# Özel durumlar

- Çocuk
- Hamile, loğusa
- Yoğun bakım
- kısıtlı

Tüm imkanlar tüketilmişse ve bu guruplara yarar sağlama durumu varsa

6 Eylül 2014 CUMARTESİ

Resmî Gazete

Sayı : 29111

## YÖNETMELİK

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

### Amaç

**MADDE 1** – (1) Bu Yönetmeliğin amacı, taraf olunan uluslararası anlaşmalar ile Avrupa Birliği standartları ve iyi klinik uygulamaları çerçevesinde tıbbi cihaz klinik araştırmaları ile bu çalışmalara katılan gönüllülerin haklarının korunmasına dair usûl ve esasları düzenlemektir.

### Kapsam

**MADDE 2** – (1) 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.**

(2) Retrospektif çalışmalar ve vücut dışında kullanılan (in vitro) tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları bu Yönetmeliğin kapsamı dışındadır.

Etik kurul kapsamında

## Tıbbi Cihaz Araştırmaları

- Araştırmacıların ve etik kurul'un yetersiz bilgisi
- Fazlar
- Sigorta
- Dosya içeriği
- Standart dışı kullanım
- Uzman görüşü istenebilir- sözlü veya yazılı

İlaç dışı tıbbi ürünler ve bitkisel tıbbi ürünler  
ile yapılacak klinik çalışmalar



- Yetersiz ürün bilgisi
- Yanlış faz seçimi
- Bilgi yetersizliği
- Sigorta durumu
- Eksik dosya içeriği

# Farklı Sorunlar

- **CRO destekli ilaç araştırmaları** ( yetkilendirme yazısının orjinal olmaması, dosyanın değişik yerlerinde farklı yetkili kişi imzası )
- **İlaç Dışı Müdahaleli Araştırmalar** ( Bakanlık izni, dosyanın yetersiz hazırlanması, vb. )
- **Gözlemsel Araştırmalar** (Araştırmacıların gözlemsel çalışma tanımını bilmemesi , kılavuza uyulmaması, yetersiz bildirimler, vb. )
- **Devlet fonları (TÜBİTAK, DPT, Üniversite araştırma fonu vs.) destekli alışmalar** ( Sürecin yanlış yönetilmesi, Hızlı Onay?, Tüm alışma için destek istenmemesi ve bütçedeki bazı kalemlerin eksik bırakılması,sigorta vb.)

# Etik kurullar neleri değerlendirir

- Araştırma bilimsel verilere ve yeni bir hipoteze dayanıyor mu?
- Araştırma insan üzerinde yapılacak olgunluğa ulaşmış mı?
- Araştırmadan beklenen yarar ve zararlar neler? Araştırmaya değer mi?
- Gönüllü hakları ve esenliğini korunuyor mu? – araştırma popölasyonu kimlerden oluşuyor? – bilinci kapalı-(kanuni temsilci ve yakınları yoksa) , kısıtlı, çocuk vb.
- Araştırma güncel mevzuata uygun mu?
- Uluslar arası sözleşme, standart ve rehberlere uygun mu?
- Araştırma protokolü tasarımı uygun mu?
- Dahil olma ve olmama kriterleri uygun mu?
- Araştırmacı ve yardımcı araştırmacılar uygun mu?
- Araştırma ekibi uygun mu?
- Araştırma yapılacak yer uygun ve yeterli mi, sorumluların haberi var mı?
- Bilgilendirilmiş Gönüllü olur formu uygun mu?
- Sigorta kapsamı uygun mu?
- Bütçe etik mi? SGK araştırma için kullanılıyor mu?
- Fazı doğru tespit edilmiş mi?
- Ürünün saklanması ve dağıtılması için gerekli imkanlar var mı?
- Arşivi yeterli mi?

Dinlediğiniz için teŖekkürler