

KLİNİK DENEMELERDE
SORUNLAR VE ÇÖZÜMLERİ
— *Sorular ve Yanıtları* —

Doç. Dr. Uğur Önsel TÜRK
Prof. Dr. Işık TUĞLULAR

İZMİR
2020

Önsöz

1993 yılında yayınlanan yönetmelik ile mevzuat çerçevesinde ülkemizde gerçekleştirilmeye başlanan klinik denemeler konusunda yeterli bilgi birikimi ve deneyim kazanılmış olmakla beraber, özellikle, bu konuya yeni başlayanların bilgi eksikliğinin varlığı sürekli gündemde kalmaktadır. Her ne kadar bazı kuruluşlarca halen sürdürülen “İyi Klinik Uygulamalar” kursları bu eksikliği gidermede ciddi gayretler sarf etse de kısa süreli bu kurslarda hem ayrıntılara girilememekte hem de yoğun geçen kurs boyunca kazanılan bilgiler, uygulama oluncaya kadar unutulmaktadır. Daha da önemlisi ülkemizde kurulmuş olan Etik Kurul’ların yapısı bazı yerlerde 2 yıllık süre bitiminde tamamen değişmekte ve Etik Kurul belleği sekteye uğramaktadır. Bu konuda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından “Standardizasyon” belgeleri hazırlanmış olmakla beraber, buna rağmen oluşturulan kararlarda zaman zaman da olsa bazı tutarsızlıklara rastlanmaktadır. Söz konusu tutarsızlıklarda kanımızca bilgi eksikliğinden ziyade deneyim eksikliği ve yaklaşım farklılığı önemli rol oynamaktadır.

Uzun süreler hem Etik Kurul’larda görev yapan hem de çok sayıda ve özgün klinik denemeler yürütmüş olan yazarlar, bu bilgi birikimi ve deneyimlerini gelecek kuşaklara aktarmak adına ve daha didaktik olacağı düşüncesi ile bu sunumu soru/yanıt şeklinde yapmayı uygun bulmuşlardır. Üç yüze yakın soru bünyesinde, karşılaşma olasılığı yüksek olan konular ele alınmış, gerek bireysel birikimlerden ama daha fazlası ile literatürden yararlanarak bunların yanıtları verilmeye çalışılmıştır. Muhakkak ki daha birçok soru burada yanıtız kalmış olabilir. Ancak bu tür girişimlerde en başta hemen mükemmele ulaşma olasılığının ne kadar zor olduğu gerçeği bu tip girişimlerde bulunanlar tarafından çok daha kolay teslim edilecektir. Bu nedenle önümüzdeki zamanlarda gelecek geri bildirimler ile bunu mükemmele daha kolay taşıyacağımızı öngörerek şu anda hazırlanan kısmı ile karşınıza çıkmaya karar verdik.

Kitabın hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen ARGEFAR çalışanları Dr. Ecz. Mehmet Ali Ege, Aygün Dinç Doğrul ve İffet Ulaş’a; kitabın kapak ve iç tasarımını yapan ve kitabın basımını gerçekleştiren Artem Ofset Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti. yetkilisi Sayın Murat Tezer’e; kitabın basımına koşulsuz destek sağlayan Daiichi-Sankyo İlaç Ticaret Ltd. Şti’ne sonsuz teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Yararlı olacağı umudumuz, başarı dileklerimiz ve de sevgi dolu saygılarımızla.

Doç. Dr. Uğur Önsel Türk

Prof. Dr. Işık Tuğlular

İÇİNDEKİLER

A. KLİNİK DENEMEDE KULLANILAN KAVRAMLAR (ANLAMLAR)	7
B. KLİNİK DENEMELERDE MEVZUAT	44
C. ETİK İLKELER	80
D. ETİK KURUL	94
E. KLİNİK DENEMEDE ARAŞTIRMACI	114
F. KLİNİK DENEMELERDE PROTOKOL	118
G. KLİNİK DENEME GEREKLİLİKLERİ	126
H. KLİNİK DENEME TÜRLERİ	130
İ. KLİNİK DENEMEDE İSTATİSTİK	146
J. KLİNİK DENEMELERDE BİYOLOJİK ÖRNEK	154
K. KLİNİK DENEMELERDE GENOMİK	162
L. TIBBİ CİHAZ KLİNİK DENEMELERİ	168
M. GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARI KLİNİK DENEMELERİ	170
N. ONKOLOJİ KLİNİK DENEMELERİ	174
O. DİĞERLERİ (SINIFLANDIRMA DIŞI KALANLAR)	180
KAYNAKLAR	190
İNDEKS	196

A. KLİNİK DENEMEDE KULLANILAN KAVRAMLAR (ANLAMLAR)

- A.1 Başvuruda değerlendirilmesi istenen “internal validasyon (iç geçerlilik)” ve “eksternal validasyon (dış geçerlilik)” ne ifade eder?
- A.2 Özerklik ilkesi ne anlama gelir?
- A.3 Yararlı olma ve zarar vermeme ne anlam ifade eder?
- A.4 Minimal (en düşük düzeyde) Risk ve Minimal Yük kavramları ne ifade eder?
- A.5 Çıkar çatışması ne anlam ifade eder?
- A.6 Adalet (equipose) nedir?
- A.7 Daha-kötü olmama (non-inferiority) çalışmaları ne demektir?
- A.8 Üstün olma (superiority) çalışmaları nedir?
- A.9 Eşdeğerlik (equivalence) çalışmaları nedir?
- A.10 Üstüne eklemeli (add-on) klinik deneme ne anlama gelir?
- A.11 Klinik Deneme Son Noktası/ Çıktısı Ne Anlam İfade eder?
- A.12 Klinik denemede bilimsel bütünlük (uygunluk=integrity) ne anlam taşır?
- A.13 Klinik denemelerde bilimsel kalite ne anlam taşır?
- A.14 Klinik denemede yanlılık(bias) ne anlam ifade eder?
- A.15 Klinik denemede “yarar” deyince ne anlaşılır?
- A.16 Klinik denemede seçme yanlılığı ne anlam ifade eder?
- A.17 Klinik denemede “ikili değerlendirme kriteri” ne anlam taşır?
- A.18 Klinik denemede biyobelirteç’in önemi nedir?
- A.19 Yenilikçi tedavi ürünleri hangi ilaçları kapsar?
- A.20 Çoklu hedefli klinik deneme ne demektir?
- A.21 Kavram kanıtı (Proof of Concept) denemesi ne anlama gelir?
- A.22 İnsani amaçlı ilaca erken erişim nedir?
- A.23 Klinik denemede Farmakovijilans niçin önemlidir?
- A.24 Hileli (manipülatif) klinik denemeler olabilir mi?
- A.25 Klinik denemede yararsızlık (futility) ne anlama gelir?
- A.26 Klinik denemede etkililik (efficacy) ile etkinlik (effectiveness) ne anlama gelir?
- A.27 Pilot ve Pivotal klinik deneme ne anlama gelir?
- A.28 Prospektif (ileriye dönük) klinik deneme ne demektir?
- A.29 Klinik denemede PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint = Prospektif Randomize Açık Kör Son Nokta) deyince ne anlaşılır?
- A.30 Klinik denemede hedef kitle ne demektir?

- A.31 Klinik denemede deneysel plan ne demektir?
- A.32 Merkezi randomizasyon ne demektir?
- A.33 Merkezi olmayan randomizasyon ne demektir?
- A.34 Klinik denemelerde körlük niçin önemlidir?
- A.35 Klinik denemede “gönüllü çiftler” uygulaması hangi amaç ile yapılır?
- A.36 Klinik deneme Veri Tabanı ne demektir?
- A.37 Klinik denemede değerlendirme kriterlerinin özellikleri nelerdir?
- A.38 Klinik denemede değerlendirme için kullanılacak “yerine koyma belirteci” ne gibi özellikler taşımalıdır?
- A.39 Rasgeleleştirilmiş karşılaştırmalı klinik denemelerde kullanılan “kod zarfları”nın gereksesi nedir?
- A.40 Klinik denemenin “yapılabilirlik olasılığı” ne demektir?
- A.41 Klinik denemenin gerekçelendirilmesi (justification) ne demektir?
- A.42 Klinik denemede arınma (wash-out) dönemi ne ifade eder?
- A.43 Klinik denemede referans ilaç (karşılaştırma ilacı) ne anlama gelir?
- A.44 Klinik denemede tabakalandırma (stratification) ne anlama gelir?
- A.45 Küme randomizasyonlu klinik deneme (cluster randomisation trial) ne demektir?
- A.46 Klinik deneme ile bilimsel araştırma ayrımı ne açıdan önemlidir?
- A.47 Erken dönem klinik denemelerde yeğlenen “Fibonacci Yöntemi” yaklaşımı nedir?
- A.48 Biyobelirteç tanımı ve tipleri nasıl ifade edilir?
- A.49 Biyomedikal araştırma nedir?
- A.50 Klinik deneme başvurusunun etik ve bilimsel değerlendirilmesi yanında değerlendirilmesi istenen sosyal değer kavramı ne ifade eder?
- A.51 Bazı üniversitelerde var olan hastane etik kurulu ile araştırma etik kurulu arasındaki fark nedir?
- A.52 Etik kurul misyonu nasıl açıklanabilir?
- A.53 Etkilenebilir (savunmasız) özneler etik açıdan ne anlam ifade eder? Bu gruplar üzerinde klinik araştırma yapılabilir mi?
- A.54 Klinik denemede plasebo kullanımı etik midir?
- A.55 Klinik deneme (Clinical Trial) nasıl tanımlanır?
- A.56 İlaç geliştirilmesinde yapılması gerekli görülen klinik olmayan (non-clinical) ve klinik öncesi (pre-clinical) ifadeleri arasında fark var mıdır?
- A.57 Mendelian Randomizasyon ne demektir?

- A.58** “Hawthorne Etkisi” ne demektir? Klinik denemelerdeki önemi nedir?
- A.59** Klinik Denemelerde plasebo (“Healing Faith”) ve nosebo (“Substraction Anxiety”) terimleri ne demektir? Önemleri nedir?
- A.60** Klinik deneme sonuçlarının değerlendirilmesinde “kırılganlık indeksi” (fragility index) nedir?
- A.61** Biyomedikal Araştırma, Klinik Araştırma ve Klinik Deneme Kavramları arasındaki temel farklılık nedir?
- A.62** Klinik deneme (Trial) ile klinik çalışma (Study) arasında bir fark var mıdır?
- A.63** Klinik Denemelere Katılan Gönüllüler “Kobay” olarak tanımlanabilir mi?

A. KLİNİK DENEMEDE KULLANILAN KAVRAMLAR (ANLAMLAR)

A.1 - Başvuruda değerlendirilmesi istenen “internal validasyon (iç geçerlilik)” ve “eksternal validasyon (dış geçerlilik)” ne ifade eder?

İç geçerlilik, araştırmancın kontrollü koşullar altında bir müdahale ile elde edilecek sonuç arasındaki hipotezlenmiş ilişkileri güvenilir bir şekilde test etmesi gerektiği, anlamına gelir. Dâhili olarak geçerli araştırmalar, genellikle, araştırmancın yapıldığı tarihte, bilimsel topluluğun bilgi ve yöntemlerinde göze çarpan, odaklanmış bir araştırma sorusunu yanıtlamaya çalışacaktır.

Dış geçerlilik ise, araştırma sonuçlarının araştırma çalışmasının deneme koşulları dışındaki bir hedef kitleye uygulanabilirliğini, ifade eder. Düzenleyici otoriteler (TİTCK, FDA, EMA vb.) ilaç ya da tıbbi cihazlara onay verirken ilgili girişimin iç geçerliliği yüksek/uygun denemeler ile test edilip edilmediğini sorgular. Sonrasında araştırma ürünü ilgili otorite tarafından onaylanır ve toplumun kullanımına sunulur.

İç geçerlilik klinik denemeye ilişkin bir ifadedir. Dış geçerlilik ise genellikle gerçek yaşam koşullarında pazarlama sonrası farmakovijilans çalışmaları, sosyal güvenlik veri tabanı kayıtları gibi süreçler ile değerlendirilir. Dış geçerlilik de her zaman, titiz iç geçerliliği olan araştırmalarda tartışılmalıdır. Düzenleyici makam bazı durumlarda iç geçerliliği büyük denemeler sonrasında onayladıkları araştırma ürünlerinin en kısa zamanda gerçek yaşam koşullarında da izlenerek dış geçerliliklerinin değerlendirilmesini isteyebilmektedir. (Örn: EMA bir Faz III deneme olan ROCKET-AF Çalışması sonrasında onayladığı RİVAROXABAN isimli araştırma ürünü için destekleyiciden XANTUS isimli Faz IV klinik çalışmanın yapılmasını istemiştir. Destekleyici ilgili çalışmayı tamamlayarak EMA'ya sunmuş ve ilacın dış geçerliliğini doğrulamıştır.)

A.2 - Özerklik ilkesi ne anlama gelir?

Özerklik, kişinin akıl sağlığı açısından sağlıklı olması koşulu uyarınca kendisi ile ilgili kararları kendi özgür iradesi ile alabilmesidir. Kişinin özgürce, aydınlatılmış onamını vermesi ve bu onamı, herhangi bir anda herhangi bir zarar görmeden, geri çekebilmesidir. ⁴

İnsana saygı ile ifade edilen özerklik, ön koşul olan BGOF'nun konu hakkında yeterince aydınlatılmış, anlaşılabilir, gizliliği kapsayan ve gönüllülük esasına göre kabul edilmiş ve imzalanmış olarak alınmasıdır.

A.3 - Yararlı olma ve zarar vermeme ne anlam ifade eder?

Kişinin araştırmaya katılmakla sağlayacağı yararı en üst düzeye çıkarma ve karşılaşılabileceği riski en az düzeye indirme yükümlülüğüdür.⁴

Katılımcıya doğrudan yarar sağlama olasılığı bulunan müdahaleleri içeren araştırmalarda, daha yüksek risk ve külfetin göze alınması kabul edilebilir. Örneğin, ilerlemiş kanser vakası gibi ciddi bir durumun tedavisinde yeni bir tedavi yönteminin uygulanmasındaki risk kabul edilebilirken, basit bir enfeksiyon tedavisi araştırmasında aynı derecedeki risk kabul edilemez. Bu arada, olası yararlar tedavi edici nitelikte olabileceği gibi palyatif özellikte de olabilir. Aynı şekilde, olası riskler fiziksel olduğu kadar psikolojik veya sosyal de olabilir. Diğer taraftan araştırma tasarımının tutarlı olması ve bilimsel nitelik taşıması yanında, araştırmacının yeterli ve yetkin olarak standartlar çerçevesinde araştırmayı yürütmesi ve katılımcıların korunmalarını güvence altına alması da, bu ilke içinde değerlendirilir.⁴

Aslında yararlı olma, klinik araştırma etiğinde araştırmacıların katılımcılarının esenliğini amaç olarak benimsemesidir. Araştırma ürünlerinin kaçınılmaz olarak, yararları kadar zararları da olabilir. O nedenle yararlı olma kararını vermek her zaman kolay olmayabilir. Bu da her durum için yarar/zarar bilançosunun mutlaka yapılmasını gerektirir.

Yararlar, doğrudan olabileceği gibi dolaylı da olabilir. Zararların fizyolojik olabileceği kadar, psikolojik ve sosyo-ekonomik olabileceği de, unutulmamalıdır.

A.4 - Minimal (en düşük düzeyde) Risk ve Minimal Yük kavramları ne ifade eder?

Minimal risk: Uygulanan girişimin yapısına ve kapsamına bağlı olarak araştırmaya katılan kişinin sağlığında çok hafif ve kalıcı olmayan etkilere yol açabilecek durumlar.

Minimal yük: Yürütülen araştırma ile ilgili olarak katılımcıda ortaya çıkması beklenen geçici ve çok hafif herhangi bir sıkıntı veya huzursuzluk ve vakit kaybı durumlarıdır.

Bir kaç örnek vermek gerekirse:

- Girişim olmadan, örneğin tükürük, idrar örneği veya yanak sürüntüsü gibi vücut sıvıları almak,
- Bu amaçla yapılmayan bir cerrahi girişimde küçük ek doku örnekleri almak,
- Periferik venden kan örneği almak, kapiller kan örneği almak,
- Girişimsel bir uygulama olmadan (örn.kontrast madde vermeden ya da iyon-

zan radyasyona maruz bırakmadan) teknik cihazlar ile tanısai amaçlı işlemler yapmak.⁴

- Rutin tıbbi bakım gereksinimi dışında, araştırmaya ilişkin süreçler nedeni ile araştırma merkezine gelmek, beklemek vs.

A.5 - Çıkar çatışması ne anlam ifade eder?

Çıkar çatışması, bir bireyin ya da kurumun kişisel ya da şirket çıkarlarının, mesleki bir yükümlülüğe müdahale edebileceği bir konumda olma durumu, olarak tanımlanabilir. Bir çıkar çatışmasının varlığı, yanlış yapıldığına dair bir kanıt değildir ve günlük ilişkiler düşünüldüğünde birçok meslek çalışanı için çıkar çatışmalarından kaçınmak neredeyse olasıdır.⁷

Bir çıkar çatışmasına dâhil olmakla suçlanan bir kişi, uygunsuz bir davranışta bulunmadığı için çatışmanın varlığını reddedebilir. Bununla birlikte, bunun sonucu olarak uygunsuz eylemler olmasa bile, bir çıkar çatışması söz konusu olabilir. Araştırmaların doğruluğunu ve geçerliliğini veya katılımcıların korunmasını tehlikeye atacak mali çıkar çatışmaları, hiçbir zaman hoş karşılanmaz.⁷

Etik Kurul üyeleri, bilinen çıkar çatışmalarını açıklamalı ve ilgili durumda Etik Kurul tartışmalarından ve kararlarından çekilmelidir. Yürütücüler, ayrıca, araştırmaları üzerinde etkisi olabilecek olası mali çıkar çatışmalarını, Etik Kurul'a açıklamalıdır. Bir klinik araştırma araştırmacısının çalışmanın yürütülmesi için makul bir mali teşvik alması, çıkar çatışması olarak değerlendirilemez.⁷

Çıkar çatışmaları "birincil görev ile ilgili mesleki yargı veya eylemlerin, ikincil bir çıkar tarafından gereğinden fazla etkilenebileceği bir riski yaratan koşullar" olarak da tanımlanabilir.

Çıkar çatışması, maddi çıkar gibi ikincil çıkarların, kişinin birincil görevlerini göz ardı etmesine yol açmasıdır.

Kamu görevlilerinin resmi görevlerini tarafsız ve objektif bir şekilde icra etmelerini etkileyen ya da etkiliyormuş gibi gözükken kişisel çıkarlara sahip olmaları halinde de çıkar çatışmasından söz edilir.

Kamu görevlisinin tarafsızlığını, performansını, kararını veya görevini yapmasını etkileyen veya etkileme olasılığı bulunan, ekonomik değeri olan ya da olmayan, doğrudan ya da dolaylı olarak kabul edilen her türlü eşya ve menfaat, hediye kapsamında değerlendirilir ve çıkar çatışmasına konu olur.⁸

Kamu görevlilerinin hediye almaması, kamu görevlisine hediye verilmemesi ve görev sebebiyle çıkar sağlanmaması temel ilkedir.⁸

Konunun Etik Kurul ile ilgili boyutu İLAÇ VE BİYOLOJİK ÜRÜNLERİN KLİNİK ARAŞTIRMALARI HAKKINDA YÖNETMELİK Madde 27 ç) fıkrasında (13/9/2015) **aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:**

İncelenen araştırmayla ilişkisi bulunan veya araştırmada görevi olan etik kurul üyesi, bu araştırmanın etik kuruldaki tartışmalarına ve oylamasına katılamaz, etik kurul kararını imzalayamaz.⁹

A.6 - Adalet (equipose) nedir?

Adalet daha anlaşılır bir ifade ile Eşitlik (fr; équité) (lat. Aequitas) (ing. Equipose), bireysel hakların kabul edilmesine dayandırılan ve geçerli yasalarla belirlenmesi gerekmeyen, kendiliğinden ve doğal olan bir adil olma duygusudur.

Bu duygu, özel veya somut bir olguyu/olayı ele aldığımızda hukukun kuralları olmaksızın/onlara dayanmaksızın adalet ilkesi içinde hareket etmemizi sağlar.

Equipose “denge” veya “katılımcı dağıtımının eşitliği” veya “ikilem” olarak da tanımlanabilir.

Araştırmacının, klinik araştırmada yer alan gruplara uygulanan tedavilerin hangisinin hasta için daha üstün olduğu konusunda kararsız olması durumu ile açıklanabilir. Tedavi tercihi olan ya da karşılaştırmalı bir çalışmanın bir grubunun klinik tedavi bakımından bir avantaj sunduğunu fark eden araştırmacı, bu bilgiyi araştırmada yer alan bireye açıklamalıdır. Bu durum açıklanmadan araştırmacının hastayı daha az yarar göreceğine inandığı bir tedavi grubuna koyması etik açıdan uygun değildir. Bu durumun tüm araştırmacılar için toplu olarak sağlanması ya da her araştırmacı için ayrı ayrı ele alınması konusu, hala tartışmalıdır.

Ayrıca adalet kavramı gönüllüler ile ilgili eşit haklar anlamında da kabul edilir. Diğer bir deyişle:

- Eşitlik ve hakkaniyet ile davranılmasıdır.⁴
- Katılımcılar, kolaylık, savunmasızlık veya yanlılığa dayanmayan bilimsel öneme dayalı olarak seçilmelidir.⁵
- Adalet ilkesine göre, bir yandan yarar, eşit ve adil biçimde paylaştırılırken, risklerin dağılımı da hakkaniyetle yapılmalıdır.⁴
- Katılımcı seçim ölçütleri, araştırmacının amacı ile ilişkilendirilmeli; rahatça onam verecek katılımcıların seçilmesi gibi bir kolaylıktan kaçınılmalıdır. Yarar görmesi olası katılımcılar da dışlanmamalıdır.⁴

A.7 - Daha-kötü olmama (non-inferiority) çalışmaları ne demektir?

Daha kötü olmama denemelerinin amacı, yeni bir tedaviyi etkili bir tedaviyle karşılaştırarak, belirlenmiş bir son nokta açısından, klinik olarak, daha aşağı olmadığını gösteren bir sonuç oluşturmaktır.²³

Bu denemelerde, çalışma ürününün karşılaştırma ürününe göre etkililik ölçütleri açısından önceden belirlenmiş bir eşik yüzdeye dek daha etkisiz olduğu kabul edilir. Ancak farklı yönleri ile araştırma ürünü daha avantajlı özellikler içermelidir. (Daha düşük maliyet, daha az yan etki, daha fazla güvenli olma, kullanım kolaylığı vb gibi...) Bu avantajlı nitelikler nedeni ile karşılaştırma ürününden belirli bir sınır değere kadar etkisiz olma durumu kabul edilmektedir.

A.8 - Üstün olma (superiority) çalışmaları nedir?

Klinik olarak anlamlı bir hedef temelinde, yeni ilaç veya adayının standart tedaviye etkililik, güvenlilik ve/veya dayanıklılık (tolerabilite) açısından üstün olduğu hipotezinin test edildiği çalışmalardır.

Denemenin hipotezinde, vurgulanmak istenen farkın öneminin ne olduğunu ve varsa, bu farkı göstermek için testin istatistiksel gücünün ne olduğunu belirtmek gerekir.

A.9 - Eşdeğerlik (equivalence) çalışmaları nedir?

İki veya daha fazla tedavinin klinik açıdan saptanabilir bir fark yaratmayacak derecede birinin, diğerinin yerine seçenek olarak kullanılabileceğini göstermek için yapılan çalışmadır.²³

A.10 - Üstüne eklemeli (add-on) klinik deneme ne anlama gelir?

İlaçsız bırakılmayacak hastalıklarda (örn. epilepsi), bu hastalıkların tedavisi için geliştirilecek ilaçların, hastanın kullandığı ilacın üzerine, geliştirilecek ilaç eklenecek yapılan klinik deneme tasarımına, verilen isimdir.

A.11 - Klinik Deneme Son Noktası/ Çıktısı Ne Anlam İfade eder?

Bir klinik denemenin son noktası, üç kriteri yerine getirmelidir: (1) ölçülebilir ve yorumlanabilir olmalıdır, (2) araştırmanın amacına duyarlı olmalıdır ve (3) klinik olarak ilgili olmalıdır.

Bir klinik deneme son noktası/çıktısı, bir katılımcıda veya katılımcıdan alınan bir örnekte, klinik çalışmanın etkililiğini, güvenliliğini veya başka bir amacını değerlendirmek için ölçülen bir göstergedir. Bir denemenin son nokta ölçüsü çeşitli tiplerde olabilir. Etkililik, güvenlilik ve yaşam kalitesi en yaygın kullanılan ve kabul gören göstergelerdir:

Etkililik: araştırma ürününün hastalık belirtilerini veya uzun dönem sonlanım noktalarını ortadan kaldırma / azaltma konusunda ne kadar etkili olduğuna ait bir göstergedir. Etkililik ölçütleri kan basıncı, tümör boyutu, ateş, karaciğer fonksiyon testi veya vücut kitle indeksi gibi, birçok türde olabilir.⁷

Güvenlilik: araştırma ürününün güvenliliği, klinik araştırmada tedavi etkililiği kadar önemlidir. Denemenin yürütülmesi sırasında, çalışma katılımcılarının yaşadığı bütün olumsuz tepkiler veya olaylar belgelenmelidir. Araştırmacılar, klinik araştırmanın güvenliliğini belirlemek için, olumsuz reaksiyonları veya olayları izlerler. Bu bilgiler, araştırma ürününün güvenlilik profilini açıklamak için kullanılır. Olumsuz olaylar, yerel kısa süreli reaksiyonlar ve baş ağrıları gibi hafif, ya da inme ve ölüm gibi, ciddi olaylar olabilir.⁷

Yaşam Kalitesi: hastalığın kaybolduğundan veya azaldığından ziyade fiziksel, zihinsel ve sosyal iyileşmeyi değerlendirmeyi içerir. Hastalık veya koşullar için çok özgül olmayanları olduğu gibi -daha çok genel iyilik durumunu değerlendirir - hastalık ve onun tedavisi etkilerine daha duyarlı olan hastalık-özgül anketler de vardır. Bütün anketler geçerli bir çalışma son noktası olarak kullanılmadan önce, doğru bir şekilde valide edilerek onaylanmış olmalıdır.⁷

Bununla birlikte toplumsal genetik ve çevresel değişkenler nedeniyle başka bir toplumda geçerli olduğu gösterilmiş anketlerin, çalışma popülasyonun örneklediği toplum için de geçerliliğinin gösterilmesi gerekli olabilir.

A.12 - Klinik denemede bilimsel bütünlük (uygunluk=integrity) ne anlam taşır?

Bilimsel bütünlük, tüm araştırmalarda öncelikle aranan etik kurallara uygun ve dürüst davranıştır. Tüm araştırma etkinliklerinin dayanağı, bilmek ve bilgiye inanmaktır. Bilimsel bütünlük bir ahlak meselesi olma yanında, "yalan söylemek, çalmak..." gibi, evrensel kötü ahlak ilkelerine, karşı olmaktır. Bilimsel üretimin kalitesi ve güvenilirliği buna bağlıdır. Bilgi toplumunun, bir anlamda "bilime inanmak" üzerine kurulu olduğu açıktır. Etik konular gündemde olduğu oranda bilimsel uygunluk tartışılmaz. Saygınlığı, ihlal edilmemesi gereken profesyonel bir davranış kodudur. Bilimde de, doktorlar ve avukatlar için geçerli olan mesleki etik kurallar kaçınılmazdır.¹⁶

Bir bütün olarak bilimsel topluluk, araştırma etiği ilkelerine saygı göstermeye son derece heveslidir. Ancak, bilimsel bütünlük ihlalleri ortaya çıktığında, bunlar bilime ciddi bir zarar vermektedir. Bu eksiklikler, araştırma faaliyetinin tüm yönlerini etkileyebilir: araştırma projelerinin yürütülmesi, bilgi ve bilimsel iletişimin yaygınlaştırılması, öğrencilerin gözetimi, uzmanlığın ve değerlendirmenin gerçekleştirilmesi. En ciddi olaylar, klinik çalışmalarda potansiyel olarak önemli sonuçlara yol açan yalan veri üretimi, sahtecilik, intihal ve verilerin yanlış olarak kullanılmasıdır. Diğer konular, bir yazarın bir yayında bilhassa unutulması (ya da tam tersine, hakkı olmadan yazarlık verilmesi), bir değerlendirme süreci veya bir uzmanlık sırasında açıklanmamış çıkar çatışması veya öğrencilerin ve genç araştırmacıların yetersiz denetimi gibi olaylardır.¹⁶

Klinik denemenin bütün tarafları, bilimsel bütünlüğü garanti altına alacak önlemleri uygulamak zorundadır. Bunun için özellikle aşağıdakilerin oluşmaması için gayret sarfetmelidirler.

- Sahtekarlık yapmak, deneme sonuçlarını uydurmak veya saklamak.
- Araştırma için onay ve izin almamak,
- Gerçekleştirilmesi ve yayını sırasında olası çıkar ilişkilerini saklamak.
- Araştırma etkinliklerini kabul edilemez yaklaşımlar ile engellemek.
- Kabul edilemez bilimsel davranışların açığa çıkmasını engellemek veya bunları onaylamak.

Bunların hepsi bilimsel bütünlüğü bozan davranışlardır.

Klinik denemenin bütün tarafları, bilimsel bütünlüğü garanti altına alacak önlemleri uygulamak zorundadır.

A.13 - Klinik denemelerde bilimsel kalite ne anlam taşır?

“Bilimsel kalitenin” standart tanımı “bilimsel yöntem” ilkelerine uygun davranmaktır.¹⁶

Bu tanım kabul edilirse, içeriğinde bir niteliksel özellikler bütünü saptanır:

- Araştırma (ve sonrasında ortaya çıkan yayınlar) iyi tanımlanmış bir araştırma sorusundan başlamalıdır (aksi takdirde yeni bir düşünceye gerek yoktur).
- Araştırmacılar, öngörülen araştırma alanındaki standart bilginin farkında olmalıdır (hem gerçekler, hem de kabul edilen hipotezler).
- Bütün akıl yürütmeler, kesin mantık kurallarına uygun olmalıdır.
- Deneylemler tekrarlanabilir olmalıdır.

- Deneysel veya teorik koşulların ve ayrıntıların tam açıklamasına, serbest erişim olmalıdır.
- Özellikle destekleyici ve araştırmacı olmak üzere denemenin bütün tarafları bilimsel kaliteyi garanti altına alacak önlemleri almalıdır. Özellikle:
- Güncel bilimsel düşünceye ters düşen bir durum varsa bunu belirlemelidir.
- Klinik deneme için gerekli altyapı ve kaynaklardan yararlanabilmeyi garanti etmelidir.
- Sorulan sorunun yanıtı (ya da bu sorunun çözümü) gerçekten bilimsel bilginin gelişmesinde ya da ilerlemesinde önemli bir katkı oluşturuyor mu?
- Grup bu metodolojiyi uygulama becerisine sahip mi?
- sorularının yanıtı tatminkar olmalıdır.¹⁶

A.14 - Klinik denemede yanlılık (bias) ne anlam ifade eder?

Yanlılık, biyomedikal araştırmalarda gerçeği çarpıtabilecek bir süreç veya akıl yürütme ile ilgili bir hatadır.

Klinik çalışmalarda, kasıtlı ya da kasıtsız yanlılık nedeniyle, sonuçların düzenlenmesi sırasında tedavi etkisinin, gerçek değerlere oranla ortaya çıkan sistematik sapmayı, ifade eder. Yanlılık, çalışma metodolojisinin bazı tarafları, klinik denemenin nasıl yapıldığı veya deneme sonuçlarının nasıl analiz edildiği veya değerlendirildiği ile ilgili olabilir. Değişik yanlılık çeşitleri vardır. Yaklaşık olarak 50 civarında yanlılık türü tanımlanmıştır. Okuyucu istediği takdirde bu türlere ve tanımlarına <https://catalogofbias.org/biases/> adresinden erişebilir.

Yanlılık, denemenin nasıl yapıldığı ile ilişkili ise "işlemsel", veya denemenin metodolojisi ya da sonuçların nasıl analiz edildiği veya değerlendirildiği ile ilişkili ise "istatistiksel" olabilir.

Yanlılık aynı zamanda, rasgele hatalara bağlı olmayan ve belli bir bakış açısından, taraf tutarak klinik araştırma verilerinin değerlendirilmesi (yorum yanlılığı) olarak da tarif edilebilir. Bir klinik araştırmada yanlılığın bulunması, güvenilir olmayan sonuçların oluşmasına neden olur.

Örneğin, kötü bir deneme metodolojisi, katılımcıların bir semptomu göstermesi riskini, bir tedavi koluna yerleştirilmesi ile bir diğerine atanmasına göre, daha düşük gösterebilir. Sonuçlarının bilindiği bazı katılımcıların veya elde edilen verilerinin dışlanması da, denemede yanlılığa bir örnektir.

Yanlılığı önleyen bir klinik deneme metodolojisi tasarlamak için en iyi teknikler körlük ve randomizasyondur. Olası bir yanlılık, deneme verilerinin istatistiksel

analizinde ve sonuçların değerlendirilmesinde, her zaman dikkate alınmalıdır.¹⁷

A.15 - Klinik denemede “yarar” deyince ne anlaşılır?

Yarar, bir klinik denemede, araştırma ürününün kullanılması veya denemeye katılma ile ilgili olumlu (semptomların giderilmesi, tedavi olma veya hastalığı önleme gibi) bir sonuçtur. Araştırmaya katılmanın olası yararları arasında, tüm o hastalık popülasyonuna bir umut adına yardımcı olmak, tıbbi araştırmalara katılarak, uzmanlar veya sağlık profesyonelleri tarafından yakın gözetim altında olmak veya olası etkili tedaviye öncelikli erişim, sayılabilir.

A.16 - Klinik denemede seçme yanlılığı ne anlam ifade eder?

Çalışmaya dahil edilecek kişilerin seçiminde yanlı davranma. Ancak bu ifade bu kadar basite indirgenecek bir konu değildir.

Seçim yanlılığı, bir çalışmada değişik karşılaştırma grupları arasındaki sistematik farklılıklara tekabül eder. Örneğin, hastalığın gelişimi veya tedaviye verilen yanıt, çalışmadaki farklı gruplar arasında aynı olmayabilir. Bu durum, girişimin kendisinden çok, klinik işaretlerin bir gruptan diğerine farklı olmasından kaynaklanabilir. Randomizasyon ve/veya körleme doğru yapılmadı ise, bunun da istatistiksel analiz ve denemenin iç geçerliliği üzerinde olumsuz yansımaları olabilir. “Seçim yanlılığı” terimi, klinik deneme grubu ile genel popülasyon arasındaki dışsal geçerlilik meselelerini ortaya çıkaran sistematik farklılıkları ifade etmek için de kullanılmaktadır.¹⁷

A.17 - Klinik denemede “ikili değerlendirme kriteri” ne anlam taşır?

Bir klinik denemenin değerlendirme kriteri, bir denemenin farklı kolları arasında anlamlı bir fark (örn. çalışma ilacının olumlu bir etkiye sahip olduğunun anlaşılması gibi) üzerinde karar vermek için kullanılan ölçümdür (tümör büyüklüğündeki değişiklik gibi). Farklı değerlendirme kriterleri vardır.

İkili değerlendirme kriteri, sadece bir olayın meydana gelip gelmediğini gösterir (örneğin semptomların giderilmesi veya hastalığın semptomlarının ortaya çıkması, ölü/sağ, inme geçirdi/geçirmedi, var/yok vb.). Bir etkinin belirli bir büyüklüğünü ima etmez, evet ya da hayır yanıtıdır.¹⁷

A.18 - Klinik denemede biyobelirteç'in önemi nedir?

Biyolojik bir belirteç, bir hastalığın varlığını, fizyolojik bir değişimi, tedaviye yanıtı veya psikolojik bir durumu vurgulayan ölçülebilir bir özelliktir. Örneğin, kan şekeri diyabet yönetiminde bir biyobelirteç olarak kullanılır veya beyin görüntüleri, çoklu sklerozun ilerlemesi hakkında bilgi sağlayabilir.¹⁷

Biyobelirteçler, ilaç uygulama girişimlerinin etkisini göstermek ve ölçmek için bir son nokta olarak, bazı durumlarda, farklı şekillerde ve ilaç geliştirmenin klinik aşamaları gibi, birçok bilimsel alanda kullanılmaktadır.¹⁷

Örneğin, tip 1 Gaucher hastalığı (çoklu organ sistemlerini etkileyen ve yaşam beklentisini kısaltan ve klinik belirtilerin gelişmesinin yıllar alabildiği nadir bir hastalık) nın tedavilerinin geliştirilmesinin bir parçası olarak hemoglobin miktarı, faz III çalışmalarında belirteç olarak kullanılır.¹⁷

Genetik, proteomik, metabolomik vb. belirteçler de bu çerçevede değerlendirilir.

A.19 - Yenilikçi tedavi ürünleri hangi ilaçları kapsar?

Yenilikçi tedavi ilaçları, genler (gen tedavisi), hücreler (hücre tedavisi) veya dokulara (doku mühendisliği) dayalı olarak insan kullanımı için hazırlanan yeni farmasötik ürünlerdir. Ciddi fırsatlar sunan bu ilaçlar, Alzheimer hastalığı, kanser, müsküler distrofi veya ciddi yanıklar gibi, bir dizi hastalık ve yaralanma için yeni tedavilerin önünü açabilecek ürünlerdir.(Bkz. Soru J.3)

A.20 - Çoklu hedefli klinik deneme ne demektir?

Klinik çalışmalarda, bir denemenin birden fazla amacı olduğu durumlarda bu isim kullanılır: Bir tedavinin farklı dozlarını değerlendirmek, bir hastalığın farklı yönlerini ölçmek için, birkaç farklı son nokta kullanmak veya farklı hastalarda birden fazla alt grup çalışması.....gibi. Çoklu hedefli yaklaşım, istatistiksel analizleri etkileyebilir ve bu nedenle, çözümlenmezse, denemenin sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilir.¹⁷

Çoklu hedef yaklaşımı, Tip I hata oranını artırabilir. Tip I hata oranını kontrol etmek için bir dizi istatistiksel yöntem kullanılabilir: Bir klinik denemede bu amaçla kullanılacak yöntemler, protokolde veya istatistiksel analiz planında ayrıntılandırılmalıdır.¹⁷ (Bkz. Soru i.10)

A.21 - Kavram kanıtı (Proof of Concept) denemesi ne anlama gelir?

Kavram kanıtı denemesi, bir ilacın klinik geliştirilmesinin erken aşamalarında gerçekleştirilen bir deneme türüdür. Faz II denemeleri genellikle, ilacın beklenen hedef ile etkileşime girdiğini ve söz konusu hastalığı etkilediğini ortaya çıkarmayı amaçlayan kavram kanıtı denemesi ile başlar.¹⁷

A.22 - İnsani amaçlı ilaca erken erişim nedir?

İnsanlarda kullanılmak üzere bir düzenleyici otorite (yetkili) tarafından nihai onaydan önce ruhsatsız bir ilacın klinik deneme dışı hastaya kullandırılması yöntemi. Bu süreç, başka tedavi seçeneği olmayan kritik hastalara uygulanır. Çoğu zaman, bir ilacın veya tedavinin şefkatli kullanımı (compassionate use) için duruma göre onay alınmalıdır.¹⁷

Ülkemizde bu amaçla kullanılan ve yürürlükte olan bir kılavuz vardır.

A.23 - Klinik denemede Farmakovijilans niçin önemlidir?

Bir klinik çalışmada, hasta güvenliliğini sağlamak bir önceliktir. Klinik denemelerde farmakovijilans, araştırma boyunca veya tamamlanmasından sonra bile yerine getirilmesi gereken bir faaliyettir.

Klinik deneme protokolü yazılırken, destekleyici katılımcı güvenliliği açısından hangi olumsuz etkilerin kritik olduğunu ve araştırmacının destekleyiciye (örneğin anormal bir biyolojik sonuç) rapor etmesi gerektiğini belirler. Buna ek olarak, girişimsel çalışmalar için, yönetmelik, tüm Ciddi Advers Olayları (CAO) rapor etmeyi gerektirir.

Ayrıca destekleyici, protokolde gelişmesi olası (araştırmacı broşüründen veya kontrol grubu için KÜB'den yararlanarak) olumsuz etkileri bildirir. Araştırmacı, her katılımcı vizitinde araştırma ilacının oluşturduğu olumsuzlukları (bağlantılı olsun veya olmasın) sorgular. Bağlantılı bulunan CAO'lar derhal destekleyiciye ve onun kanalı ile de Etik Kurul'a ve yetkili makama bildirilir. Bu arada araştırmacı bu olumsuzlukların tedavisini üstlenir ve sonlanıncaya kadar izler. Ara raporlar ile sonuçları destekleyiciye bildirir.

Bu faaliyetin gerektiği şekilde yerine getirilmesi, ilaç geliştirilmesinin devamı veya durdurulması ve katılımcı güvenliliğinin sağlanması açısından son derece önemlidir.

A.24 - Hileli (manipülatif) klinik denemeler olabilir mi?

İstenilen sonuçlara ulaşmak için ilaç firmaları farklı yöntemler kullanabilmektedir. Örneğin:

- İlacı, daha az etkili olduğu bilinen tedavi ile karşılaştırma,
- Araştırma ilacını, kontrol ilacının çok azaltılmış bir dozu ile karşılaştırma,
- Araştırma ilacını, kontrol ilacının çok yüksek bir dozu ile karşılaştırma,
- Kontrol ilacının farklılıklarını vurgulamak için küçük klinik denemeler yapma,
- Denemenin tüm sonuçlarını kullanmama ve sadece olumlu sonuçlar verenleri yayınlama,
- Çok merkezli denemeler yapma ve sadece uygun olan merkezlerin sonuçlarını yayınlama,
- Alt gruplar ile analizler yapma ve sadece uygun olanları yayınlama,
- Örneğin mutlak riski vurgulamak yerine göreceli risklere odaklanarak, etkilemek için en uygun olan sonuçları sunma.²²

A.25 - Klinik denemede yararsızlık (futility) ne anlama gelir?

Yararsızlık, klinik bir araştırmanın amaçlarını yerine getirememesidir.

Klinik denemede yeterince hasta alamama gibi sorunlar, deneme sonuçlarının uygun istatistiksel analiz için değerlendirilmesini engelleyebilir. Deneme sırasında bu tür sorunlar belirlenirse, denemenin erken durdurulması önerilir. Bu durumda "yararsızlığı değerlendirme" adı verilen ve bir ara analiz türü olan bir hesaplama tipine başvurulur.

Bunun sonucu, istatistiksel olarak güvenilir bir sonuç veremeyeceği öngörülen bir denemenin erken sona erdirilmesi, gönüllüleri gereksiz yere deneme koşulları ve tedavisi ile karşı karşıya bırakılmaması yönünden, etik olarak da doğrudur.¹⁷

A.26 - Klinik denemede etkililik (efficacy) ile etkinlik (effectiveness) ne anlama gelir?

Etkililik (efficacy), araştırılan ilacın bir hastalıkta göstermesi istenen, uygun ve kontrollü araştırmalarda somut deliller ile kanıtlanmış etki ölçütüdür. Bir başka deyişle beklenen, arzu edilen farmakodinamik özellikleri gösterme gücüdür. Genellikle Faz 2 ve daha az Faz 3 (pivot) çalışmalardan elde edilen bir ölçüttür.²³

Klinik ilaç denemelerinde Faz 2 denemeler etkililiğin asıl değerlendirildiği basa-

maklardır. Bu denemelerde ilaçların etkililiği sınırlı sayıda hasta dâhil edilmesi ve görece kısa süreli çalışma süresi gibi nedenler ile temsilci (surrogate) belirteçler/sonlanımlar aracılığı ile değerlendirilmektedir. Sınırlı sayıda hastanın kısıtlı süreleri ile izlendiği bu çalışmalar güvenlilik açısından sınırlı miktarda bilgi edinilmesini sağlar.

Etkinlik (effectiveness), ise araştırılan ilacın etkililiğini ne derece güvenli gösterdiğini de hesaba katan bir ifadedir. İlacın, etkililiğini, gerçek yaşamda ne derecede ve ne kadar güvenli bir şekilde gösterdiği olarak tanımlanır. Etkinlik genellikle büyük ölçekli Faz 3 ve Faz 4 denemeler ile pazarlama sonrası farmakovijilans çalışmalarından elde edilen bir ölçüttür. Bu iki ifade, birbirinin zıttı olarak algılanmamalı, ancak birbirinin devamlılığı olarak algılanmalıdır.²³

Etkililik (efficacy) terimi, ister ilaç ister tıbbi cihaz olsun deneysel tedavinin amaçlanan biyolojik etkiyi ne derece yerine getirebildiğinin yüksek iç geçerliliği(Bkz. Soru A.1) olan klinik deneme koşullarında gösterilmesi iken etkinlik (effectiveness) ifadesi, amaçlanan etkilerin gerçek yaşam koşullarında ne derecede güvenli şekilde yerine getirildiğini ifade eder.

Bir başka yaklaşımla efficacy, sıkı kurallara bağlı koşullarda yapılan klinik araştırmalarda bir ilaç adayından özellikle erken Faz dönemlerinde beklenen olumlu etkiye işaret ederken, effectiveness rutin hizmette veya gerçek yani kural­sız koşullarda uygulanan ilaçtan beklenen olumlu etkiyi tanımlamak için kullanılır.

Nitekim özellikle nadir yan etkiler başta olmak üzere asıl güvenlik değerlendirmesi ise daha fazla sayıda gönüllünün dahil edildiği, izlem süresinin daha uzun olduğu ve sonlanım noktası olarak genellikle klinik sonlanımların kullanıldığı Faz 3 ve Faz 4 denemelerden elde edilmektedir. Dolayısı ile Faz 3 ve 4 klinik denemeler etkinlik (effectiveness) değerlendirmesi için uygundur. Bununla birlikte en ideal etkinlik değerlendirmeleri, geniş dahil etme kriterlerinin kullanıldığı, dışlama kriterlerinin minimize edildiği pragmatik (Bkz. Soru H.8) klinik denemelerden elde edilebilir.

Örnek vermek gerekir ise, ağız yolu ile kullanılan bir antikoagölan olan warfarin oldukça etkili bir ilaçtır. İdeal, sıkı kontrol edilen şartlarda arzu edilen farmakodinamik etkilerini kolaylıkla sağlar. Bununla birlikte terapötik penceresinin dar olması, doz-yanıt eğrisinin doğrusal olmaması, diğer ilaç ve gıdalarla yüksek etkileşim potansiyeli gibi nedenler ile gerçek yaşam koşullarında hastalara sıklıkla zorluklar çıkartır. Bu nedenle warfarin'in etkililiği daima güvenlilik kaygıları ile birlikte­dir. İlaç advers reaksiyonlarına (kanama) bağlı acil servis başvurularının en önde gelen nedenlerindedir. Bu bağlamda warfarin etkili bir ilaç iken, bunun etkin bir ilaç olduğunu söylemek güçtür.

Sonuç olarak, etkililik, sıkı kurallara bağlı koşullarda yapılan klinik araştırmalarda bir ilaç adayından beklenen olumlu etkiye işaret ederken, etkinlik (effectiveness)

ise rutin hizmette veya gerçek yani kuralsız koşullarda uygulanan (buna bazı yazarlar tarafından pivot yani faz 3 ya da faz 4 denemeleri de dahil edilmektedir.) ilaçtan beklenen olumlu etkiyi tanımlamak için kullanılır.

A.27 - Pilot ve Pivotal klinik deneme ne anlama gelir?

İngilizce kökeni itibari ile “dayanak” anlamına gelen pivot kelimesi, klinik deneme sözlüğünde, “ruhsata” ya da düzenleyici “otorite” onayına dayanak oluşturan büyük çalışma anlamına gelmektedir. Bununla birlikte daha geniş bakış açısı ile bir hipotezin, görece büyük sayıda popülasyonda, uzun süreli izlem süresi ile test edildiği, klinik sonuçlarının kullanıldığı denemeleri ifade etmektedir. Faz 3 klinik denemeler, bu tanım kapsamında pivot çalışmalar olarak adlandırılabilir. Diğer bir deyişle bir ilacın gelişimi için yapılan üst düzeyde Faz 3 klinik denemelerdir. Bu denemelerin varlığı ilacın ruhsat dosyası için önemlidir. Aksi halde otorite dosyayı reddedebilir.

Pilot denemeler ise pivot denemeler açısından fizibilite değerlendirmesinin yapıldığı çalışmalardır. Görece küçük sayıda hastanın dâhil edildiği, kısa izlem süreli olmaları temel özellikleridir. Klinik deneme sürecinde, kronolojik olarak Faz 1 klinik denemelerden sonraki süreçleri, yani genellikle Faz 2 klinik deneme aşamasını temsil ederler. Bu araştırmalar endüstri destekli olabildiği gibi akademik amaçlı, araştırmacı tarafından başlatılan klinik çalışmalar (IIT) olabilir. Pilot çalışmalar fizibilite yanı sıra, ilaç ya da cihazın beklenmedik tehlikelerinin önceden saptanmasını amaçlar. Pivot çalışmanın yöntem tasarımının test edilmesine yardımcı olur. Pilot çalışmalar denemeler sayesinde zaman, iş gücü ve maddi kayıpların önüne geçilmesi amaçlanır.

Pilot denemeler genellikle hipotez oluşturucu (hypothesis generating) çalışmalar olarak adlandırılırken pivot çalışmalar hipotez test edici (hypothesis testing) çalışmalar olarak da adlandırılmaktadır.

Bu denemelerin varlığı ilacın ruhsat dosyası için önemlidir. Aksi halde otorite dosyayı reddedebilir.

A.28 - Prospektif (ileriye dönük) klinik deneme ne demektir?

Belirli bir tarihten başlayarak araştırmaya seçilen sağlıklı veya hasta gönüllülerden oluşan bir topluluğun belli bir protokole göre gelişimini izleyerek başlanan biyomedikal bir araştırmayı niteleyen bir terimdir. Bu nedenle ileriye dönük bir deneme, araştırma protokolünde belirlenmiş bir süre içinde gerçekleştirilir. Bu tür bir araştırma, oluşum tarihine göre sonradan analiz edilecek dosya veya belgelerde toplanan geçmiş olaylar ile ilgili olan gözlemin ifade edildiği geriye dö-

nük (retrospektif) bir çalışmanın, zıddıdır.²⁶

A.29 - Klinik denemede PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint= Prospektif Randomize Açık Kör Son Nokta) deyince ne anlaşılır?

Bu terim, uzun zaman öncesinden bilinmesine karşın terminolojisi L. Hansson ve arkadaşları tarafından (Blood Pressure, 1992, 1: 113-119) icat edilmiş ve (PROBE) olarak adlandırılan, bir klinik deneme metodolojisidir. Aslında karşılaştırmalı açık etiketli bir klinik araştırmanın gerçekleştirilmesinden ibarettir. Ancak primer son noktaya karşılık gelen ana etkinlik kriterinin analizi, kör bir araştırmacı tarafından yapılır.

Gönüllüler (ve elbette araştırmacılar) hangi uygulama koluna atandıklarını bilmemektedirler. Burada tedavi kollarının açık etiketli olmasından kaynaklanacak olası yanlılığı (bias) engellemek amacı ile sonlanım ölçütü ya da ölçütleri olarak belirlenen sonlanımlar hastanın hangi tedavi koluna atandığını bilmeyen kör bir araştırmacı veya komite tarafından değerlendirilir ve analiz edilir. Bu tasarım körlüğün korunmasına yönelik karmaşık yöntemleri içermemesi, dâhil edilme ve randomizasyon süreçlerinin çift kör denemelere nazaran çok daha kısa sürede gerçekleştirilebilmesi gibi yararlar içermektedir. Özellikle araştırma ürünü ile karşılaştırılan standart tedavinin farklı farmasötik şekillerde olması ya da hâlihazırda farmakodinamik etkiler ya da advers ilaç reaksiyonları nedeni ile körlüğün korunmasının pek de olası olmadığı çalışmalar için tercih edilen bir yöntemdir. En temel zayıf noktası ise açık etiketli tasarımın kaçınılmaz dezavantajı olumsuzluğu, yanlılığa açık olmasıdır.²⁶

A.30 - Klinik denemede hedef kitle ne demektir?

Bu ifade:

- tedavi veya halk sağlığı girişimini hedef alan hasta topluluğunu,
- bir klinik araştırmanın sonuçlarının uygulanabileceği topluluğu

belirlemek için kullanılır.

Faz II ve III klinik denemeleri sonucuna göre, ilacın Ulusal Yetkili Makam tarafından ruhsatlanacak bir tedavi için veya halk sağlığı girişiminin hedef topluluğunu tanımlar.²⁶

A.31 - Klinik denemede deneysel plan ne demektir?

Araştırmanın birincil amacına ulaşmak için klinik bir denemede uygulanan bir araştırma stratejisini ifade eder. Örneğin, paralel bir grup denemesi tasarımı, denemedeki hastaların sıklıkla rastgele bir randomizasyon işlemi kullanarak farklı gruplara ayrıldığı bir deneysel plandır.

A.32 - Merkezi randomizasyon ne demektir?

Karşılaştırmalı bir denemede, araştırmacının sıradaki bir gönüllüye uygulanacak araştırma ilacını belirlemek üzere, denemeye dahil etmeden önce belirlenmiş tek bir merkez ile iletişime geçerek o gönüllüye uygulanacak araştırma ilacının belirlendiği sistemdir.(Bkz. Soru A.57)

A.33 - Merkezi olmayan randomizasyon ne demektir?

Karşılaştırmalı bir denemede, araştırmacının denemeye dahil edeceği sıradaki bir gönüllüye uygulanacak araştırma ilacını, denemeyi planlayanlar tarafından önceden o merkez için hazırlanmış bir listeye göre sıra ile uygulamasını sağlayan sistemdir.

A.34 - Klinik denemelerde körlük niçin önemlidir?

Karşılaştırmalı çalışmalarda olası farklı yanlılıklardan kaçınmak için, denemede bir deneğin belirli bir ilaca veya tedaviye maruz kalmasının gerçekliğinin veya doğasının gizli tutulması beklentisiyle körlük sürecinin kullanılması önerilir.

Değişik körlük yaklaşımları önerilir:

- Tek kör: bu yaklaşımda, genelde denemeye katılan gönüllüler, araştırmacının aksine, hangi araştırma ilacının kendilerine uygulandığını bilmezler. Ancak bazı özel durumlarda bunun aksi bir yaklaşım da uygulanabilir.
- Çift kör: bu yaklaşımda denemeye katılan gönüllüler ve araştırmacı hangi araştırma ilacının hangi bireye uygulandığını bilmezler.
- Üçlü kör: bu durumda ne denemeye katılan gönüllü, ne araştırmacı ve ne de deneme bulgularını analiz eden istatistikçi hangi gönüllünün hangi araştırma ilacını aldığını bilmez.
- Dördüncü bir körlük yaklaşımı da, PROBE (Bkz. Soru A.29) yöntemi olarak bilinir.
- Buna karşılık, açık bir denemede, adından da anlaşılacağı şekilde, gönüllüye uygulanan araştırma ilacını her üç taraf da bilmektedir.

A.35 - Klinik denemede “gönüllü çiftler” uygulaması hangi amaç ile yapılır?

Klinik bir denemeye dahil edilecek gönüllüleri belirli kriterlere (örneğin yaş, ağırlık, cinsiyet) veya çevresel faktörlere (örneğin tütün, beslenme) dayalı seçme yaklaşımı uygulayarak iki benzer gönüllü grubu oluşturma yöntemi.

Bu yaklaşımın amacı, iki topluluğun, klinik bir denemenin sonuçlarını değiştirebilecek bazı değişkenlerin dağılımını denetleyerek olabildiğince karşılaştırılabilir ve böylece klinik araştırmanın sonuçlarının yansız duruma getirilmesi isteğidir.²⁶

A.36 - Klinik deneme Veri Tabanı ne demektir?

Klinik denemede, araştırma sırasında toplanan, mantıksal olarak birbirine bağlanmış ve özel yazılımlar yoluyla erişilebilen veriler kümesidir. Araştırma bittiğinde toplanan veriler gözden geçirilerek varsa eksik olanlar, oluşturulan sorularla araştırmacılara sorularak veri tabanının bütün deneme verilerini içermesi sağlanır.

Sonrasında veri tabanının dışarı ile iletişimi kesilerek, bu nihai veriler üzerinde istatistiksel çalışmalar başlatılır.

A.37 - Klinik denemede değerlendirme kriterlerinin özellikleri nelerdir?

Biyomedikal araştırma, klinik denemenin değerlendirme kriterlerinin önceden tanımını gerektirir. Bunlar etkinlik veya dayanıklılık (tolerans) kriterleri olabilir. Temelde öncelikle ele alınan, birincil son nokta değerlendirme kriterleri aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

- Araştırma hipotezine ve çalışmanın temel amacına uygun olmalıdır,
- Karşılaştırmalı bir denemede, ilaç adayının farklı olduğu (üstün), farklı olmadığı (aşağı değil) veya eşdeğer olduğu (jenerik) araştırılırken bunlar aynı zamanda, klinik denemenin örneklem büyüklüğünü de hesaplamak için, kullanılır olmalıdır,
- Önemli metrolojik (ölçme bilimi) özelliklere sahip olmalıdır: güvenilirlik, tekrarlanabilirlik, duyarlılık, özgüllük, vb.,
- Araştırmadaki tüm araştırmacılar, araştırma destekleyicisi tarafından kabul edilen bir maliyetle tüm ölçümleri yapabilmelidir,
- Ruhsat verenler ve / veya uluslararası tıp topluluğu tarafından onaylanmış ve kabul edilmiş olmalıdır.

Temel olarak birincil son nokta için hesaplanan istatistiksel güç, denemenin içerebileceği sınırsız sayıda ikincil son noktaların da karşılaştırmalarının doğruluğunu değerlendirmek için kullanılabilir.

Çalışmanın sonuçları açıklanırken, her zaman birincil son nokta'nın öncelikli ele alınır.²⁶

A.38 - Klinik denemede değerlendirme için kullanılacak "yerine koyma belirteci" ne gibi özellikler taşımalıdır?

Öngörücü klinik bir belirtecin kullanımı zor veya imkansız olduğunda yerine ikame edilen, yerine kullanılan (vekil) bir değerlendirme ölçütüdür (örneğin: klinik denemeler yüksek kan basıncını düşürmenin serebrovasküler kazanın ortaya çıkma riskini azalttığını göstermiştir). Vekil bir belirtecin öngörücü özelliği, önceki klinik denemelerde gösterilmiş olmalıdır; böylelikle vekil belirteç, ilgili klinik bir belirtecin aynı anlamdaki davranışı gösterdiğini düşündürür.²⁶ (Bkz. Soru F.5)

A.39 - Rasgeleleştirilmiş karşılaştırmalı klinik denemelerde kullanılan "kod zarfları" nın gerekçesi nedir?

Klinik denemede, merkezi olmayan bir randomizasyon sürecinde, her araştırmacıya o merkez için belirlenen katılımcı sayısı kadar sıralı kapalı "kod zarfı" verilir. Bu sayılar, hastaların klinik denemeye dahil edilme sırasına karşılık gelir. Her zarf, bu sıraya göre rasgeleleştirilmiş katılımcının alacağı araştırma ürününün adını içerir. Böylece olası bir aksilik (örn. advers etki) durumunda izleyiciye haber verilerek bu zarf açılır ve katılımcının aldığı araştırma ürününe göre gereği yapılır. Her durumda kod kırıldığı için bu katılımcı deneme dışı bırakılır.

A.40 - Klinik denemenin "yapılabilirlik olasılığı" ne demektir?

Protokolü izleyerek, klinik bir araştırmanın başarı olasılığını ve özellikle araştırmacıların çalışmanın kısıtlamalarına (örn. denemeye alınacak gönüllü sayısı, gönüllülerin denemeye alım süresi vb.) uyuma kabiliyetini tanımlar.

A.41 - Klinik denemenin gerekçelendirilmesi (justification) ne demektir?

Biyomedikal araştırmanın gerekçesi, herhangi bir araştırma protokolünün başında yer almalıdır. Araştırma konusuyla ilgili literatürün kapsamlı bir incelemesini içerir ve bu yeni araştırmanın neden yapılması gerektiğini açıklar. Gerekçe, bu yeni araştırmanın olası yararlarını öngörerek araştırma hedeflerinin tanımlanmasına olanak sağlar.

A.42 - Klinik denemede arınma (wash-out) dönemi ne ifade eder?

Klinik bir deneme sırasında, etkin bir tedavinin yapılmadığı bir dönemi ifade eder. Bu süre zarfında, sağlıklı veya hasta gönüllüler tedavi görmez veya plasebo alır. Bu dönem önceki tedavilerin ortadan kaldırılmasını beklemek için denemeye dahil edilmeden önceki başlangıç dönemi olabilir veya iki aşamalı aktif tedaviler boyunca bir çapraz çalışma için öngörülen bir süre olabilir. Amaç bir önceki dönemde kullanılmış olan ilacın sonraki dönem başlamadan önce gönüllünün vücudunun bu ilaçtan tamamen arındırılmasıdır.

A.43 - Klinik denemede referans ilaç (karşılaştırma ilacı) ne anlama gelir?

Klinik denemelerde sıklıkla kullanılan bu terim, etkililiği ve hasta toleransı, verilmiş ruhsatı ile zaten bilinen ve onaylanan ve yeni denemenin konusu olan ilaç adayı için karşılaştırma görevi görecektir olan ilacı belirtir.

A.44 - Klinik denemede tabakalandırma (stratification) ne anlama gelir?

Tabakalandırma, bir topluluk örneğini verilen kriterlerin dağılımına göre birkaç alt gruba ayırmaktır.

Klinik çalışmalarda, tabakalandırma hastaların ayrılması veya uygulanan tedavinin dışındaki başka kriterlere dayanan sonuçların analizidir. Tabakalandırma iki farklı anlama sahiptir. İlk anlamıyla alt gruplardaki hastaların doğal dağılımını tanımlar. Örneğin, hastalar yaş, hastalık şiddeti veya biyolojik belirteçlere göre tabakalanabilirler.¹⁷

İkinci anlamda, tabakalaşma, bir denemenin farklı gruplarındaki kişilerin rastgele atanmasını kontrol eder. Tabakalandırılmış randomizasyon, her bir grubun, bir girişime yanıtı etkilemesi beklenen bir özelliğe sahip aynı sayıda katılımcının atanmasını sağlamak için kullanılır. Diğer bir deyişle bu işlem, karşılaştırmalı klinik bir çalışmada hastaların randomizasyonu sırasında ilgili kriterlerin klinik araştırmanın farklı gruplarında eşit dağılımını sağlaması açısından önemlidir.¹⁷

A.45 - Küme randomizasyonlu klinik deneme (cluster randomisation trial) ne demektir?

Gönüllülerin bireysel olmak yerine grup olarak (küme) randomize olduğu klinik denemeye verilen isimdir. Bu randomizasyon kümeleri, hastaneler (o hastaneye başvuran bireyler), doktorlar (o doktora muayene olan hastalar), aileler, köyler, işletmeler..... vb. olabileceği gibi, bir kümeyi oluşturan bireylerin birbirinden ba-

ğimsiz olarak kabul edilmediği pek çok farklı “sosyal veya ekonomik” topluluklar da olabilir.³¹

A.46 - Klinik deneme ile bilimsel araştırma ayrımı ne açıdan önemlidir?

Klinik deneme de aslında bir bilimsel araştırma olmakla beraber, bu ifade insan özneler üzerinde yapılan girişimsel araştırmaları kapsar. Bilimsel araştırma ise gerek in-vitro, gerekse hayvanlar üzerinde ve hatta insanlar üzerinde yapılan girişimsel olmayan bütün araştırmalar için geçerlidir. Bu ayrım etik açıdan, özellikle de araştırmacılar açısından önemlidir. Bilindiği üzere klinik denemeler Helsinki Bildirgesi'ne göre, sadece hekimler (tıp veya dış) tarafından gerçekleştirilebilir. (Bkz. Soru A.61)

A.47 - Erken dönem klinik denemelerde yeğlenen “Fibonacci Yöntemi” yaklaşımı nedir?

Özellikle Faz I denemelerde kullanılan bu geleneksel yöntemde üç gönüllünün yer aldığı kohortlarda, peş peşe uygulamalar yapılır.

Uygulamada, birinci kohort, deneme tedavisinin düşük bir dozunu alır ve bu gönüllülerden gelen veriler, başka bir gönüllü grubunun daha yüksek bir tedavi dozu almasından önce analiz edilir. Bu üç gönüllü grubunda Doz Sınırlayıcı Toksikite (DST) olmadığında, doz arttırma uygulamaları devam eder. DST en az 1 gönüllüde meydana geldiğinde, aynı tedavi dozunda 3 gönüllüden oluşan yeni bir kohort ele alınır. Doz arttırma devam ederken son olarak, gönüllülerin en az 2 tanesinde bir DST gözlemlenir ise, doz artışı durdurulur. Seçilen optimal doz genellikle doz arttırmanın durdurulmasına neden olan dozdan daha düşük dozdur.

Bu uygulamada gönüllü güvenliliği dikkate alınıyor gibi gözükse de, bazı etik sorunları gündeme getirir. Örneğin ilk hasta kohortları, etkili olamayacak kadar düşük bir tedavi dozu alacaklardır. Ek olarak, son gönüllüler, potansiyel olarak toksisite riski oluşturacak ve dolayısıyla gönüllü için bir güvenlik sorunu ortaya çıkaracak olan daha yüksek bir doz alacaktır.

Öte yandan, bu yaklaşım ile, gönüllü verilerinin analiz edildiği dönemlerde, potansiyel gönüllüler denemeye dahil edilemeyeceği için, her ne kadar Faz I denemeleri etkililiği değerlendirmeyi amaçlamasa da, belki de kendilerine sunulabilecek son çözüm olacak bu uygulamadan mahrum kalacaklardır.

Son olarak, bu uygulama DST'yi belirlemiş gibi gözükse de bu doz çok az sayıda gönüllü ile belirlendiğinden sonraki dönemlerde uygulanacak doz ile ilgili hala yüksek bir hata olasılığı taşır.

Bu nedenle bugün için, hızlandırılmış doz arttırma (accelarated titration design, ATD) veya bayesiyen bir yaklaşım olan, sürekli yeniden değerlendirme (continual reassessment method, CRM) gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

A.48 - Biyobelirteç tanımı ve tipleri nasıl ifade edilir?

National Institute of Health'in tanımına göre, bir biyobelirteç, normal veya patolojik biyolojik süreçlerin veya tedavi edici bir girişimin farmakolojik yanıtlarının bir göstergesi olarak nesnel olarak ölçülen ve değerlendirilen bir parametredir.

Moleküler (DNA, RNA ve / veya proteinler), biyolojik sıvılarda (serum, plazma, kan, idrar) hücresel veya dokularda (biyopsiler) histolojik veya radyolojide (tarayıcı, MRI ...) morfolojik veya işlevsel ölçümleri içerebilir.

Değişik biyobelirteç tipleri vardır:

Tanılayıcı: Bir kişinin kansere yakalanma olasılığını öngörür. Güçlendirilmiş tanı yöntemlerinin hatta önleyici tedavilerin yürürlüğe konmasına olanak sağlar.

Prognoz ile ilgili: Hastalığın gidişini ve gelişimini yani kanserin doğal evrimini iyi veya kötü olarak tahmin etmek anlamına gelir. Bu değerlendirme, herhangi bir tedavi edici uygulamadan bağımsızdır, aynı zamanda, tedavi edilmeyen veya heterojen tedavileri olan hastalarda da yapılabilir.

Hastalığın ilerlemesi veya nüks riskinin belirlenmesi, cerrahi girişimde bulunma veya adjuvan sistemik tedaviyi uygulama kararında rol oynar.

Öngörücü: Tedavi edici bir uygulamaya olası yanıtı öngörmek üzere kullanılırlar. Hangi hastaların tedaviden daha fazla faydalanabileceğini ve fakat aynı zamanda yan etki geliştirme riski taşıyan hastaları da belirler.

Onkolojide hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde, öngörücü biyobelirteçler en çok aranarlardır ve genellikle genomik sapmalar söz konusudur.

Farmakodinamik: Belirli bir hastada tedavinin etkililiğini ölçerek en uygun dozu bulmaya yardımcı olur. Ayrıca dozu modüle etmenin tedavideki etkinliğini ölçer. Farmakodinamik biyobelirteçler aynı zamanda hedefi doğrulama sürecinde de yardımcı olur.³⁰ (Bkz. Soru F.5)

A.49 - Biyomedikal araştırma nedir?

Biyomedikal araştırma, mevzuat ile tanımlanan kurallara uygun olarak "biyolojik veya tıbbi bilginin geliştirilmesi için laboratuvar ortamında, doku ve hücre kültürlerinde, deney hayvanlarında ve insan üzerinde uygulanan, tasarlanmış, herhangi bir araştırma" olarak tanımlanabilir.

A.50 - Klinik deneme başvurusunun etik ve bilimsel değerlendirilmesi yanında değerlendirilmesi istenen sosyal değer kavramı ne ifade eder?

Etik ilkeler, araştırmaya katılanların onurlarını, haklarını, güvenliliklerini, esenliklerini korumaya yönelik düşüncelerdir.

Etik Kurul herhangi bir biyomedikal araştırma projesinin etik ilkelere göre yürütülmesi konusunda bağımsız görüş bildirir. Ayrıca projenin bilimsel niteliğini ve ulusal yasal düzenlemelere uygunluğunu da gözden geçirir, uygunsa onay verir.⁴

Sosyal Değer incelemesinde ise, araştırmadan elde edilen bilginin, sağlıkta yeni, genellenebilir bilgi veya gelişmelere yol açma potansiyeline sahip olup olmadığına bakılır. Ayrıca yapılan araştırmanın, bilimin ve toplumun ilerlemesine ve gelişmesine katkı getirmek gibi yararları da, bu çerçevede değerlendirilmelidir. Proje, kime fayda sağlayacaklarını ve hangi şekilde verileceğini önceden belirtmelidir.⁵

Özet olarak araştırmadan elde edilen bilgiler, geliştirilebilir yeni bilgi ya da sağlığın geliştirilmesine yol açma potansiyeline sahip olmalıdır. Proje, hangi kazanımların elde edileceğini ve bunun ne şekilde yararlı olacağını önceden belirlemelidir.

A.51 - Bazı üniversitelerde var olan hastane etik kurulu ile araştırma etik kurulu arasındaki fark nedir?

Araştırma Etik Kurulu (EK), bir hastanın standart bakımı sırasında ortaya çıkabilecek etik veya ahlaki soruları gözden geçiren herhangi bir hastane etik kurulu (HEK) ile karıştırılmamalıdır. EK, klinik araştırma protokollerini gözden geçirirken, HEK hasta savunucusu olarak davranmakta, klinik süreçlerin ve hastanedeki yönetimin etik ilkeleri ile ilgilenmektedir.⁷

A.52 - Etik Kurul misyonu nasıl açıklanabilir?

Bu misyon, hastalara verilen bilgilerin adil ve eksiksiz olduğunu, risk / yarar oranının kabul edilebilir olduğunu, protokollerin metodolojik ve bilimsel olarak küresel normlara uygun olduğunu ve araştırmacıların bu araştırmayı, gerektiği şekilde yürütmek için yeterli bilgi ve deneyime sahip olduklarını doğrulamak, şeklinde açıklanabilir. Bu etik ve bilimsel uzmanlık anlayışı, Helsinki Bildirgesi'nden başlayarak basit ve sağduyulu, tüm uluslararası metinler ve önerilerde yer almaktadır.¹⁴

A.53 - Etkilenebilir (savunmasız) özneler etik açıdan ne anlam ifade eder? Bu gruplar üzerinde klinik araştırma yapılabilir mi?

Etkilenebilirlik konusu, olası katılımcıların olur vermesinde mental kapasitelerinin veya konumlarının değerlendirilmesi ile ele alınır. Birçok farklı türde etkilenebilirlik söz konusudur. Etik Kurulu ilgilendiren, zorlama ya da gereksiz etkilere karşı etkilenebilir öznelerin savunmasızlığıdır.

İKU'nun ilgili tanımını (Bkz. İKU 2.22) aşağıdaki gibidir:

“2.22. Etkilenebilir Özneler: Klinik araştırmaya gönüllü olma isteği kabul edilsin veya edilmesin, katılımının sağlayacağı yarar beklentisi veya katılmayı reddettiği takdirde hiyerarşik yapı içinde bulunan kişiler tarafından misilleme göreceği beklentisi nedeniyle özgür karar verme iradesi etkilenebilecek kişilerdir. Tıp, eczacılık, diş hekimliği ve hemşirelik öğrencileri; araştırma yapılan yere bağlı çalışan hastane veya laboratuvar personeli; ilaç sektöründe çalışanlar; silahlı kuvvetler mensupları, er ve erbaşlar ile tutuklular gibi belirli bir hiyerarşik yapı içerisinde bulunan kişiler bunlara örnektir. Ayrıca, tedavi edilemeyen bir hastalığı olan hastalar, bakım evlerinde yaşayanlar, işsiz veya yoksul kişiler, acil tıbbi müdahale gereken kişiler, çocuklar, onay verme ehliyeti bulunmayanlar ve bunun gibi kişiler de bu hassas gruba dâhildir.”

Etik Kurul, özellikle bu tür korumaya en çok gereksinim duyan savunmasız katılımcılar için, katılımcıların haklarının, güvenliğinin ve esenliğinin korunmasını temin ederek, klinik çalışmaların denetlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Bu gruplar üzerinde araştırma yapılacaksa Helsinki Bildirgesi 2013 versiyonu Madde 19 ve 20 dikkate alınmalıdır.

“19. Kimi gruplar ve kişiler özellikle savunmasız durumdadır ve bu grup ve kişilerin araştırmacılarca istismar edilme ya da ek zarar görme olasılıkları daha fazla olabilir. Savunmasız durumda bulunan tüm grup ve bireylere özel koruma sağlanmalıdır.

20. Savunmasız durumdaki bir grupla yapılacak tıbbi araştırma, ancak, araştırmacının bu grubun sağlık gereksinimlerine ya da önceliklerine karşılık geleceği ve araştırmacının bu konumda olmayan başka bir grupla yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda haklı çıkarılabilir. Ek olarak, söz konusu grup araştırmadan elde edilen bilgilerden, uygulamalardan ya da girişimlerden yararlanabilmelidir.”

A.54 - Klinik denemede plasebo kullanımı etik midir?

Helsinki Bildirgesi 2013 versiyonu Madde 33 bu soruna çözüm üretmiştir:

“yeni yöntem veya deneme ürünü bilinen kanıtlanmış yöntem veya deneme ürü-

nü ile karşılaştırılmalıdır; bununla beraber kanıtlanmış tedavi / yöntem olsa bile metodolojik ve teknik nedenler, ciddi ya da geri dönüşü olmayan bir zarar vermek koşulu ile plasebo kullanmayı / tedavisiz bırakmayı gerektirebilir” diyerek bu durumu etik kılmıştır.

Önceki versiyonda yer alan Madde 29 “etkin ve referans sayılabilecek bir tedavi varsa plasebo karşılaştırması etik olmaz” der.

Ancak soru, mevcut referans etkin tedavinin plasebo’ dan ne kadar iyi olduğunun belirlenmesidir.

Karşılaştırılan ürün plasebo etkisizliğinden çok az farkla etki gösteriyorsa bunun referans olarak kullanılması ne kadar etik olur. Özellikle FDA bazı kullanım alanlarında plasebo kontrolü yapılmadan elde edilecek sonuçlar ile etkisiz ilaçların piyasaya çıkabileceğini iddia etmiştir.

Bu nedenle bazı durumlarda kullanılan plasebo ile araştırma ilacını alan grupta gözlenen yararın, diğer başka etkenlerden çok araştırma ilacını oluşturan etkin maddeye ait olduğu gösterilebilir.

Bu açıdan plasebo” geriye dönüşü olmayan bir zarar vermemek koşulu “ gözetilerek onkoloji alanı gibi ciddi hastalık durumlarında da “add-on” (Bkz. Soru A.10) veya “çapraz deneme” yöntemleri ile uygulanabilir.

Plasebo’nun tanımına gelince Latince “hoşuna gidecek” anlamında türetilmiş bir sözcüktür.

Bireye veya hastaya “etkili” olarak sunulan, ancak farmakolojik olarak etkili maddeden yoksun, fakat her yönüyle etkili madde içeren bir ilaca benzeyen farmasötik şekil olarak tanımlanır. Bunun araştırılan ilaç yerine ikame edilmesindeki amaç uygulamanın psikolojik sonuçlarını ortaya çıkarmak veya denetlemektir.

Plasebo uygulaması, kökeni öznel olan ve hastanın bir ilacın potansiyel etkilerine olan güvenine karşılık gelen, “plasebo etkisi” adı verilen ölçülebilir bir etkinin ortaya çıkmasına yol açar. Plasebo etkisi ayrıca, sağlıkçıların (doktor, hemşire, eczacı vb.) yaklaşımından kaynaklanan etkileri de içerir.

Plasebo etkisi altında bir hastada, semptomların şiddeti azaldığında “plasebo yanıtı” olduğu söylenir. Plasebo’nun istenmeyen bir olayı tetiklediği durumlarda ise, bir “nocebo etkisi”sinden söz edilir.

A.55 - Klinik Deneme (Clinical Trial) nasıl tanımlanır?

Katılımcı gönüllülerin klinik araştırma sırasında, aynı anda ve raslantısal olarak farklı girişim modellerine dağıtıldığı ve fakat aynı anda gözlemlendiği etik açıdan ve bilimsel olarak kabul edilmiş deneme şekli.

Oluşturulan gruplarda uygulanan girişim dışında kalan bütün prospektif özellikleri belirlemek konusunda raslantısal dağılım en uygun yöntemdir.

Klinik deneme, bir hipotezi sınamanın en kesin ve doğru epidemiolojik yöntemidir.

İlaçlarla yapılan her türlü araştırmaya da bu isim verilir.

İlaçlarla yapılan klinik denemelerden amaç:

A/Geliştirilen tıbbi ürünün :

- İnsanlardaki farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini ortaya çıkarmak
- Belli bir endikasyon için öngörülen sağaltımsal, profilaktik veya tanısal etkililiğini ortaya çıkarmak
- Olumsuz etkilerinin profilini belirlemek ve güvenliliğini ortaya koymak

B/Ruhsatlı bir ilacın:

- İzin verilmiş endikasyonları, yaş aralığı veya dozundan farklı bir şekilde kullanılmak istendiğinde bulguları ortaya koymak

Yeni tıbbi cihaz, cerrahi girişim ve davranışsal girişim araştırmaları da klinik denemeler adı altında toplanır.

Buna karşın gözlemsel araştırmalar(observational studies) klinik deneme değildir.

Etik açıdan ilaç klinik denemesi aslında araştırmacılara toplumun verdiği bir ödevdir. Ancak bu ödevin yerine getirilmesinin de çok sıkı kurallara bağlı olduğu bilinmelidir. (Bkz. Soru A.61)

A.56 - İlaç geliştirilmesinde yapılması gerekli görülen klinik olmayan (non-clinical) ve klinik öncesi (pre-clinical) ifadeleri arasında fark var mıdır?

Evet. Klinik olmayan ifadesi, bütün klinik öncesi denemeleri içermenin ötesinde klinik denemeler sırasında araştırılan ürün ile ilgili klinik dışında devam eden araştırmaları da içerir. Örn. Geliştirilen ürünün yapılmış olan formülasyonunda değişiklik veya uygulama yolunu değiştirmek düşüncesi gelişebilir. Ayrıca geliştirilen ürünün "stabilite" çalışmalarına da klinik deneme sürerken bu dönemde devam edilir.

Klinik öncesi denemeler ise, yukarıda bildirilen araştırmaların yapılmadığı fakat sadece geliştirilen ürün ile ilgili klinik deneme öncesi yapılması kaçınılmaz olan farmakodinamik(birincil, ikincil etkiler ve güvenlik), farmakokinetik(emilim, dağılım, metabolizma ve itrah), toksikokinetik(olumsuz etkilerin ortaya çıktığı dozlar), toksikolojik(tek, çoklu doz, genotoksisite, karsinojenisite, üreme toksisitesi) ve insanda uygulanacak ilk dozun belirlenmesi için gerçekleştirilecek hayvan denemelerini içerir.⁶⁶

A.57 - Mendelian Randomizasyon ne demektir?

Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarda hastalık (ya da sonlanım) ile olasılıkla değiştirilebilir risk etkeni arasındaki nedensellik ilişkisinin genetik varyantların kullanılması yolu ile değerlendirilmesidir. Burada önemli olan genetik varyantın yalnızca risk etkeni ile ilişkili olması, hastalık ya da hastalık riski üzerine etkili diğer faktörler (confounders) üzerine herhangi bir etkisinin olmamasıdır. Bu bağlamda Mendelian Randomizasyon uygulaması, gözlemsel çalışmalarda ölçülemeyen karıştırıcı etkenlerin (unmeasured confounders) bertaraf edilmesini sağlar.⁵⁹

Bir örnek ile açıklamak gerekir ise;

Alkol tüketimi ile kan basıncı arasındaki nedensellik ilişkisini değerlendiren genetik bir gözlemsel çalışma yapıldığını varsayalım. Araştırmacının, alkol tüketimi ile kan basıncının yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koyduğunu öngörelim. Bu durumda araştırmacının, alkol tüketimi yüksek olan bireylerin daha fazla tuzlu yiyecekler tüketmesi, sigara kullanımının daha yaygın olması, alkol yoksunluğu ya da alkol ilişkili sosyal yaşantı sorunlarının olumsuz etkileri gibi etkenlerin kan basıncı yüksekliği üzerindeki katkısını açıklaması da oldukça zor olacaktır.

Konuya ilişkin yapılan bir Mendelian Randomizasyon Çalışması ise sorunun üstesinden şu şekilde gelecektir. Alkol metabolizması üzerinde rol oynayan bir enzim olan alkol dehidrojenaz(ALDH2) enzimini kodlayan iki allel/genetik varyant

vardır; rs671 A ve rs671 G varyantları. A varyantını taşıyan bireylerde alkol geç metabolize edilir ve alkole bağlı advers olaylar daha yaygın ve erken ortaya çıkar. Normal varyantta yani G'de ise böyle bir sorun yoktur. Gerçekten de 4047 olguluk bir çalışmada A allelini taşıyan bireylerin günlük ortalama alkol tüketimi 1.1 gr, G allelini taşıyanların ise 23.7 gr olduğu görülmüştür.⁶⁰ Eğer A allelinin bir ya da daha fazla kopyasını taşıyan bireyler, G allelini taşıyan bireylere göre daha düşük kan basıncına sahip ise bu durum düşük alkol tüketiminin yüksek alkol tüketimi ile kıyaslandığında kan basıncını düşürdüğü anlamına gelecektir.

Bununla birlikte bir Mendelian Randomizasyon Çalışması'nın geçerli sayılabileceği için 2 temel koşul var olmalıdır;

- Genetik varyant risk etkeni ile ilişkili olmalıdır.
- Genetik varyant değişken ve sonlanım (hastalık) arasında "ilgilenilen risk etkeni dışında" bir etki olmamalıdır. (Örneğimizde A allelinin doğrudan kan basıncı üzerine etkisinin olmaması ya da tuz tüketimi üzerine belirleyici olmaması vb.gibi)

A.58 - "Hawthorne Etkisi" ne demektir? Klinik denemelerdeki önemi nedir?

Hawthorne Etkisi, dış bir gözlemci tarafından izlendiklerini bilen bireylerin, hal, hareket ve davranışlarında meydana gelen değişim şeklinde tanımlanır.

İsmi, Hawthorne'da (ABD) bulunan Western Electric Şirketi'nde aydınlanma düzeyi ile verimlilik ilişkisini araştıran deneylerden almıştır. Deneyler sırasında, önce, hem aydınlanmanın arttırıldığı alanda çalışan işçi grubunun, hem de aydınlanma düzeyinin sabit kaldığı alanda çalışan işçi grubunun verimliliğinin arttığı gözlemlenmiş, daha sonra aydınlanma düzeyinin azaltılmasına karşın hem aydınlanmanın azaltıldığı grupta hem de kontrol grubunda verimlilik gene artmıştır. Aydınlanma düzeyinin arttırılmasının ve azaltılmasının hem deney grubunda hem de kontrol grubunda verimliliği arttırmasının nedenini bulmak isteyen psikologlar, işçilerle görüşmüş ve işçilere durumun nedenini sormuşlar, işçiler de araştırmacılara, bilim insanlarının kendileriyle ilgilenmesinden memnuniyet duyduklarını anlatmışlardır. Araştırmacıların, görüşmeler sırasında keşfettikleri bu duruma, iş idaresi psikolojisinin önemli kavramlarından biri haline gelecek olan "Hawthorne Etkisi" adı verilmiştir.⁶¹

Hawthorne etkisi, klinik denemelerde, gönüllülerin ve araştırmacıların davranışları üzerinde belirgin şekilde gözlemlenmiştir. Bu etkiler sonucunda farklı yanlılık (bias) türleri ortaya çıkabilmektedir. Söz konusu etki neredeyse tüm klinik araştırma süreçlerinde değişken derecelerde gözlenebilir. Hawthorne Etkisi'nin

gözlemlenmediği yegane araştırmalar ise retrospektif doğadaki araştırmalar ve tamamen anonimleştirilmiş veri üzerinden yürütülen sosyal güvenlik veri tabanı kayıt çalışmaları olmuştur.

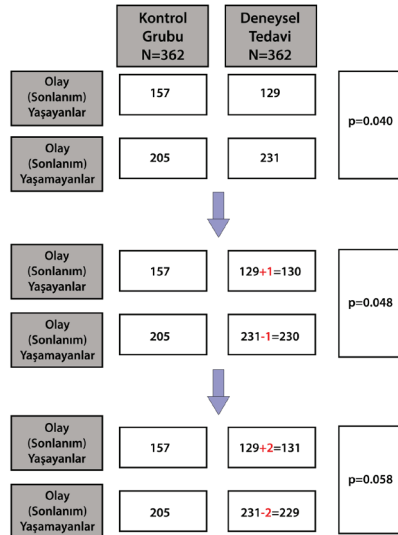
A.59 - Klinik Denemelerde plasebo (“Healing Faith”) ve nosebo (“Substraction Anxiety”) terimleri ne demektir? Önemleri nedir?

Gönüllülerin körlenmediği ya da körlemenin mümkün olmadığı açık etiketli çalışmalarda aktif tedavi/girişim uygulanan gönüllülerde söz konusu uygulamanın plasebo etkisine iyileşme inancı-healing faith ismi verilir. Tam tersi durum olan yoksunluk anksiyetesi-substraction anxiety ise plasebo grubuna atanan ya da herhangi bir tedavi yaklaşımı uygulanmayan kontrol grubu gönüllüsünde oluşan nosebo etkidir. Her iki etki nedeni ile özellikle yaşam kalitesi üzerine olan etkiler gibi sonlanım değişkenlerinin (soft outcomes) kullanıldığı çalışmalarda deneysel tedavinin plaseboya belirgin üstün olduğu aldatıcı bir şekilde ortaya çıkacaktır. Bu plasebo ve nosebo etkileri bertaraf etmenin 2 temel yolu mevcuttur;

- Körlüğün mutlak olarak (girişimsel çalışmalar için de (örn. Kalp pili takılması vb...) sham-taklit-uygulamalar yapılarak) sağlanması ve idame ettirilmesi,
- Sonlanım noktası olarak objektif klinik sonlanımlar (ölüm, kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü, inme vb.) kullanılmasıdır. (Ayrıca Bkz. Soru B.48)

A.60 - Klinik Deneme Sonuçlarının değerlendirilmesinde “kırılganlık indeksi” (fragility index) nedir?

Deneysel tedavinin plasebo ya da var olan standart tedaviye olan istatistiksel olarak üstün olduğunun gösterildiği bir klinik denemede, istatistiksel anlamlılığın kaybolması (genellikle $p > 0.05$) için deneysel tedavi grubunda eklenmesi gereken sonlanım (outcome) yaşayan olgu sayısıdır. Tanım, şekilde özetlenmektedir.⁶²

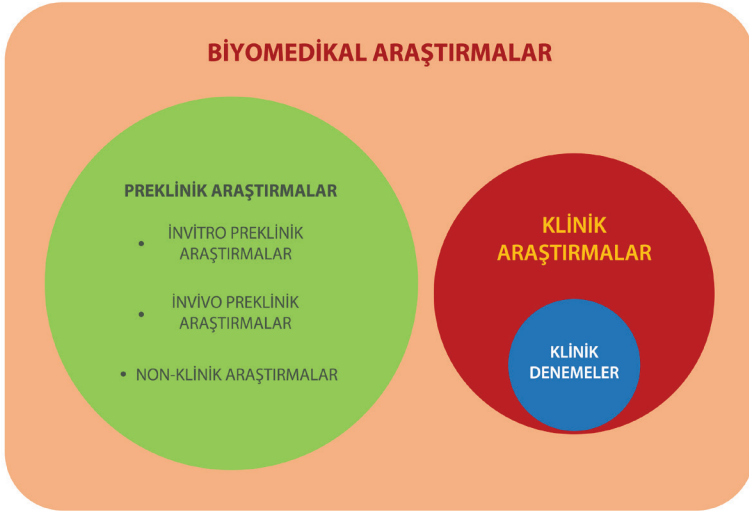


Şekil: TOURMALINE MM1 Çalışması için kırılganlık indeksi hesaplanması. Örnekte kırılganlık indeksinin yalnızca 2 olduğu dikkati çekmektedir.

A.61 - Biyomedikal Araştırma, Klinik Araştırma ve Klinik Deneme Kavramları arasındaki temel farklılık nedir?

Biyomedikal Araştırma terimi, prelinik ve klinik araştırma tanımlarını içeren kapsayıcı, geniş anlamli bir kavramdır. Bununla birlikte ilgili sorularda (Bkz. Soru A.49) da sözü edildiği üzere klinik araştırma tanımı, insanlar üzerinde gerçekleştirilen araştırma süreçlerini kapsamaktadır. Bu terim kapsamına, retrospektif çalışmalar, prospektif kohort çalışmalar, insidans ve prevalans çalışmaları gibi demografik çalışmalar, veri tabanı kayıt çalışmaları (registry), büyük veri (big data) kullanılarak yapılan çalışmalar ve diğer tüm gözlemsel çalışmalar dahil edilebilir.

Klinik araştırmaların küçük bir kısmını ise klinik denemeler oluşturur. Dolayısı ile klinik araştırma terimi, sıklıkla klinik deneme ifadesinin yerine kullanılsa da aslında çok daha kapsayıcı bir ifadedir. Ülkemizde klinik deneme teriminin kullanımından sıklıkla kaçınılmakta, bu ifade yerine klinik çalışma ya da klinik araştırma terimleri yeğlenilmektedir. Bu durumun temel gerekçesi, klinik deneme ifadesinin toplumda yaratabileceği olumsuz ön yargıdan kaçınmaktır. Klinik deneme ifadesinin, toplumda ve gönüllülerde “denek” ya da “kobay” (Bkz. Soru A.63) olarak kullanıldıkları yönünde yanlış bir izlenim oluşturduğu varsayılsa da ilaç ve tıbbi cihaz ile insanlarda yapılan klinik çalışmaların tam karşılığı “klinik denemeler” dir.⁶⁹(Bkz. Şekil⁶⁹) (Bkz. Soru A.46 - A.49 - A.55 - B.51)



Şekil: Biyomedikal Araştırmalar, prelinik ve klinik araştırmaları içermektedir. Klinik denemeler ise klinik araştırmalar içerisinde yer almakta olup bu başlığın küçük bir kısmını temsil etmektedirler.

A.62 Klinik deneme(Trial) ile klinik çalışma(Study) arasında bir fark var mıdır?

Deneme ve çalışma arasındaki fark oldukça belirsiz gibi gözükmele beraber bunları şu şekilde ayırt edebiliriz: bir deneme, bazı şeylerin seyrini değiştirecek ve insanlar için geçerli olacak bir girişim ile ilgilidir. Buna karşın çalışmanın bir girişim veya belirli bir etkene maruz kalmanın sonuçlarını incelemek veya örn. bir hastalığın evrimini gözlemlemek gibi başka hedefleri de olabilir. Deneme bir çalışmanın parçası olabilir, ancak tersi olamaz.⁷⁰

A.63 Klinik Denemelere Katılan Gönüllüler “Kobay” olarak tanımlanabilir mi?

Hayır. Bu tanımlama, haksız bir şekilde, spekülatif ve provokatif amaçlı kişilerin yaptığı, bir yakıştırmadır.

Her ne kadar önceleri “Bern Deklarasyonu” adı ile bilinen ve sonrasında adını “Public Eye” olarak değiştiren İsviçre Sivil Toplum Kuruluşunun batılı uluslararası İlaç Şirketleri’nin Rusya, Ukrayna, Arjantin ve Hindistan’da gerçekleştirdiği klinik denemeler ile ilgili yaptığı, çok ciddi ve sistematik bir anket sonucu olarak 2015 yılında “Ucuza Satın Alınan Kobay İnsanlar” adı ile yayınlanmış olan raporu¹ elimizin altında olsa da, bugün için dünyada yapılan klinik denemelerin genelini bu tanımlama içine sokmanın, adil bir yaklaşım olmayacağını kabul etmek zordur.

Kobay, diğer deney hayvanları gibi özellikle eskiden insan dışında yapılan ilk araştırmalarda kullanılmış bir canlıdır. Bu ve benzeri deney hayvanlarından elde edilen bilimsel veriler doğrudan insanlara uyarlanmadığından, bu bilgilerin belli bir kalitede ve yeterli olması sonrası insanlarda denenmesi, etik kuralların ve yasal gerekliliklerin bir zorunluluğudur.

Bugün katı etik kurallara, yasal ve bilimsel gerekçelere dayalı olarak yapılabilen insan klinik denemeleri, aslında bunların bilinmediği ve/veya uygulanmadığı tarih boyunca, çok önemli sorunlar yaratmıştır. Bu sorunlar, bilim insanlarını ve özellikle de etik ile ilgilenenleri, klinik denemelerdeki koşulları ve fırsatları sürekli değerlendirmeye yöneltmiştir.

Bilindiği kadarı ile bu konuda en eski bilgi, çiçek hastalığı aşısı ile ilgilenen İngiliz doktor Edward Jenner’in yaptıkları ile ilgilidir. Hasta bir ineğin süt sağım makinesi üzerinden aldığı irini kasıtlı olarak 8 yaşındaki bir çocuğa inokule etmesi onun hastalığa yakalanmasını engellemiştir. İlginç olan bir iddiaya göre de bu yöntemin çok önceleri Türkler tarafından kullanılmış olmasıdır.²

Sonrasında, buraya sadece en çok konuşulanları belirteceğimiz, inanılmaz sayıda etik dışı klinik deneme uygulaması gerçekleştirilmiştir. Örneğin Nazi Almanyası'nda yapılanlar, A.B.D de sifiliz için Tuskegee denemesi, İngiltere'de kimyasal denemelere örnek "Porton Down" hardal gazı denemeleri.....vb. gibi. İlginç olanı Nuremberg Kodu, hatta Helsinki Bildirgesi'nin yayınlanmasından sonra bile bunların devam ettiğinin görülmesidir.

Sonuçta denemelerin etik boyutuna zarar veren uzun bir olumsuzluklar listesi oluşturulabilse de, bunlar olumlular yanında yine de önemsiz kalmaktadır. Skandal olarak nitelendirebileceğimiz bu olumsuzluklara odaklanmak, etik kuralların mantıklı irdelenmesini engelleyeceğinden biz kendi konumuza dönelim.

İnsanlar üzerinde yapılan denemelerin zararsız olduğu şüphesiz iddia edilemez. Nitekim etik kurallar ve bunlara bağlı olarak geliştirilen standartlar ve düzenlemeler sürekli gözden geçirilerek bu zararlanmaların öngörülmesi ve dikkate alınmadan denemelere başlanmamasının gerekliliğini özellikle vurgulamaktadır. Diğer taraftan insanlar üzerinde yapılan bu bilimsel denemelerin, toplumun gereksinimlerini ne kadar önemseydiği ve bunlar sayesinde bilimde insanlık adına kaydedilen, gerek nitelik gerekse nicelik açısından elde edilmiş ilerlemeler de göz ardı edilmemelidir.

Bu çatışmalar aslında, bir yandan denemeye katılan bireyler için neyin iyi olacağı ve sonuçta neyin bilime ve dolayısı ile topluma sağlayacağı yarar konusunda ortaya çıkan ikileme bağlıdır.

Bu durumda sorulması gereken soru, öngördüğümüz klinik denemelerin yapılıp yapılmamasından ziyade ilerlemesini istediğimiz bilim adına yapılacak bu denemelerde insanı kobay olma riskine karşı nasıl koruyabileceğimizdir. Aslında çoğu ilaç denemelerinde, gönüllüler, denenen araştırma ürününün etkililiğinden zarar görmeden yararlanmaktadır. Buna rağmen bu denemeler yapılırken, bu yararların daha çok gelecekteki hasta toplulukları için önemi üzerinde durulmaktadır. Burada bir başka soru, gelecek için bu beklentilerin, bu klinik denemeler yapılmaz ise nasıl karşılanacağıdır.

O halde ne klinik denemelerden ne de gelecekteki beklentilerimizden vazgeçemeyeceğimize göre araştırmacılar ve klinik denemelere dahil edilen gönüllüler arasında kobay olarak kullanılma olarak nitelendirilebilen saçmalıkların, bir etik tartışmayı önlemek adına, nerede ve nasıl düzeltilebileceğine bakmak daha akılcı olacaktır.

Burada hemen önemli bir etik sorun olarak, klinik denemelerdeki plasebo kullanımını akla gelebilir. Örneğin bir aşı klinik denemesinde çalışmaya dahil edilen çocukların bir bölümüne araştırma ürünü yerine plasebo verilmesi veya bebeklerini SIDA'dan korumak için çalışmaya dahil edilen hamilelerin bir bölümüne varolan etkili koruyucu araştırma ürünü yerine plasebo verilmesi gibi. Nitekim bunun etik

bir sorun olduğu bu çalışmaların yapılmasından sonraki tartışmalarda kabul edilmiş ve plasebo kullanımına ancak çok sınırlı bir alanda izin verilmiştir (Helsinki Bildirgesi 2000 yılı versiyonu ve sonraki Bildirge düzenlemeleri).

Etik Kurul'un Rolü

Klinik Deneme aşamasına gelindiğinde, deneme ve araştırılan ürüne ait mevcut tüm bilgiler ve belgeler Etik Kurul tarafından değerlendirilir.

Araştırmacılar, bilinçli ya da bilinçsiz olarak, araştırmalarının önceliklerini katılan gönüllülerin çıkarlarından üstün görebilirler. Etik kurullar, önlerine gelen klinik denemeyi bilimsel, sosyal, etik ve hukuki yönden değerlendirirler. Bu değerlendirme sürecinde gönüllünün hak ve esenliğini her zaman toplum ve bilimin önceliklerinden üstün tutarlar.

Diğer taraftan genel kural ve yasal çerçeve olarak, araştırmacılar klinik deneme projeleri için Etik Kurul onayını almak zorundadırlar. Bunun için başvuru dosyasında, gönüllülerin haklarını dikkate almak ve risklerden korumak üzere standart güvencelerini sağlamak için bulunması öngörülen - BGOF, sigorta poliçesi....vb. - belgelerin de bulundurulması zorunludur.

Etik Kurul onayının alınması sonrasında klinik denemesi yapılacak araştırma ürününün kalitesinin güvencesini de ülkemizde Düzenleyici Makam olarak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) nun vereceği izin, garanti altına alır.

Bu kurum aynı zamanda, ülkemiz yasa ve yönetmeliklerinde bu sürecin yürütülmesinde izlenecek yolu, taraflara düşen görev ve sorumlulukları da belirlemiş olarak en üst düzeyde denetlemektedir.

(Bu etik zorunluluklar, çok ender olarak bazı durumlarda geçersiz kalabilir: örneğin bazı davranışsal araştırmalarda gönüllünün araştırma bireyi olduğunun bilincinde olması araştırmayı geçersiz kılabilir.)³

Bilgilendirilmiş Olur'un İşlevi

Etik kurullar ve yasal gereklilikler klinik denemeye katılacak gönüllülerin öncelikle klinik denemenin en ince ayrıntısına kadar yararları, olası tehlikeleri ve hatta seçenekleri konusunda bilgilendirilmelerini zorunlu kılmaktadır. Ancak bununla beraber, hiç bir zaman, olası yararların, olası risklerden daha fazla olması gereği göz ardı edilemez. Buradan savunmasız bireyler dediğimiz - çocuklar, mental hastalığı olanlar, hamileler, engelliler....vb.- bazı gruplar üzerinde klinik denemenin sadece BGOF hazırlanarak yapılabileceği anlamını çıkarmak da doğru olmaz. Bu gruplarda yapılacak denemelerin, bu grupların gereksinimlerini başka topluluklarda yapılacak çalışmaların karşılayamayacağı kesinlikle ortaya konmuş olması gerekir. Diğer taraftan böyle bir uygulamanın kabul edilebilir olması için, bu katılımcıları korumak adına erişkinlere uygulanan güvencelere kıyasla alına-

cak önlemlerin daha etkili ve geniş kapsamlı olması gerektiği açıktır. Bu kuralların uygulanmasında en önemli görev Etik Kurul'lara düşmektedir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formları, Etik Kurul'ların en ayrıntılı şekilde inceledikleri klinik denemeye ilişkin belgelerin başında gelir.

Genel kabul görmüş kurallar gereği, etik kurul tarafından onaylanmış bir klinik denemeye katılmadan önce gönüllü "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" incelemeli ve gereğinde aklına takılan soruları sorumlu araştırmacıya sormalıdır." Bu süreç için gönüllüye yeterli zaman, ortam ve olanakların sağlanması sorumlu araştırmacının etik, hukuki ve lojistik sorumluluğundadır.

Usulüne uygun deneme ve araştırılan ürüne ait mevcut tüm bilgiler ve belgeler Etik Kurul tarafından değerlendirilir.

Usulüne uygun hazırlanmış, ayrıntılı, anlaşılır bir Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu insanoğlunun deney hayvanlarında bulunmayan anlama, değerlendirme ve muhakeme etme yetilerine olanak vererek klinik denemeye katılmasında, en önemli basamak olarak rol oynar. İnsanoğluna özgü bu yetilerin ifade edilme ve kullanılmasına olanak sağlayan "bilgilendirilmiş gönüllü olur" gönüllü ile kobay arasındaki temel ayırım için, belki de en nesnel kanıttır.

Bunun da ötesinde günümüzde artık klinik denemeler kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmek ve yürütülmesi sürecinde olabildiğince şeffaf olmak zorundadır. Bir klinik denemeye katılmayı düşünen potansiyel gönüllüler istedikleri zaman bu veri tabanına girerek araştırmaya ilişkin ayrıntılı bilgi edinebilirler

Sonuç olarak görüldüğü gibi gönüllüler üzerinde gerçekleştirilecek klinik denemelerin nasıl değerlendirileceği konusunda evrensel bir kod yoktur. Ancak etik kurallar vardır ve bunlar gereksinimlere göre sürekli geliştirilmektedir. Dolayısıyla her bir klinik deneme, etik kurallar ve yasal gereklilikler çerçevesinde kendi özelinde değerlendirilmelidir. Bu ilkeye uyum, klinik denemelerin engelleneceği anlamını taşımaktan öteye, bilakis "kobay insan" gibi spekülatif düşüncelerin önüne geçmek ve yüksek kalitede denemeler yapabilmek adına en önemli yaklaşım olacaktır.^{71,72, 73}

B. KLİNİK DENEMELERDE MEVZUAT

- B.1 Hangi klinik araştırmalar için, olası zararın tazminine ilişkin sigorta poliçesi istenir?
- B.2 Klinik araştırmalara başlamadan önce niçin hayvan çalışmalarının yapılması istenir?
- B.3 Klinik denemeye katılanlara para ödemesi yapılır mı?
- B.4 Faz I klinik denemeler için, daha ciddi bir risk değerlendirmesine gereksinim var mıdır?
- B.5 Faz I klinik denemelerinde risk-yarar değerlendirilmesi nasıl yapılır?
- B.6 Gönüllülerin klinik denemeye katılması için, araştırmanın duyurusu yapılabilir mi?
- B.7 Bağımsız Veri İzleme Kurulu'nun görevi nedir ve her klinik çalışma için gerekli midir?
- B.8 Klinik araştırmalarda kalite güvencesi niçin önemlidir?
- B.9 Bir klinik deneme, hangi süreçleri kapsar?
- B.10 İCH ve GCP'ye niçin gereksinim duyulmuştur?
- B.11 İCH GCP nasıl geliştirilmiştir? Güncelleme yapılmış mıdır?
- B.12 İCH GCP ile Ulusal İKU farklı olabilir mi?
- B.13 Yeni ilaç geliştirmeye gereksinim var mıdır?
- B.14 Helsinki Bildirgesi nedir? Odak noktası nedir? Niçin yeni versiyonlara gereksinim duyulmuştur?
- B.15 Helsinki Bildirgesi'nin dayanağı nedir?
- B.16 Sağlıklı gönüllüler ve kısıtlılar hangi koşullarda klinik araştırmaya dahil edilebilir?
- B.17 Klinik denemelere katılan gönüllü hastaların mutlaka yarar sağlayacakları öngörülebilir mi?
- B.18 Klinik denemelerin gizliliği neden önemlidir?
- B.19 Klinik denemelerin standardı nasıl sağlanır?
- B.20 Ruhsat almamış araştırma ürünleri ile yapılan klinik denemelerde niçin sigorta istenir?
- B.21 Tıbbi bakımı ve klinik denemeyi aynı anda yapan hekimler, bakıma gelen hastalarını klinik denemeye dahil edebilir mi?
- B.22 Klinik deneme sonucunda yarar gören hastalar deneme ilacını almaya devam edebilir mi?

- B.23** Kalite güvencesi ile kalite kontrolü arasında ne fark vardır?
- B.24** Faz IV klinik denemelerde, plasebo kullanılabilir mi?
- B.25** Araştırmacı destekli klinik denemede izleme yapılması gerekli midir?
- B.26** Çok merkezli klinik denemede koordinatör, aynı zamanda bir Merkezin sorumlu araştırmacısı olabilir mi?
- B.27** Girişimsel klinik denemelerde tıp (veya dış)doktoru dışında bir kişi sorumlu araştırmacı olabilir mi?
- B.28** Klinik deneme sonuç raporu nasıl hazırlanır?
- B.29** Özel topluluklar üzerinde gerçekleştirilecek klinik denemelerde BGOF ne gibi özellikler taşımalıdır?
- B.30** Klinik denemede kimler kısıtlı kabul edilir?
- B.31** Klinik denemede Yasal Temsilci kavramı ne ifade eder?
- B.32** Retrospektif araştırmalar klinik deneme kapsamında değerlendirilebilir mi?
- B.33** Biyotıp Sözleşmesi'nin klinik denemeler ile ilgisi nedir?
- B.34** Faz IV klinik denemeler için bütçe gerekli midir?
- B.35** Klinik denemelerde zaman açısından BGOF ne zaman alınmalıdır?
- B.36** Sporcuların kullandığı destek ürünleri ile yapılacak klinik denemeler için Kurum izni gerekli midir?
- B.37** Örneğin sadece kan alma ile yapılacak bir araştırma klinik deneme olarak değerlendirilir mi?
- B.38** Özel hastanelerde klinik deneme yapılabilir mi?
- B.39** Klinik denemeyi başlatan ekibin süreçte değiştirilmesi olası mıdır?
- B.40** Çok merkezli klinik denemelerde süreç devam ederken herhangi bir nedenle bir Merkezin kapatılması durumunda bu merkezde izlenen gönüllülerin akibeti ne olur?
- B.41** Klinik deneme bitiminde sonuç raporu kime verilmelidir?
- B.42** Ülkemizde belli endikasyonlarda ruhsatlı olmayan ilaçların klinik denemesi yapılmak istendiğinde bu hangi faz çalışması olarak değerlendirilir?
- B.43** Çocukların dahil edileceği klinik denemelerde BGOF ne gibi özellikler taşımalıdır?
- B.44** Klinik denemede uygulanan rutin tetkiklerin de araştırma bütçesine dahil edilmesi gerekir mi?
- B.45** Klinik denemeler ile ilgili belgelerin saklanma süresi ne kadardır?
- B.46** Etik Kurul'un işleyişi ve sorumlulukları yazılı standartlara bağlanmalı mıdır?
- B.47** Oviedo sözleşmesinin etik açıdan önemi nedir?

- B.48** Klinik denemede plasebo kullanımı etik midir?
- B.49** Klinik araştırmaların kayıt altına alınması etik açıdan gerekli midir?
- B.50** Etik Kurul çalışmayı askıya alabilir mi veya durdurabilir mi?
- B.51** Klinik deneme bütçesi niçin önemlidir?
- B.52** Etik Kurul'a uzmanı olmayan bir alanda klinik deneme başvurusunda nasıl bir yol izlenir?
- B.53** Etik Kurul'lar nasıl oluşturulur? Süresi ne kadardır?
- B.54** Klinik deneme etiğinde araştırmacı broşürü'nün önemi nedir?
- B.55** Sağlıklı veya hasta gönüllülere klinik deneme kapsamında yapılacak ödemelerde nasıl bir yol izlenmelidir?
- B.56** Biyofarmasötik ürünleri içeren ilaç klinik denemelerinde, potansiyel geç immunojenisite ve buna bağlı advers reaksiyon riski göz önünde bulundurulduğunda sigorta kapsam ve süresi ne olmalıdır?
- B.57** Etik Kurul ile anlaşmazlığa düşen destekleyicinin/araştırmacının başvurabileceği bir üst makam var mıdır?
- B.58** Araştırmaya katılan gönüllüler, ilgili çalışma kapsamında herhangi bir nedenle bireysel olarak Etik Kurul'a başvurabilir mi?
- B.59** Plaseboya atanmış olmak, gönüllü için daha sonra hukuki bir hak doğurur mu?
- B.60** Araştırmacı tarafından başlatılan (Akademik), aktif kontrol olarak mevcut en iyi tedaviyi içeren Faz 4 klinik denemelerde aktif kontrol ilaçları Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanabilir mi?
- B.61** Akademik alışmalar ve Araştırmacı tarafından desteklenen çalışmalar ile endüstri destekli çalışmalar arasında klinik araştırmalar hakkında yönetmelik ve düzenleyici otorite (TİTCK) perspektifinden herhangi bir farklılık mevcut mudur?
- B.62** Gözlemsel ilaç çalışmaları ile faz 4 klinik araştırmalar arasındaki etik ve idari farklılıklar nelerdir?
- B.63** Ülkemizde yürütölen ya da yürütölmesi planlanan çok merkezli, çok uluslu klinik çalışmalarda, çalışma tasarım ve yürütölmesi süreçlerinde uluslararası mevzuat ile ulusal mevzuatın çeliştiği durumlarda destekleyici gerekli düzenlemeleri hangi mevzuata göre yapmalıdır?
- B.64** Klinik ilaç denemelerine ilişkin kamusal alan ya da iletişim kaynakları yolu ile toplum haberdar edilebilir mi?
- B.65** Klinik Denemelerde Faz 1,2,3,4 dönemleri neyi ifade eder?

- B.66** Ruhsatlı bir ilaç ile yapılacak bir klinik deneme hangi durumlarda Faz III deneme olarak değerlendirilir?
- B.67** Klinik deneme aşamaları ne anlam ifade eder?
- B.68** Klinik denemeye kimler katılabilir?
- B.69** Klinik denemeyi gerçekleştirmenin kuralları nedir?
- B.70** CIOMS'un klinik denemeler ile ne gibi bir ilişkisi vardır?

B. KLİNİK DENEMELERDE MEVZUAT

B.1 - Hangi klinik araştırmalar için, olası zararın tazminine ilişkin sigorta poliçesi istenir?

Girişimsel olan ve araştırılan tıbbi ürünün kullanıldığı klinik araştırmalar (Faz I- II – III) bu kapsamda değerlendirilir. Oviedo Sözleşmesinin Biyomedikal Araştırma ile ilgili Ek Protokolünde vurgulandığı şekilde, araştırma sırasında zarar görmüş herhangi bir katılımcı, ülke iç hukuk sistemine uygun olarak tazminat almayı hak eder.⁴

Aynı şekilde Helsinki Bildirgesi Madde 15 de aynı düşünceyi benimser.

Sürecin uygulanmasında, klinik araştırmanın destekleyicisi, başvuru dosyasının Etik Kurul'a sunulmasından önce, klinik araştırmaya katılan hastaların veya sağlıklı gönüllülerin maruz kalacağı zararları kapsayan bir sorumluluk sigortası yapılmalıdır.

Bu, "hata yükümlülüğü" tipi bir sigortadır, yani sigortacının, hasarın araştırmaya atfedilebilir veya araştırmadaki herhangi bir müdahalenin hatası olmadığını kanıtlaması durumunda mağdurun tazmin etmesi gerekmektedir.

Bu nedenle, hasar ile araştırma arasında bir ilişkinin bulunmadığına dair kanıt sağlamak destekleyici yükümlülüğündedir. Buna "ispat külfetinin tersine çevrilmesi" denir, çünkü şikâyetçi (hasta veya sağlıklı gönüllü) maruz kaldığına inandığı zararın nedenini kanıtlamak zorunda değildir. Hasarın araştırma ile ilgili veya araştırma nedeniyle olmadığını kanıtlamak sigortacıya ait olacaktır.²⁶

Biyomedikal araştırma mağdur olunduğuna dair herhangi bir iddianın gereği, araştırma tamamlandıktan sonraki 10 yıl içinde yerine getirilmelidir.²⁶

UYARI: Destekleyicinin katılımcılar için yaptığı sigorta, araştırmacının bireysel sorumluluğunu kapsamaz. Araştırmacının tıbbi araştırma dâhil kendi sorumluluk sigortasını, kendisi yaptırmış olmalıdır. Uygulamada bunu da çoğu zaman destekleyici üstlenmektedir.²⁶

B.2 - Klinik araştırmalara başlamadan önce niçin hayvan çalışmalarının yapılmış olması istenir?

Yeni tıbbi ürünler, insanlar üzerinde klinik araştırmalarla denenmeden önce laboratuvar araştırmaları ve hayvan çalışmaları ile test edilmiş olmalıdır. Ancak bu bilgiler ile yeni ürünün klinikte hangi alanda etkili olabileceği varsayılabilir. Bunun dışında, bu ürünün, bilhassa toksikolojik özellikleri ile ilgili ilk bilgileri sağlayacak

tek olanak, hayvan çalışmalarıdır. Bununla beraber sadece hayvan çalışmaları sonuçları ile Helsinki Bildirgesi'nde de ifade edildiği gibi, bu yeni ürünlerin insanlığın istifadesine sunulması da olası değildir.

Klinik denemeler, yeni tıbbi ürünlerin klinik öncesi keşfi ve insandaki kullanımları arasında zorunlu bir köprüdür.

Yeni bir ilaç uygulaması, moleküler yapı ve formülasyon ve üretim bilgilerine, insanlardaki farmakolojik etki, dozaj, önleyici veya iyileştirici etkiler ve potansiyel yan etkilerine kadar deneme ürününün tüm yönlerini araştıran klinik öncesi bilgilerden yararlanacaktır.

B.3 - Klinik denemeye katılanlara para ödemesi yapılır mı?

Klinik denemelere, denemelerin uygulandığı döneme göre, sağlıklı kişiler veya denenecek ürünün tedavi profiline göre hedef kitleyi oluşturan hastalar, gönüllü olarak katılırlar.

Hasta olarak katılacak gönüllüler, deneme protokolünde öngörülen koşullara göre seçilirler. Bunlara deneme boyunca araştırma protokolü kapsamında uygulanacak sağlık hizmetlerinin tamamı denemenin destekleyicisi tarafından karşılanır. Bunun yanı sıra bazı protokoller gereği hastanın almakta olduğu tedavilerin deneme boyunca devamı ön görülüyorsa bu durumda bu ürünler destekleyici tarafından temin edilir. Katılımcıdan hiç bir ücret talep edilemez. Buna karşılık bazı özel koşullarda, örneğin eğer bu hastalığın rutin tedavisindekinden farklı uygulamalar varsa, yol parası, yemek parası, çocuk bakım parası gibi, hastanın protokole uyum sağlamasında önemli olabilecek mecburiyetler için, hasta katılımcıların kendilerine ek bir makul ödeme belge karşılığında yapılabilir. Ancak bunun teşvik edici olmaması ön koşuldur.

Sağlıklı gönüllülere gelince bazı klinik deneme tipleri, örneğin aşı çalışmaları, insandaki ilk uygulamalar, dozaj belirleme çalışmaları gibi çalışmalar, normal koşullarda ancak bu gruplarda yapılabilir. Bu durumda, bunlara çalışmanın doğrudan bir yarar sağlamayacağı ve hatta çalıştıkları işten ayrı kalacakları süreler ve bazen de bu uygulamalar dolayısı ile oluşabilecek konforsuzluk ve ağrı gibi olumsuzlukları da dikkate alarak, belli bir hesaplama ile belli bir para ödemesi yapılabilir.

Ancak gerek hastalara, gerekse sağlıklılara yapılacak her türlü ödeme (ne kadar olacağı, ne şekilde ne zaman ödeneceği...) 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nda yer almalı ve gönüllüler bunları bilmelidirler.

Ödemelerin duruma göre çalışma boyunca ödenebileceği kayıt altına alınmalı ve çalışmanın tamamlanmasına bağlı olmamalıdır.

B.4 - Faz I klinik denemeler için, daha ciddi bir risk değerlendirmesine gereksinim var mıdır?

2006 yılında TGN 1412 adlı ilacın sağlıklı insanlar üzerindeki denemesinde yaşanan facia ve özellikle son zamanlarda üretimi hızla artan biyoteknolojik ürün geliştirilmesinde immün sistem ile ilgili olası riskler, Faz I klinik denemelerinin daha dikkatli ve daha derinlemesine irdelenmesi gerektiğini gündeme getirmiştir.

İngiliz Eczacılık Endüstrisi Birliği (ABPI), 2007(daha sonra 2012 ve 2018) yılında, çeşitli denemelerin risk yönetimi konusunda ayrıntılı rehberlik içeren ve özel olarak “Faz I klinik denemeleri için kılavuz” yayınlamıştır. Kılavuz aşağıdakileri içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir:

- Başlangıç dozu, doz artışları, dozların uygulanması.
- Faz I denemelerinin güvenlik kayıtları.
- Protokolün gereklilikleri.
- Deneme prosedürleri.
- Destekleyici ve araştırmacı arasındaki sözleşmeler.
- Yer, mekan, tesisler ve personel.
- Deneme katılımcısı ile ilgili konular: bilgilendirilmiş onam alma, tarama, araştırmaya dahil etme.

ABPI Kılavuzundan ayrı olarak, aşağıdakiler gibi bazı ek risk yönetimi konuları da dikkate alınmalıdır:

Güvenlilik verilerini aralıklarla değerlendirmek ve araştırmayı devam ettirmek, değiştirmek veya durdurmak gerektiğinde destekleyiciye öneri getirmek için destekleyici tarafından bağımsız bir veri güvenliliği ve izleme kurulu kurulmalıdır.

İlk katılımcıya araştırılan ürün, klinikte oluşturulmuş yoğun bakım ünitesinde uygulanmalıdır.

Dozlamasının sabah yapılması.

Bir doktorun, her bir denemenin başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde Faz I ünitesinde beklemesi.

Faz I ünitesinde resüsitasyon ekibinin gece vardiyası yedeklemesinin var olması. Resüsitasyon ekibinin, gerektiğinde hastane yoğun bakım ünitesine nakil için hazırlıklı olması.⁷

Londra’da meydana gelen olaydan sonra Avrupa İlaç Ajansı, faz I çalışmaları için bir kılavuz geliştirmiştir (EMA / CHMP / SWP / 294648/2007). Buna göre: “Yeni araştırma tıbbi ürünleri için riskleri azaltan faktörler tanımlanır ve insanda ilk kli-

nik araştırmalar için kalite özellikleri, klinik öncesi bilgiler ve klinik uygulama stratejileri ve tasarımları dikkate alınır. İnsanlarda kullanılacak ilk dozun hesaplanması, sonraki doz artışı ve klinik araştırmanın yürütülmesi dahil, riski hafifletme ve yönetim stratejileri belirlenir”.

Ayrıca, “Denemenin temel yönleri, aşağıdakiler de dahil olmak üzere bu risk faktörlerini azaltmak için tasarlanmalıdır: deneme popülasyonu; deneme merkezleri; ilk doz; uygulama yolu ve hızı; doz artışı başına katılımcı sayısı (kohort); aynı kohort içinde katılımcıların dozlanması arasındaki sıra ve aralık; doz yükseltme artışları; sonraki doz kohortuna geçiş; durdurma kuralları; ürünün dozajlama ve doz yükseltmesi ile ilgili kararlar için sorumlulukların belirlenmesi.”

Sonrasında BIA 10-2474 kodlu ürünün Faz I aşamasında 2016 da Fransa’da yaşanan ikinci facia üzerine EMA EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1- 01.02.2018 kılavuzunu yayınlayarak konuyu daha ayrıntılı incelemeye almıştır.

B.5 - Faz I klinik denemelerde risk-yarar değerlendirilmesi nasıl yapılır?

Bir denemede, yeni bir tedavi, araştırmacıların beklemediğı yan etkilere veya risklere sahip olabilir. Buna klinik denemelerin erken aşamalarında daha çok rastlanır.¹⁷

İlaç Ar-Ge’sinde, yarar-risk değerlendirmesi, yararların belirli bir koşuldaki risklere karşı üstünlük sağlayıp sağlamadığını belirlemek için, özel bir tedavinin olumlu ve olumsuz sonuçlarının sürekli olarak gözden geçirilmesidir. Güvenlilik ve etkililik ile ilgili kanıtları ve ilacın tedavi etmesi veya önlemesi gereken durumun doğası ve şiddeti gibi diğer etkenleri de göz önünde bulundurur.

En yüksek risk-yarar dengesi, ister sağlıklı gönüllüler olsun ister hasta olsun, katılımcıların hemen hemen hiçbir yararın beklenmediğı Faz I denemelerinde ortaya çıkar. En yüksek risk, ürünün insanlarda ilk test edildiğı denemelerde ve ardından doz yükseltme ve çoklu dozlama ile yapılan denemelerin sonrasında görülür. Diğer taraftan, herhangi bir potansiyel tedavi etkisinin bilinmemesi ve araştırılan ürünün iyileştirici dozajının henüz kesin olmaması nedeniyle, sağlıkla ilgili hiçbir özendirici değeri bulunmamaktadır. Ayrıca tedavinin genellikle kısa olması nedeni ile herhangi bir gerçek tedavi değeri, minimal olacaktır.⁷

Öte yandan, Faz I çalışmalarını en önemli bilgiyi kazanma olasılığına sahiptir. Bu sebeple, yeni etkili ve güvenli tıbbi tedavilerin geliştirilmesi için çok önemli olduğundan toplumun, bu çalışmalardan büyük ölçüde yarar bulacağı öngörülür.⁷

Faz I denemelerinde temel güvenlik endişesi, anafilaktik şok veya kardiyak aritmi gibi dozlamadan sonra ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonların görülmesidir. Bir Faz I denemesini gözden geçiren bir Etik Kurul, uzmanlardan oluşan bir oturumu-

nun oluşturulmasını sağlamalıdır, çünkü olası zararlanma riski bileşiğin türüne, klinik öncesi çalışma sonuçlarına ve klinik araştırmanın yapılacağı ortama yüksek derecede bağlıdır.⁷

Potansiyel ciddi yan etkilerin, araştırılan ürünün insanda ilk kullanımından önce tahmin edilmesi, risk etkenlerinin iyi tanımlanması ile olasıdır. Endişeler, özellikle (1) önerilen dozlama, (2) etki mekanizması şekli (3) hedefin doğası veya (4) pre-klinik hayvan modelinin uygunluğu ile çözümlenebilir. İnsanlarda ilk dozun tahmini, bu çalışmalarda katılımcıları korumak için önemli bir unsurdur.⁷

Faz I denemeleri, uygun klinik ortamlarda gerçekleştirilmeli ve erken evre çalışmaları yapma konusunda gerekli uzmanlık ve deneyime sahip olan eğitimli araştırmacılar tarafından, uygun bir eğitime sahip olan sağlık personeli ile birlikte ve Faz I insan çalışmalarını ele almada daha önce ortaya çıkmış olan deneyimle birlikte yürütülmelidir. Katılanların tümü ayrıca araştırılan ürünün, hedefini ve etki mekanizmasını da anlamış olmalıdır. (Avrupa İlaç Ajansı, 2007).⁷

Klinik denemelerdeki risk düzeyi çalışmalar ilerledikçe azalır. En yüksek risklere erken faz I çalışmalarında rastlanılır.

B.6 - Gönüllülerin klinik denemeye katılması için, araştırmanın duyurusu yapılabilir mi?

Destekleyici geçerli etik kurallar çerçevesinde böyle bir duyuru hazırlayabilir ve fakat ancak, Etik Kurul onayı ile yaşama geçirilebilir.

Etik Kurul, tüm klinik denemelerde, katılımcıların araştırmaya katılabilmesi için kullanılacak tüm duyuruları gözden geçirmeli ve onaylamalıdır. Böyle bir duyuruya dahil edilebilecek iyi tanımlanmış kabul edilebilir ve kabul edilemez bilgiler açıklanmıştır.⁷

Bu konuda en ayrıntılı bilgi "İngiliz Farmasötik Sanayii Birliği (ABPI)" nin ilgili birimince 2002 de yayınlanmıştır.

Etik Kurul, klinik denemelere öznelere davet etmek için kullanılmak istenen tüm materyalleri (örn. Televizyon, radyo, mektup, poster, bülten, gazete ilanları, internet siteleri ...) incelemelidir.

Böyle bir duyuru için kabul edilebilir bilgiler:

- Denemenin bir araştırmayı içerdiğini bildiren bilgi.
- Katılımcının iletişime geçebileceği kişi adı ve telefon numarası.
- Katılıma uygunluk kriterlerinin bazıları.
- Katılımcının böyle bir denemeye katılmasının olası süresi.

- Bu duyurunun bir Etik Kurul tarafından onaylanmış olduğu.
- Katılımcının varsa kendi doktoruna bu klinik denemede yer aldığı bilgisinin verileceği.
- Duyuruya verilen herhangi bir yanıt kaydedilecek, ancak bu herhangi bir yükümlülük getirmeyeceği.⁷

Duyuruya aşağıdaki bilgiler eklenebilir:

- Araştırmanın amacı,
- Araştırmanın yeri,
- İlgili şirket veya kurum adı.⁷

Duyuru da kullanılmaması gereken ifadeler:

- Güvenlilik veya etkililik iddialarının iması veya ifadesi.
- Ödeme ile ilgili herhangi bir ifade.
- Araştırmanın düzenleyici otorite tarafından onaylandığının açıklanması.
- Yeni bir araştırma ilacı olduğunun belirtilmesi.
- Bileşiğin adı.
- İlgili ilacın herhangi bir şekilde tanıtımının yapılması.⁷

B.7 - Bağımsız Veri İzleme Kurulu'nun görevi nedir ve her klinik çalışma için gerekli midir?

Yüksek riskli veya karmaşık denemeler için, çok disiplinli bir kurumsal veya hariçten bir "Bağımsız Veri İzleme Kurulu" (BVİK) kurmak gerekli olabilir. Klinik denemede BVİK özerk olmalı ve aslında Etik Kurul, tüm BVİK raporlarının ve önerilerinin kopyalarını almalıdır. Normalde BVİK, bulgularını destekleyiciye bildirir ve BVİK, yeni ortaya çıkan güçlü güvenlilik endişeleri varsa, askıya alma veya vazgeçme önerileri sunma yetkisine sahiptir. Ancak, nihai karar destekleyici ile birlikte verilir.⁷

Tüm klinik denemeler için bir BVİK düşünülse de, zorunluluk yoktur. Ancak klinik araştırmaların, hem güvenlilik hem de diğer nedenler ile sürekli olarak izlenmesi arzu edilebilir.⁷

Bir BVİK, klinik deneme dışından, bununla çıkar çatışması olmayan bir uzman grubu tarafından temsil edilir. Görevi, devam eden klinik denemede biriken verileri gözden geçirmektir. İnceleme esas olarak güvenlilik ile ilgili olsa da, tasarımı dahil klinik araştırmanın diğer yönleri için de sorumluluk üstlenebilir.⁷

Bu konuda TİTCK web sitesinde ilgili bir kılavuz bulunmaktadır.³⁶

B.8 - Klinik araştırmalarda kalite güvencesi niçin önemlidir?

Bu konunun önemi, Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) nın oluşturduğu kılavuzların içinde önemli bir bölümünün Kalite Güvencesi ile ilgili olduğunun görülmesi ile anlaşılır.

Bir klinik deneme sırasında toplanan tüm veriler hatasız olmalıdır. Yeni bir tıbbi ürün ilaç düzenleyici otorite tarafından gözden geçirildiğinde bu veriler, önemli bir kanıt kaynağı olarak kullanılmak üzere toplanmaktadır. Bir ürün tıbbi bakımda kullanılmadan önce, düzenleyici makam, ürünün tüm denemelerin sonuçlarını gözden geçirir. Ruhsat alındıktan sonra ilaç adını alacak ürün büyük hasta topluluklarına verileceği için düzenleyici makam, yeni ilaç başvuru dosyasında yer alan tüm destekleyici verilerin dürüst ve güvenilir olduğundan emin olmalıdır, bu nedenle ürünün etkililik ve güvenlilik profili doğru bir şekilde oluşturulmalıdır. Klinik araştırmaların doğru ve güvenli bir biçimde yapılmasını sağlayan kalite güvencesi, bu nedenle klinik denemelerde önemli bir konudur.⁷

Bir klinik denemede kalite güvencesini sağlayan yaklaşımlar aşağıdakilerdir:

- Destekleyici tarafından görevlendirilen izleyicinin yaptığı kalite kontrolleri (izleme=monitörizasyon),
- Destekleyici tarafından görevlendirilen, ancak gerçekleştirilen klinik denemeden bağımsız olan yoklamacılar tarafından gerçekleştirilen kalite kontrolleri (yoklama=audit),
- Ulusal (veya uluslararası) yetkili makamın yeminli denetçileri tarafından uygulanan kalite kontrolleri (denetim=inspection). (FDA'in yaptığı denetimlere günlük pratikte sıklıkla audit olarak yanlış isimlendirme yapıldığı görülmektedir.)

Yukarıda sayılan bütün kalite kontrolleri, İyi Klinik Uygulamaları ve buna uygun olarak hazırlanan Standart alışma Yöntemleri esas alınarak klinik deneme protokolü temelinde uygulanır.

B.9 - Bir klinik deneme, hangi süreçleri kapsar?

Bunları 6 safhada özetlemek olasıdır:

- Hazırlık dönemi adını vereceğimiz ilk safhada, yanıtlanması istenen bilimsel sorunun ortaya konması ve bununla ilgili klinik araştırma protokolünün yapılması,

- Başvuru için, mevzuata göre düzenlenmiş başvuru dosyasının hazırlanarak Etik Kurul'a ve ilgili düzenleyici makama sunulması,
- Etik onay ve izin sonrası, araştırma merkezleri ile sözleşme yapılarak, klinik araştırmayı başlatmak ve protokole uygun olarak gönüllüleri, araştırmaya dâhil etmek ve protokole uygun olarak izlemek,
- Elde edilen verileri, anonimleştirerek veri yönetimi merkezine iletmek ve veri yönetimince verilen bilgilerin uyumunun denetlenmesi sonrası veri tabanına kaydetmek,
- Veri tabanında yer alan bilgileri, protokole belirlenmiş olan istatistiksel analiz yöntemine göre değerlendirmek,
- Elde edilen sonuçlar ile klinik araştırma sonuç raporunu yazmak ve ilgili yerlere bunu iletmek.

B.10 - İCH ve GCP'ye niçin gereksinim duyulmuştur?

Farklı ülkelerde yapılan klinik denemelerin, bir ülkeden diğerine kabul görmemesi üzerine, bu konuda etik ve bilimsel standartları geliştirmek üzere, uluslararası bir konferansın toplanması düşüncesi ile ICH (The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) ve GCP (Good Clinical Practice) gündeme gelmiştir.

B.11 - İCH GCP nasıl geliştirilmiştir? Güncelleme yapılmış mıdır?

ICH 1991 yılında, bu konuda gereksinim duyulan birçok standardın yanında, "Klinik Denemelerde Etkililik Kılavuzu" olarak bilinen E6 (R1)'i de Helsinki Bildirgesine dayanarak geliştirmiş ve yayınlamıştır. E6 (R1), ICH GCP olarak bilinen konsolide kılavuzdur.

İlk ICH GCP olarak bilinen [E6 (R1)], 9 Kasım 2016 tarihinde [E6 (R2)] olarak güncellenmiştir.

B.12 - İCH GCP ile Ulusal İKU farklı olabilir mi?

Evet. Ülkeler kendi gereksinimlerine göre E6 çatısını bozmadan kendi İKU'sunu hazırlayabilmektedir. Örneğin konsolide İCH GCP sadece 8 bölümden oluşurken Türkiye İKU'su 13 bölümden oluşmaktadır.

B.13 - Yeni ilaç geliştirmeye gereksinim var mıdır?

Evet.

- Var olan ilaçlarda etkisizlik, yan etki gözlenmesi
 - Etkililiği ve güvenliliği daha yüksek seçeneklerin geliştirilmesi
 - Yeni hastalıklar
 - Yetersiz tanı yöntemleri
 - Koruyucu ilaç gereksinimi
 - Yarının geçerli tedavilerinin bu günkü çabaya bağlı olması
- yeni ilaç geliştirilmesini gerekli kılar.

B.14 - Helsinki Bildirgesi nedir? Odak noktası nedir? Niçin yeni versiyonlara gereksinim duyulmuştur?

1964 yılında, Dünya Tıp Birliği'nin, insanlardan elde edilen ve kime ait olduğu belirlenebilen materyal ya da veriler üzerinde yapılan araştırmalar da dahil olmak üzere, gönüllülerin yer aldığı tıbbi denemeler için geliştirdiği etik ilkelerdir.

Odak noktası Etik Kuralların benimsenmesidir.

Gelişen etik düşünceler çerçevesinde, 2013 yılında 8. versiyonu yayınlanmıştır.

B.15 - Helsinki Bildirgesi'nin dayanağı nedir?

1947 yılında Nazi Almanya'sında yapılan etik dışı araştırmaların yargılandığı mahkeme sonrası yayınlanan, 10 maddelik Nuremberg Kodu, önceleri 1954 yılında Dünya Hekimler Birliği tarafından benimsenmiş ve "Araştırmaya ve denemeye katılan bireyler için ilkeler" olarak gündeme getirilmiştir. Ancak aynı örgüt 1964 yılında, 18. Genel Kurulu'nda konuyu daha etraflı tartışarak, 12 maddeden oluşan bu günkü Helsinki Bildirgesi'nin ilk versiyonunu yayınlamıştır.

B.16 - Sağlıklı gönüllüler ve kısıtlılar hangi koşullarda klinik araştırmaya dahil edilebilir?

Hasta gönüllülerden alınamayacak bilgilerin söz konusu olduğu klinik denemelerde, sağlıklı gönüllüler araştırmaya dahil edilebilir.

Helsinki Bildirgesi, klinik denemelerin bireysel yarar elde etmekten önce yeni bil-

giler elde etmek üzere yapılmasını ister. Bu çerçevede istenen bazı yeni bilgiler ancak, sağlıklı gönüllüden elde edilebilirse geçerli kabul edilebileceğinden, sağlıklı gönüllülerin sadece bu durumlarda klinik denemelere katılması etik açıdan bir sorun yaratmaz.

Ancak zararsızlık ilkesi her zaman geçerlidir.

Kısıtlılar da sadece dâhil oldukları toplulukla ilgili bilgilerin, başka topluluklardan temin edilemeyeceği durumlarda araştırmaya dâhil edilebilirler.

B.17 - Klinik denemelere katılan gönüllü hastaların mutlaka yarar sağlayacakları öngörülebilir mi?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi

Madde 5' te

“araştırma ürünlerinin insanlar üzerinde denenmeden, ilaç olarak kabul edilemeyeceği” öngörülmektedir.

Madde 6' da

“Klinik denemelerin tıbbi bilgilerimizi geliştirmek adına yapıldığı kabul edilir.”

Aslında yeni geliştirilen ürünler etkililikleri kanıtlanmadığı için klinik denemelere tabi tutulurlar. Bu nedenle bu denemelere katılanların da mutlaka yarar görecekları öngörülemez.

Nitekim tıbbi araştırmaya görece olarak Avrupa Konseyi Strasbourg Protokolü bu konuya açıklık getirmiştir.³⁶

“Tıbbi uygulamada tek amaç, genel ilgi alanına giren bilgileri edinmekten ziyade, bireysel olarak ele alınan hastaya yararlı olmaktır. Biyomedikal araştırmayı hedefleyen bir girişimde ise birincil amaç tüm hastaların faydalanabilmesi için bilgiyi iletlemektir. Araştırmaya katılan bir kişinin bu nedenle doğrudan yarar görmesi gerekmez”.

Tıbbi araştırmanın öncelikli amacı, yeni bilgilere ulaşmak olsa da bu hedef, hiçbir zaman araştırmaya katılan insanların bireysel haklarından ve yararlarından üstün tutulamaz.

B.18 - Klinik denemelerin gizliliği neden önemlidir?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi

Madde 8

“Tıbbi araştırmanın öncelikli amacı yeni bilgilere ulaşmak olsa da bu hedef hiçbir zaman bireylerin hak ve menfaatlerinin önüne geçemez.”

Madde 9

“Gönüllülerin yaşamını, sağlığını, onurunu, vücut bütünlüğünü, özerkliğini, mahremiyetini ve kişisel bilgilerin gizliliğini korumak araştırmayı yapan hekimin sorumluluğundadır.”

Madde 32

“Tıbbi araştırmaya katılan gönüllülerin kimliğini açığa çıkarabilecek biyolojik materyalin toplanması, analizi, saklanması ve / veya yeniden kullanılması için ayrı ayrı bilgilendirilmiş onay alınması öngörülmüştür”, der.

Bu nedenle, denemelere katılan kişilerin özel yaşamını ve kişisel bilgilerinin gizliliğini korumak için, her tür önlem alınmalıdır.

B.19 - Klinik denemelerin standardı nasıl sağlanır?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi

Madde 10

“Araştırma ulusal ve uluslararası kural ve yönetmelikler ile uyumlu olmalı; Ulusal olanlar Helsinki Bildirgesi’ni göz ardı etmemeli” der.

Etik ve bilimsel standart kurallarını belirleyen İKU kılavuzuna uymakla, bu standart sağlanmış olur.

B.20 - Ruhsat almamış araştırma ürünleri ile yapılan klinik denemelerde niçin sigorta istenir?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi

Madde 16

“Tıbbi uygulamalar ve araştırmalarda tıbbi girişimler tehlike ve sakınca içerir”

Madde 17

“Araştırmanın yararına kıyasla, doğurabileceği olası tehlike ve sakıncalar da değerlendirilmeli”

Madde 18

“Risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve bunlarla baş edilebileceğinden emin olmadıkça araştırma yapılmamalı”

Madde 15

“Araştırmaya katılan gönüllüler uygun şekilde (tedavi ve tazminat) sigortalanmalıdır.” der.

Riskleri en aza indirmek için her türlü önlem alınmalı, yarar yüksek ise araştırma yapılmalıdır.

B.21 - Tıbbi bakımı ve klinik denemeyi aynı anda yapan hekimler, bakıma gelen hastalarını klinik denemeye dahil edebilir mi?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi

Madde 13

“Klinik Deneme protokolüne uygun niteliklere sahip herkes araştırmaya katılabilir.”(Bkz.Soru A.6)

Madde 14

araştırmacı “sağlığını olumsuz etkilemeyeceği düşüncesi olan hastalarını klinik denemeye dahil etmeli” der.

Diğer taraftan Amerika Belmont raporu (1978) nun benimsediği üç temel ilke içindeki “Adalet” (equite=equipose) ilkesi ile de, protokole uyan herkesin bu uygulamaya dâhil olabilmesini öngörmektedir.

Burada, aynı zamanda araştırmacı olan hekim etik bağlamda, iki temel gereklilik ile karşı karşıyadır. Bir taraftan var olan bilgiler çerçevesinde, en iyi tedavi şeklini hastasına uygulamak zorunda olması, diğer taraftan, toplum sağlığının gereksinim duyduğu yeni ilaç geliştirilmesi ve esenliğine hastasının tedavisi ile katkıda bulunma mecburiyetini hissetmesi, bu ikilemi ortaya çıkarmaktadır.

“Bugünün en iyi tedavileri, geçmişte insanlar veya daha doğrusu hasta gönüllüler üzerinde yapılan denemeler sonrası, bulunmuştur” ifadesi geçerli olmaktadır.

B.22 - Klinik deneme sonucunda yarar gören hastalar deneme ilacını almaya devam edebilir mi?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi Madde 34 te bu konuya özel olarak değinilmiştir.

Gerektiğinde araştırma sonrası uygun bakım / tedavi devam ettirilmeli, buna erişim, tasarım süresince belirlenmeli ve protokole konmalıdır, der.

TITCK ise klinik denemelere izin verirken, “araştırmacı tarafından araştırma ürünün-

den yarar gördüğü saptanan/belirtilen gönüllülere, söz konusu ürün pazar erişim sürecini tamamlayıncaya dek destekleyici tarafından temin edilmesi zorunluluğunu” şart koşmaktadır. Bununla birlikte, özellikle biyofarmasötikler perspektifinden bakıldığında, ilaç maliyetlerinin çok yüksek olması, gönüllülerin pazar erişim sürecini tamamlamış, ruhsatlı, ancak SGK tarafından geri ödeme kapsamına alınmamış ilaçları kendi olanakları ile temin etme, bir başka deyiş ile cepten karşılama durumu ile karşı karşıya bırakmaktadır. Bu nokta gelecekte üzerinde özellikle durulması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. (Bkz. Soru C.20 – C.21)

B.23 - Kalite güvencesi ile kalite kontrolü arasında ne fark vardır?

Kalite Kontrolü, araştırma, klinik denemeler ve ilaç üretimi sırasında gerekli olan çok yüksek standartlar sağlayan sistemin bir parçasıdır. İlaç geliştirme ve üretiminin her aşaması bir Kalite Yönetim Sistemi tarafından yönetilmektedir. Gerekli standartların tamamına Kalite Güvencesi denilirken, kalite kontrolü, standartların her adımda yerine getirildiğinden emin olmak için kullanılan yöntemlerdir. (Örn. Klinik deneme sırasında izleme- monitorizasyon). Klinik araştırma dönemi için kalite yönetimi, İyi Klinik Uygulamalar (İKU) olarak bilinir.¹⁷

B.24 - Faz IV klinik denemelerde, plasebo kullanılabilir mi?

Plasebo kullanımı rutin hekimlikte geçerli değildir. Klinik denemenin Faz IV olarak nitelendirilebilmesinin ana koşulu, bu ürünün araştırılan endikasyonda ruhsatlı olmasıdır. Ruhsatlı ürün kendisini etkililik ve güvenlilik açısından kanıtlanmış olarak kabul edilir. Hâlbuki plasebo kullanımı daha önceki dönemlerde, o da sadece özel koşullarda, araştırma ürününü karşılaştırmak amacı ile uygulanan bir yöntemdir. Faz IV koşullarında böyle bir uygulamaya gereksinim duyulmaz.

B.25 - Araştırmacı destekli klinik denemede izleme yapılması gerekli midir?

Klinik araştırmanın izlenmesi, olmazsa olmazdır. Kim desteklese desteklesin her klinik araştırmanın izlenmesinin kendi koşullarına göre yapılması ve bunun belgelenmesi gerekir.

B.26 - Çok merkezli klinik denemede koordinatör, aynı zamanda bir merkezin sorumlu araştırmacısı olabilir mi?

İKU da koordinatör’ün görevleri belirlenmiş ve böyle bir olasılık tanımlanmamıştır.

B.27 - Girişimsel klinik denemelerde tıp (veya diş) doktoru dışında bir kişi sorumlu araştırmacı olabilir mi?

Maalesef hayır. Gerektiğinde, tüm tıbbi (veya diş hekimliği) kararlarından sorumlu olacak kalifiye bir hekim (veya dişhekimi) araştırmacının bir sorumlu araştırmacısı olarak mutlaka klinik denemede yer almalıdır.

B.28 - Klinik deneme sonuç raporu nasıl hazırlanır?

Gerçekleştirilen deneme, Protokolün tasarımına göre sonlanıyor veya herhangi bir nedenle sonlandırılmak isteniyorsa bu durum izleme kapanış ziyareti ile değerlendirilir. Uygun bulunursa deneme sonlandırılır.

Bunun sonrasında denemenin sonuç raporunun hazırlanması aşamasına gelinir.

Klinik denemenin sonuç raporu her şeyden önce doğruluk ve duyarlılık yanında, hazırlanması ve yazılması için zaman ayrılması gereken bir süreçtir. Rapor uyumlu (entegre) ve tam yani her türlü bilgiyi içeriyor olmalıdır.

Klinik deneme sonuç raporu içinde denemenin tanımlanması, denenen ilaçlar ile ilgili bilgileri, öngörülen ve gerçekleştirilen materyel ve metod ile istatistik yöntemlerini, klinik sonuçların verilerini ve değerlendirilmesini, bu sonuçların istatistiksel analizlerini ve değerlendirmenin istatistiksel ve klinik bir yorumu bulunmalıdır.

Rapor, klinik ve istatistik tanımlamalar yanında önemli oranda tablo ve şekiller ile zenginleştirilmiş olmalıdır.

Raporu hazırlama aşamasında deneme protokolü kılavuz olarak kullanılmalıdır.

Raporun uluslararası bir kimlik kazanabilmesi için İCH-E3 düzenlemesinin bütün gereklerini taşıması gerektiği göz ardı edilmemelidir. Raporun ekine protokol, ORF, Etik Kurul onay belgesi, Kurum İzin belgesi eklenmelidir.

B.29 - Özel topluluklar üzerinde gerçekleştirilecek klinik denemelerde BGOF ne gibi özellikler taşınmalıdır?

Küçükler, vesayet altındaki yetişkinler veya yasal olarak koruma altında olmamasına rağmen katılım konusunda rızalarını açıklayamayan yetişkinler için:

- verilen bilgi, anlama yeteneklerine uygun olmalıdır.
- araştırmalara katılmalarında bireysel bağılıkları araştırılır ve durumlarının izin verdiği ölçüde sorgulanırlar.

- reddetmeleri veya kabul ettiklerinin iptal istemi gözardı edilemez.

Küçükler için her iki ebeveyn tarafından da izin verilmelidir. Bununla birlikte, aşağıdaki koşullarda izin, bir ebeveyn tarafından verilebilir:

- araştırmanın riskleri ve kısıtlamaları ihmal edilebilir düzeyde ise,
- araştırma katılımcının tıbbi bakımını etkilemiyor ise,
- araştırma, tıbbi bakım eylemleri sırasında gerçekleştiriliyor ise,
- diğer ebeveyn, araştırmanın amaçları doğrultusunda, metodolojik gereklilikleri ile uyumlu bir zaman dilimi içinde olurlarını veremiyor ise.

Reşit olmayanlar veya vesayet altındaki yetişkinler için izin, kişinin yasal temsilcisi tarafından verilmelidir. Bununla birlikte, eğer Etik Kurul, bireysel dokunulmazlığın veya insan vücudunun bütünlüğünün ciddi bir şekilde tehlikeye girme riski olduğunu düşünürse, izin, (oluşturulmuş ise) aile meclisi tarafından veya vesayet hakimi tarafından verilmelidir.

Bakım altındaki yetişkinler için, izin, bakıcı huzurunda birey tarafından verilir. Eğer Etik Kurul, bireysel dokunulmazlığa veya insan vücudunun bütünlüğüne ciddi bir tehlike riski olduğunu düşünüyorsa, izin vesayet hakimi tarafından verilmelidir.

Mahkumlar için, biyomedikal araştırmalara katılım olası değildir.

Yasal koruma önlemlerine tabi olmayan ve fakat kendini ifade edemeyen yetişkinler için, izin ailesi veya olmuyorsa ilgili kişiyle yakın ve istikrarlı bağlantıları olan bir kişi tarafından verilebilir.²⁶

B.30 - Klinik denemede kimler kısıtlı kabul edilir?

22/11/2001 tarihli ve 4721 sayılı Türk Medeni Kanununda tanımlanan kısıtlılık bu kanunun Madde 405, 406, 407 ve 408 de açıklanmıştır.

Buna göre:

Madde 405- **Akil hastalığı veya akıl zayıflığı** sebebiyle işlerini göremeyen veya korunması ve bakımı için kendisine sürekli yardım gereken ya da başkalarının güvenliğini tehlikeye sokan her ergin kısıtlanır.

Madde 406- **Savurganlığı, alkol veya uyuşturucu Madde bağımlılığı, kötü yaşama tarzı veya malvarlığını kötü yönetmesi** sebebiyle kendisini veya ailesini darlık veya yoksulluğa düşürme tehlikesine yol açan ve bu yüzden devamlı korunmaya ve bakıma muhtaç olan ya da başkalarının güvenliğini tehdit eden her ergin kısıtlanır.

Madde 407- **Özgürlüğü bağlayıcı ceza;** Bir yıl veya daha uzun süreli özgürlüğü bağlayıcı bir cezaya mahkûm olan her ergin kısıtlanır.

Madde 408- **İstek üzerine;** Yaşlılığı, engelliliği, deneyimsizliği veya ağır hastalığı sebebiyle işlerini gerektiği gibi yönetemediğini ispat eden her ergin kısıtlanmasını isteyebilir.

B.31 - Klinik denemede Yasal Temsilci kavramı ne ifade eder?

Yasal temsilci: 4721 sayılı Türk Medeni Kanunu uyarınca, gönüllü olacak birey adına, gönüllünün klinik araştırmaya katılımı konusunda onay vermeye yetkili olan veli ya da vasiyi, ifade eder.

B.32 - Retrospektif araştırmalar klinik deneme kapsamında değerlendirilebilir mi?

Retrospektif araştırmalar klinik deneme olarak tanımlanamazlar. Gerekliğinde Etik Kurul onayı için Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u dahil uygun Etik Kurul'a başvurabilirler.³²

B.33 - Biyotıp Sözleşmesi'nin klinik denemeler ile ilgisi nedir?

"BİYOLOJİ VE TIBBIN UYGULANMASI BAKIMINDAN İNSAN HAKLARI VE İNSAN HAYSIYETİNİN KORUNMASI SÖZLEŞMESİ: İNSAN HAKLARI VE BİYOTIP SÖZLEŞMESİ" açık adı ile tanınan bu sözleşmenin V. Bölümü "Bilimsel Araştırmalar" başlığı ile klinik denemelere ayrılmıştır ve klinik denemelerde göz önüne alınması gereken kuralları irdelemektedir.

Türkiye tarafından da 2011 yılında onaylanan "Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokol" de dikkate alınmalıdır.³³

B.34 - Faz IV klinik denemeler için bütçe gerekli midir?

Evet. Bu dönem için sadece Gözlemsel Araştırmalarda bütçe gerekli değildir. Ancak örneğin gözlemsel araştırmada da bir biyolojik materyelin tetkiki söz konusu olacak ise burada da bir bütçe oluşturulması gereklidir.³²

B.35 - Klinik denemelerde zaman açısından BGOF ne zaman alınmalıdır?

Klinik deneme ile ilgili işlemler başlamadan en az 24 saat önce bu süreç tamamlanmış olmalıdır.³²

B.36 - Sporcuların kullandığı destek ürünleri ile yapılacak klinik denemeler için Kurum izni gerekli midir?

Klinik denemeler kapsamına gireceği için Etik onay dışında Kurum izni de gereklidir.³²

B.37 - Örneğin sadece kan alma ile yapılacak bir araştırma klinik deneme olarak değerlendirilir mi?

Hayır.³²

B.38 - Özel hastanelerde klinik deneme yapılabilir mi?

Özel hastanelerde klinik denemeler yapılamaz.

Normal koşullarda klinik denemeler, Gülhane Askeri Tıp Akademisi(yeni adı İle Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi) ve askeri eğitim araştırma hastaneleri dâhil üniversite sağlık uygulama ve araştırma merkezleri, üniversitelere bağlı onaylanmış araştırma geliştirme merkezleri ve Sağlık Bakanlığı eğitim ve araştırma hastanelerinde tercihen klinik araştırma yapmak üzere tasarlanmış yerlerde yapılabilir. Bu merkezler ve hastanelerde yapılan klinik araştırmalara, gereğinde bu merkezlerin ve hastanelerin koordinatörlüğünde veya idari sorumluluğunda olmak kaydı ile belirtilen niteliklere haiz özel sağlık kurum ve kuruluşları da dâhil edilebilir.^{9,32}

B.39 - Klinik denemeyi başlatan ekibin süreçte değiştirilmesi olası mıdır?

Evet. Ancak bu durumda değişiklik başvurusu ile Etik Kurul'a ve TİTCK'na başvurulmalıdır.

B.40 - Çok merkezli klinik denemelerde süreç devam ederken herhangi bir nedenle bir Merkezin kapatılması durumunda bu merkezde izlenen gönüllülerin akibeti ne olur?

Gönüllülerin klinik denemenin o aşamasından itibaren başka bir Merkezde izlenmesine devam edilir ve klinik deneme verileri yeni Merkeze aktarılarak Etik Kurul bilgilendirilir.

B.41 - Klinik deneme bitiminde sonuç raporu kime verilmelidir?

İyi Klinik Uygulamaları 6.67.maddesi bu konuyu belirlemiştir.

“Destekleyici, araştırma tamamlandığında veya erken sonlandırıldığında, klinik araştırma raporlarının hazırlanmasından, Etik Kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna sunulmasından sorumludur.”³⁴

B.42 - Ülkemizde belli endikasyonlarda ruhsatlı olmayan ilaçların klinik denemesi yapılmak istendiğinde bu hangi faz çalışması olarak değerlendirilir?

Ruhsatlı ilacın KÜB’ünde o endikasyon bulunmuyorsa ruhsatlı olmasına rağmen bu ilaç ile yapılacak klinik deneme Faz III kapsamında değerlendirilir. Ancak bu ruhsatlı ilacın bu endikasyonu ülkemizde yapılmış olan “endikasyon dışı kullanım listesi”nde yer alıyorsa bu endikasyon, yeni bir endikasyon olarak değerlendirilmeyebilir.

B.43 - Çocukların dahil edileceği klinik denemelerde BGOF ne gibi özellikler taşımalıdır?

Çocuklarda gerçekleştirilecek klinik denemelerde BGOF dahil izlenecek her türlü süreç TİTCK’in “Pediyatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz” u kapsamında ele alınmalıdır.³⁵

B.44 - Klinik denemede uygulanan rutin tetkiklerin de araştırma bütçesine dahil edilmesi gerekir mi?

“İlaç ve Biyolojik Ürün Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” Madde 23’ e göre dahil edilmesi gerekir.⁹

B.45 - Klinik denemeler ile ilgili belgelerin saklanma süresi ne kadardır?

TİTCK sitesinde bulunan “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ve bununla ilgili yapılan değişikliklere bakıldığında Md. 13 altında bu belgelerin saklanma süresi “5” yıl olarak bildirilmesine rağmen aynı kurumun yaptığı duyuru 67 ile bu belgelerin saklanma süresinin “Danıştay İdari Dava Daireleri Kurulu” 2015/1239 sayılı kararı ile “14” yıla çıkarıldığı duyurulmuştur.

14 yıllık sürenin nereden geldiği sorgulandığında bu sürenin 07.07.1993 tarihli ve 21630 sayılı “ARŞİV HİZMETLERİ HAKKINDA YÖNETMELİK” de devlet belgelerinin saklanması süresi esas alınarak düzenlendiği anlaşılmaktadır.

B.46 - Etik Kurul’un işleyişi ve sorumlulukları yazılı standartlara bağlanmalı mıdır?

Etik Kurul’un işleyişi ve sorumlulukları, Helsinki Deklerasyonu’nun ve İyi Klinik Uygulamaları’nın genel ilkelerine ve yürürlükteki yerel, uluslararası yönetmeliklere uygun, ayrıntılı bir dizi yazılı standart çalışma yöntemleri (SÇY) içinde tanımlanmalıdır. SÇY’lerinin içeriği Etik Kurul’un hedefi, rolü, üyeliği ve toplantıları, bilgilendirilmiş rıza, doku örnekleme, ilk gözden geçirme, sonraki gözden geçirmeler, değişiklikler, olumsuz olay bildirim, ilerleme raporlaması, denemenin izlenmesi, gözden geçirme, eğitim faaliyetleri ve kayıt tutma gibi konuları kapsamalıdır.⁷

Bu konuda TİTCK tarafından 13 Kasım 2015 tarihinde yayınlanan “KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE BİYÖYARLANIM/BİYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMALARINI ETİK KURULLARININ STANDART ÇALIŞMA YÖNTEMİ ESASLARI” temel alınmalıdır.

B.47 - Oviedo sözleşmesinin etik açıdan önemi nedir?

İspanya’nın Oviedo şehrinde 4 Nisan 1997 de imzalanan ve 1 Aralık 1999 da yürürlüğe giren bu sözleşme “İnsan onurunu ve kişinin biyoloji ve tıp uygulamaları alanındaki temel hak ve özgürlüklerini garanti altına alır”. Özellikle biyoloji ve tıp alanında yapılacak bilimsel araştırmalarda, bu araştırmalara katılacak kişilerin korunmasına yönelik maddeler içerir.¹⁵

Aslında Oviedo sözleşmesi ile “Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi” aynı sözleşmenin farklı ifade edilmesidir.(Bkz. Soru B.33)

Bu çerçevede Etik Kurul’a sunulan projelerin değerlendirilmesinde, biyomedikal araştırmalara katılacakların “korunması” öncelik kazanır. Bir protokolün “etik” niteliğini belirlemek, Etik Kurul üyeleri için, metodolojik boyutlarının yanı sıra bilimsel uygunluğu yanında, katılımcı haklarına saygıyı gözardı etmeden değerlendirmek, anlamına gelir.¹⁵

B.48 - Klinik denemede plasebo kullanımı etik midir?

Helsinki Bildirgesi 2013 versiyonu Madde 33 bu soruna çözüm üretmiştir:

“yeni yöntem veya deneme ürünü bilinen kanıtlanmış yöntem veya deneme ürünü ile karşılaştırılmalıdır; bununla beraber kanıtlanmış tedavi / yöntem olsa bile metodolojik ve teknik nedenler, ciddi ya da geri dönüşü olmayan bir zarar vermek koşulu ile plasebo kullanmayı / tedavisiz bırakmayı gerektirebilir” diyerek bu durumu etik kılmıştır.

Önceki versiyonda yer alan Madde 29 “etkin ve referans sayılabilecek bir tedavi varsa plasebo karşılaştırması etik olmaz” der.

Ancak soru, mevcut referans etkin tedavinin plasebo’dan ne kadar iyi olduğunun belirlenmesidir.

Karşılaştırılan ürün plasebo etkisizliğinden çok az farkla etki gösteriyorsa bunun referans olarak kullanılması ne kadar etik olur. Özellikle FDA bazı kullanım alanlarında plasebo kontrolü yapılmadan elde edilecek sonuçlar ile etkisiz ilaçların piyasaya çıkabileceğini iddia etmiştir.

Bu nedenle bazı durumlarda kullanılan plasebo ile araştırma ilacını alan grupta gözlenen yararın, diğer başka etkenlerden çok araştırma ilacını oluşturan etkin maddeye ait olduğu gösterilebilir.

Bu açıdan plasebo” geriye dönüşü olmayan bir zarar vermemek koşulu “ gözetilerek onkoloji alanı gibi ciddi hastalık durumlarında da “add-on” (Bkz. Soru A.10) veya “çapraz deneme” yöntemleri ile uygulanabilir.

Plasebo’nun tanımına gelince Latince “hoşuna gidecek” anlamında türetilmiş bir sözcüktür.

Bireye veya hastaya “etkili” olarak sunulan, ancak farmakolojik olarak etkili maddeyi yoksun, fakat her yönüyle etkili madde içeren bir ilaca benzeyen farmasötik şekil olarak tanımlanır. Bunun araştırılan ilaç yerine ikame edilmesindeki amaç uygulamanın psikolojik sonuçlarını ortaya çıkarmak veya denetlemektir.

Plasebo uygulaması, kökeni öznel olan ve hastanın bir ilacın potansiyel etkilerine olan güvenine karşılık gelen, “plasebo etkisi” adı verilen ölçülebilir bir etkinin ortaya çıkmasına yol açar. Plasebo etkisi ayrıca, sağlıkçıların (doktor, hemşire, eczacı vb.) yaklaşımından kaynaklanan etkileri de içerir.

Plasebo etkisi altında bir hastada, semptomların şiddeti azaldığında “plasebo yanıtı” olduğu söylenir. Plasebo’nun istenmeyen bir olayı tetiklediği durumlarda ise, bir “nocebo etkisi”sinden söz edilir.

B.49 - Klinik araştırmaların kayıt altına alınması etik açıdan gerekli mi- dir?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi

Madde 7

“tıbbi araştırmaların gönüllülerin haklarını ve esenliğini koruyan etik standartlar içinde yapılmasını”

Madde 16

“tıbbi girişimlerin istesek de istemesek de tehlike ve sakıncalar içerebileceğini;”

Madde 35 ise

“klinik denemenin etik onay aldıktan sonra ve başlamadan önce kabul edilebilir ve erişilebilir bir veri tabanına kaydedilmesini” öngörmüştür.”

Madde 36

“sonuçlar olumsuz olsa bile yayınlanmalı”

Yayında çıkar atışması, finans kaynakları, kurumsal bağlar açıklanmalı.

Yapılmaz ise, yeniden gerçekleştirilecek bir araştırmaya gönüllüler boş yere dahil edilmiş olacaktırdır.

Her kesimin gerçekleştirilen klinik deneme ile ilgili, gerekli bilgilere ulaşabilmesi ve ayrıca elde edilen bilgilerin yayınlanmasını izleyebilmek için, kayıt altına alınır.

B.50 - Etik Kurul çalışmayı askıya alabilir mi veya durdurabilir mi?

Bu konuda Etik Kurul sadece gerekçesi ile birlikte aldığı kararı uygulanmak üzere TİTCK'e önerir ve bu konuda son kararı, ilgili bu makam verebilir.

B.51 - Klinik deneme bütçesi niçin önemlidir?

Herhangi bir biyomedikal araştırma, araştırmanın destekleyicisi tarafından karşılanması gereken ciddi maliyetleri gerektirir. Ancak, destekleyici ile anlaşarak, araştırmanın maliyetinin finansmanını araştırmanın mali yöneticisi olacak nc bir kişiye emanet etmek mümkündür. Yine de, araştırmanın destekleyicisi bu finansmanın varlığından sorumlu olmaya devam eder.

Klinik deneme bütçesi, biyomedikal araştırma için yapılacak harcamaların tamamının listesidir. Araştırma bir hastanede yapılacak ise, deneme bütçesi hastane yönetimine danışarak oluşturulmalıdır. Olası ek maliyetler de öngörülmelidir.

Deneme bütçesinin gerçekçi bir yaklaşımla oluşturulması bazı konularda Etik Kurul onayı için önemli ipuçları verebilir. Örn. araştırmacıya yapılacak ödemeler çıkar çatışması veya olası yanlılık yönünden değerlendirilmelidir. Diğer taraftan denemeye katılan gönüllüler için daima bir risk söz konusudur. Klinik denemenin bütçe yetersizliği nedeni ile sonuca ulaşamaması katılımcıların heba edilmesi anlamına gelir ki etik açıdan bunun kabul edilmesi olası değildir.

B.52 - Etik Kurul'a uzmanı olmayan bir alanda klinik deneme başvurusunda nasıl bir yol izlenir?

Etik Kurul'un bu durumda o alan ile ilgili bir uzmanından belli ilkeler ile danışmanlık alma hakkı vardır ve bu yola başvurulmalıdır.

B.53 - Etik Kurul'lar nasıl oluşturulur? Süresi ne kadardır?

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik 13/9/2015 gereğince:

Etik kurullar üniversitelerde rektörün, Kamu Hastane Birliklerinde genel sekreterin, Gülhane Askeri Tıp Akademisinde dekanın teklifi ve Kurumun onayıyla kurulur ve bu onay tarihi itibarıyla faaliyetlerine başlar.

(İlgili yönetmelik'te gerekli düzeltme yapılmamış olmakla beraber burada sözü edilen Kamu Hastane Birlikleri, T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü olarak; Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Haydapaşa Gülhane Askeri Tıp Akademisi ise Haydarpasha Sultan Abdülhamid Eğitim ve Araştırma Hastanesi olarak değiştirilmiştir.)

Oluşturulan Etik Kurulların geçerlilik süresi 2 yıldır.⁹

B.54 - Klinik deneme etiğinde araştırmacı broşürü'nün önemi nedir?

Araştırmacı Broşürünün gerekliliği, Helsinki Bildirgesinin aşağıdaki maddelerinde yer bulmaktadır:

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi

Madde 17

"araştırmacının yararına kıyasla, araştırmacının doğurabileceği olası tehlike ve sakıncalar da değerlendirilmeli"

Madde 18

“risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve bunlar ile baş edilebileceğinden emin olmadıkça araştırma yapılmamalı”

Madde 21

“araştırmalar bilimsel ilkelere uygun ve etik koşullarda gerçekleştirilmiş yeterli klinik öncesi ve klinik literatür bilgisine sahip olmalı”

“Tıbbi araştırmalar, hayvan deneylerinden elde edilen bilgilere dayandırılmalı ifadesine ek olarak, hayvanların da esenliğinin göz ardı edilmemesi” öngörülür

“Riskleri en aza indirmek için her türlü önlem alınmalı, yarar yüksek ise araştırma yapılmalı.” der.

Araştırmacı Broşürü (AB), insanlara uygulanacak araştırma ürünü hakkındaki, tüm ilgili klinik olmayan ve klinik verileri özetleyen kapsamlı bir belgedir. AB, klinik deneme ile ilişkili olarak araştırmacıya, araştırmanın riskleri ve olası yan etkilerin yanı sıra gerekli olabilecek özel analizler, gözlemler ve önlemleri anlamasına yardımcı olmak için bir “Veri ve Öneriler Özeti” bölümü içerir.

AB ayrıca, deneme katılımcılarının klinik yönetiminin nasıl sağlanacağı hakkında bilgi sağlar. Destekleyici, o güne kadarki bilgileri AB’de güncellemekten sorumludur. AB kritik öneme sahiptir. Aynen bir ilaca pazarlama ruhsatı verildiğinde ve ticari kullanım için reçete edilmeye başladığı zamanda olduğu gibi, AB, araştırma ilacı ile ilgili o güne kadar yeni ve önemli bilgiler ortaya çıktıkça, yıllık olarak gözden geçirilmeli ve güncellenmelidir. Böylece ilaç geliştirilmesinde atılacak her yeni adım öncesi elde edilmiş bilgiler ile bir sonraki dönemin yarar/risk değerlendirmesinin daha sağlıklı yapılabilmesi sağlanmaktadır.

AB’nün neler içermesi ve hangi düzende hazırlanmasının örneği İKU’da ayrıntılı bir şekilde anlatılmaktadır.¹⁷

B.55 - Sağlıklı veya hasta gönüllülere klinik deneme kapsamında yapılacak ödemelerde nasıl bir yol izlenmelidir?

İlgili mevzuat gereği, sigorta teminatı dışında, gönüllülerin araştırmaya katılım ya da devamlılığını sağlamaya yönelik ikna edici teşvik veya mali teklifte bulunması yasaktır.³⁹ Ancak ilgili mevzuatta hasta gönüllülerin araştırmaya katılımlarından doğacak iye masraflarının ve sağlıklı gönüllülerin çalışma günü kaybından doğacak gelir kayıplarının araştırma bütçesinden karşılanması gerektiği de belirtilmektedir. Bu noktada Etik Kurul’ların yanıtlaması gereken en önemli nokta, özellikle sağlıklı gönüllülerin Faz 1 denemelere katılımından kaynaklanan iş günü kaybı bedeli ile teşvik edici miktar arasındaki çizginin ne olduğu sorusudur. Bu

konuda Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı kayıtlarından elde edilecek güncel yevmiye çizelgeleri bu ödemelerin miktarı konusunda yol gösterici olabilir. (Ayrıca Bkz. Soru B.3)

B.56 - Biyofarmasötik ürünleri içeren ilaç klinik denemelerinde, potansiyel geç immunojenisite ve buna bağlı advers reaksiyon riski göz önünde bulundurulduğunda sigorta kapsam ve süresi ne olmalıdır?

İmmunojenisite, biyofarmasötiklere ilişkin bir endişe kaynağı olup ilacın etkililik ve güvenliğini etkileyen önemli bir faktördür. Bir ürüne ilişkin immunojenisite herhangi bir klinik etkisi olmayan laboratuvar bulgusundan yaşamı tehdit eden reaksiyona kadar değişen geniş spektrumda ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonlar etkililik kaybına, etkililik artışına, endojen proteinlerin nötralizasyonuna ya da genel immün etkilere (anafilaksi, serum hastalığı vb.) yol açabilir. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), 18 Mayıs 2017 tarihinde Terapötik Proteinlerin İmmunojenisitesinin Değerlendirilmesine ilişkin bir kılavuz yayımlamıştır.⁴⁸ İlgili kılavuzda klinik denemelerin yavaş ve geç gelişen immün reaksiyonların değerlendirilmesi için uygun olmadığı ve pazarlama sonrası risk yönetim planının bir parçası olarak immunojenisite değerlendirmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır.⁴⁸ Bu noktada biyofarmasötik klinik denemelerine katılan gönüllülerde deneme bittikten ve sigorta süresi dolduktan sonra ortaya çıkabilecek klinik gecikmiş immunojenisite reaksiyonlarının sigorta kapsamına alınıp alınamayacağı önemli bir soru olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik Araştırmalarda Yapılacak Sigorta Teminatına İlişkin 13.11.2015 tarihli Kılavuzda konuya ilişkin herhangi bir madde yer almamaktadır. Bu noktada gönüllü esenliğinin temel koruyucusu olan etik kurullara büyük sorumluluk düşmektedir. Etik Kurul ilgili biyofarmasötik ajanın prelinik ve mevcut ise erken faz çalışmalarını dikkatle değerlendirmeli, bu kısıtlı bilgiler ışığında sigorta kapsamı süresi konusunda karar vermelidir. Bunun yanı sıra sigorta teminatına gecikmiş immunojenisiteye ilişkin bir madde eklenerek bu madde kapsamının diğer maddelere ilişkin sigorta kapsamı süresinden farkı olarak belirlenmesi bir diğer seçenek olabilir. Bu durumda eğer klinisyen, gönüllüde/hastada ortaya çıkan klinik durumun gecikmiş immunojenisite ilişkili olduğunu ortaya koyar ise ilgili süreç sigorta teminatı kapsamına alınarak gönüllünün klinik denemeye bağlı ek kayıplarının önüne geçilebilecektir.

TİTCK, araştırma ürünün biyolojik kökenli rekombinant bir ürün olması ve tedavinin olası geç dönem etkilerine bağlı zararları kapsayacak şekilde, geçerli olan sigortanın çalışma bitiminden sonraki en az 5 yıl süreyi içerecek şekilde düzenlenmesi gerektiğini belirtmektedir.⁴⁰

B.57 - Etik Kurul ile anlaşmazlığa düşen destekleyicinin/araştırmacının başvurabileceği bir üst makam var mıdır?

Etik Kurul'lar doğası gereği bağımsız, hiyerarşik düzen içerisinde konumlandırılmamış bir yapıya sahiptir. Etik Kurul'lar üniversitede rektörün, kamu hastanelerinde de genel müdürlüğün önerisi ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun onayı ile kurulurlar. Etik Kurul'ların bağımsız karar verme gücünü korumak amacı ile ilgili mevzuatta Etik Kurul'larda araştırma yapılan yerlerin üst yöneticilerinin (Rektör, Rektör Yardımcısı, Dekan, konu ile ilgili Enstitü Müdürü veya Merkez Müdürü, Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreteri, Başhekim, Hastane Yöneticisi) görev alamayacağı açıkça vurgulanmıştır. Bununla birlikte klinik araştırma paydaşları (araştırmacılar, gönüllüler, destekleyici vb.) Etik Kurul karar ve uygulamaları konusunda anlaşmazlığa düşebilirler. İlgili mevzuat gereği Etik Kurul karar ve uygulamalarına ilişkin anlaşmazlık durumunda ilgili yönetmelikte adı geçen Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu'na başvuruda bulunulabilirler.³⁹ Ancak bu Kurul'un sorumluluk ve yetkileri belirlenmemiştir. Bu konunun açıklığa kavuşturulmasında yarar vardır. (Bkz. Soru C.12)

B.58 - Araştırmaya katılan gönüllüler, ilgili çalışma kapsamında herhangi bir nedenle bireysel olarak Etik Kurul'a başvurabilir mi?

Bu duruma ilişkin herhangi bir mevzuat maddesi olmamakla birlikte gönüllülerin imzaladıkları bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda sorumlu araştırmacının iletişim bilgilerinin yanı sıra araştırmacının onaylandığı Etik Kurul bilgileri de yer almalıdır. İlgili mevzuatta gönüllülerin araştırmaya ilişkin tereddüt edilen noktaları Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na yazılı olarak iletebileceği ve bu durumda Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu'nun görüş bildirebileceği ifade edilmektedir.³⁹

B.59 - Plaseboya atanmış olmak, gönüllü için daha sonra hukuki bir hak doğurur mu?

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda plasebo koluna atanmaya ilişkin olasılıkların ayrıntılı olarak bildirilmiş olduğu sürece (aslında bildirilmiş olması gerekir), ilgili olur formunu imzalayan gönüllü/hasta, plasebo koluna atandığı için herhangi bir bireysel hak ihlaline ilişkin başvuruda bulunamaz. Ancak gönüllü çalışma sürecinin herhangi bir anında gerekçe belirtme zorunluluğu olmaksızın çalışmadan ayrılabilir.

B.60 - Araştırmacı tarafından başlatılan (Akademik), aktif kontrol olarak mevcut en iyi tedaviyi içeren Faz 4 klinik denemelerde aktif kontrol ilaçları Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanabilir mi?

İster araştırmacı tarafından desteklenen (investigator initiated trial-IIT), ister endüstri destekli (industry sponsored) olsun Faz 4 Klinik denemelerde araştırılan ilacın ya da aktif kontrol olarak tanımlanan karşılaştırma ürünün Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanması olası değildir. Sosyal Güvenlik Kurumu, yalnızca gözlemsel ilaç çalışmaları mevzuatına uygun şekilde tasarlanmış, Etik Kurul ve TİTCK tarafından bu çerçevede değerlendirilmiş çalışmalar için araştırma ürününü karşılamaktadır.⁵⁰ Bilindiği üzere mevzuatta gözlemsel ilaç çalışması "ilaçların ülkemizde ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, Sağlık Bakanlığı'nın güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalar" olarak tanımlanmaktadır.⁵⁰

B.61 - Akademik alışmalar ve Araştırmacı tarafından desteklenen çalışmalar ile endüstri destekli çalışmalar arasında klinik araştırmalar hakkında yönetmelik ve düzenleyici otorite (TİTCK) perspektifinden herhangi bir farklılık mevcut mudur?

Hayır. Gözlemsel İlaç alışmaları Kılavuzunda belirtilen şartlar dışındaki tüm pazarlama sonrası çalışmalarda araştırma ürünleri destekleyici tarafından karşılanmalıdır. Bununla birlikte gözlemsel ilaç çalışmaları kılavuzunda belirtilen koşulları taşıyan çalışmalarda ilacın destekleyici tarafından temin edilmesi söz konusu değildir.

Diğer taraftan Etik Kurul ve TİTCK başvurularında akademik amaçlı çalışmalardan başvuru creti alınmazken, endüstri destekli çalışmalarda kurum tarafından önceden belirlenmiş başvuru ücretleri destekleyici ya da yasal temsilcisinden istenmektedir.

B.62 - Gözlemsel ilaç çalışmaları ile faz 4 klinik araştırmalar arasındaki etik ve idari farklılıklar nelerdir?

Gözlemsel ilaç çalışmaları güncel mevzuatta, "ilaçların Türkiye'de ruhsat aldığı endikasyonlar, pozoloji ve uygulama şekillerinde, Sağlık Bakanlığının güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, **normalde** reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalar" olarak tanımlanmaktadır.⁵⁰ Burada önemli olan nokta, reçete edilmiş o etkin maddeyi içeren müstahzarların tümünün gözlemsel araştırmaya dahil edilmesi gereğidir.

Buna karşın Faz 4 çalışmalar; “Türkiye’de ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonlar pozoloji ve uygulama şekilleri, önerilen kullanımlarına yönelik güvenliliğinin ve etkililiğinin daha fazla incelenmesi veya yerleşik diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için fazla sayıda gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırma dönemi” olarak tanımlanmaktadır.³⁹

Yukarıdaki tanımlamalardan hareket ile temel farkın gözlemsel ilaç çalışmalarında “spontan reçete edildiği” durumlarda ilacın güvenlilik ve etkililiği araştırılırken, Faz 4 çalışmalarda “spontan” reçeteleme değil, ilacın ülkemizde ruhsatlı olduğu endikasyonlarda “çalışma kapsamında reçetelenmesi” söz konusudur. Bu bağlamda Faz 4 çalışmalarda çalışmanın başlangıç noktası her zaman “ilacın gönüllüye uygulanmasından öncedir”. Burada “reçetelenme” ve “uygulanma” terimleri özellikle önem taşımaktadır. Zira gözlemsel ilaç çalışmalarında hastaya ilaç reçetelenebilirken ve dolayısı ile Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanabilirken, Faz 4 Klinik denemelerde ilaç ve varsa karşılaştırma ürünü destekleyici ya da araştırmacı tarafından temin edilmektedir. Bu nedenle gözlemsel ilaç çalışmalarında tedavi kollarına randomizasyon söz konusu değildir. Zira ilgili yönetmelik gereği bu çalışmalarda “ilke olarak hastayı çalışmaya dâhil etmeye karar vermeden önce hastanın tedavisine başlanılmış ve tedavide kullanılacak olan ilacın reçete edilmiş olması gerekmektedir.” Faz 4 çalışmalarda ise Faz 3 çalışmalara benzer şekilde randomizasyon ve körlemeyi içeren tasarımların kullanımı olası olabilmektedir.

B.63 - Ülkemizde yürütülen ya da yürütülmesi planlanan çok merkezli, çok uluslu klinik çalışmalarda, çalışma tasarım ve yürütülmesi süreçlerinde uluslararası mevzuat ile ulusal mevzuatın çeliştiği durumlarda destekleyici gerekli düzenlemeleri hangi mevzuata göre yapmalıdır?

Ülkemiz mevzuatı uluslararası mevzuatın üstündedir. Bu bağlamda yalnızca uluslararası mevzuata göre düzenlemenin yapılması ve ilgili mevzuata atıfta bulunulması yeterli olmayacaktır. Gerekli düzenlemeler ülkemiz mevzuatına göre gerçekleştirilmelidir.

B.64 - Klinik ilaç denemelerine ilişkin kamusal alan ya da iletişim kaynakları yolu ile toplum haberdar edilebilir mi?

Öncelikle güncel mevzuat gereği ülkemizde yürütülen tüm klinik araştırmaların kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesinin zorunlu olduğu bilinmelidir. Bu veri tabanı TITCK Klinik Araştırmalar Portalı’dır. (<https://kap.titck.gov.tr>) Bu portal, ülkemizde yürürlükte olan ilgili mevzuat gereğince gönüllü insanlar üzerinde yürütülen akademik veya destekleyicisi olan klinik araştırmaların kayıtlarının tutulduğu veri tabanıdır. Bu portal sayesinde hastalar ve diğer paydaşlar hastalıklarına

ya da ilgi alanlarına yönelik ülkemizde yürütülen çalışmalardan haberdar olabilirler. Konuya ilişkin uluslararası portaller ise <https://www.clinicaltrials.gov/>, <https://www.eudract.ema.europa.eu/> gibi veri tabanlarıdır.

Bir klinik denemede etik kurul ve TITCK tarafından önceden onaylanmak ve izin alınmak kaydı ile yürütülmekte olan klinik denemeye ilişkin sergileneceği kamusal alan dâhil olmak üzere broşür ya da duyuru kullanılabilir. (Ayrıca Bkz. Soru B.6)

B.65 - Klinik Denemelerde Faz 1,2,3,4 dönemleri neyi ifade eder?

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'te belirtilen tanımları ile ilgili dönemler³⁹;

Faz I: Araştırma ürününün farmakokinetik özelliklerinin, toksisitesinin ve vücut fonksiyonlarına etkisinin tespit edilebilmesi için sağlıklı gönüllüler veya sağlıklı gönüllülerde çalışılmasına imkân olmayan durumlarda hasta gönüllülere uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemidir.

Faz II: Araştırma ürününün terapötik doz sınırlarının, klinik etkililiğinin ve emniyetinin araştırılması amacıyla, gönüllü hastalara uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemidir.

Faz III: Faz I ve Faz II dönemlerinden geçmiş araştırma ürünün yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanarak, etkililiği, emniyeti, yeni bir endikasyon araştırması, farklı dozları, yeni verilmiş yolları ve yöntemleri, yeni bir hasta popülasyonu ve yeni farmasötik şekiller yönünden denendiği klinik araştırma dönemidir.

Faz IV: Türkiye'de ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri, 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 dönemlerin yanı sıra son zamanlarda Faz 0 (exploratory= keşifçi denemeler) denemeler kavramı geliştirilmiştir. Mikrodoz çalışmaları olarak da ifade edilen bu çalışmalarda sınırlı sayıda sağlıklı gönüllüye, farmakolojik etki gösterdiği dozun çok daha altında bir doz verilerek bir ilaç molekülünü, etkisini gösterdiği ya da metabolize edildiği moleküler düzeyde izleyebilmek amaçlanır. Genellikle ilaç molekülleri C₁₄ ile işaretlenerek ilacın insan vücudunda nasıl metabolize edildiği, hedef reseptör/doku/organ üzerinde ne derece konsantr olabildiği izlenebilir. (Bkz. Soru H.1 – B.67)

B.66 - Ruhsatlı bir ilaç ile yapılacak bir klinik deneme hangi durumlarda Faz III deneme olarak değerlendirilir?

Ruhsatlı bir ürün olsa dahi, araştırma ürününün yeni bir endikasyon araştırması, farklı dozları, yeni verilmiş yolları ve yöntemleri, yeni bir hasta popülasyonu ve yeni farmasötik şekiller yönünden denendiği klinik araştırmalar Faz III olarak değerlendirilir.

B.67 - Klinik deneme aşamaları ne anlam ifade eder?

İlaç geliştirilmesinin son aşaması olan ruhsatın alınabilmesi klinik denemelerin Faz adı verilen ve her birinin sınırları belirlenmiş 3 safhada gerçekleştirilmiş olması gerekir:

Faz I: az sayıda sağlıklı veya etik nedenler ile onkoloji'de, hasta gönüllü üzerinde (örn. hastalığı ilerlemiş kanser hastaları ...) araştırma ilacının farmakokinetik ve farmakodinamik (vücutta uygulamadan kaynaklanan tüm etkilerin niteliksel belirlenmesi) özelliklerini, güvenliliğini ve organizmanın bu yeni ürünün değişik dozlarına karşı dayanıklılığını (DLT=Doz sınırlayıcı toksisite) değerlendiren klinik denemelerdir. Bu dönem bile kanser hastalarında tümörün gerilemesine veya stabilize olmasına yardımcı olabilir.

Başlangıç dozu prelinik çalışmalardan tanımlanır: sıklıkla hayvanlarda LD10 dozunun 1 / 10'u (LD10 = sağlıklı farelerin% 10'u için öldürücü doz)

Dozu arttırma yöntemleri kronolojik olarak önemli değişikliklere uğramıştır: Fibonacci, geliştirilmiş Fibonacci, Hızlandırılmış Arttırma Yöntemi, Sürekli Yeniden Değerlendirme Yöntemi, Farmakokinetik İle Yönlendirilen Arttırma Yöntemi, gibi. Her birinin önemli ayrıntıları vardır.

Bunlarda kohortlardan oluşan basamak yönteminden yararlanır. Hepsinde DLT ayrıntılı olarak ele alınır. DLT için kabul edilemeyecek yan etkiler konusunda "U.S. National Cancer İnstitut" tarafından yayınlanan "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)" kullanılır.

Faz I denemelerinde tolere edilebilecek en yüksek doz (MTD) da belirlenmeye çalışılır.⁶³

Faz II: araştırılan ilacın en uygun dozunu araştıran, etkililiği ve güvenliliğini dolaşımı ile yarar/zarar oranını, ilgili patolojiden muzdarip az sayıda hastada değerlendiren klinik deneme dönemidir.

II. evrede en çok kullanılan kriter, uluslararası ölçütlere göre hastalarda tümör kitlesinin tamamen veya kısmen azalmasını aramayı içeren Nesnel Yanıt Oranı (Objective Response Rate) dur.

Fazlardan bu evrede Faz I de elde edilen veriler de doğrulanmaya çalışılır.

Çevrimiçi araştırması, bu gelişim aşamasında, özellikle farmakogenomik veya biyobelirteç araştırmaları açısından önemli bir rol oynar.

Bu evrede kullanılan birçok deneme yöntemi (tek kollu, çift kollu veya Gehan ve Fleming yöntemleri...) vardır.⁶⁴

Faz III: araştırılan bir ilacın ilgili patolojiden muzdarip çok sayıda hasta üzerinde güvenliliğini ve etkililiğini değerlendiren klinik deneme dönemidir. Bunlar, çoğu zaman birkaç yıl boyunca yürütülen büyük ölçekli ve genellikle kontrollü, randomize ve paralel veya çapraz grup ve faktoryel tasarım, klinik denemelerdir. Karşılaştırma ilacı olarak bir referans ilaç seçilir. Duruma göre Plasebo kullanılabilir.

Karşılaştırılan ilaçtan daha kötü değil veya üstün olduğu bu evrede değerlendirilir.

Her bir Faz, bir öncekinden yeterli ve tatminkar veriler elde edildikten sonra başlatılır. Bazı durumlarda bir önceki Faz'a geri dönüş yapılabilir. (Bkz Soru B.65)

Her bir aşamayı başarı ile geçen ve yeterli veri elde edilen bu aşamalardan sonra ancak ruhsat başvurusu yapılabilir.

B.68 - Klinik denemeye kimler katılabilir?

Geliştirilmekte olan yenilikçi ürün ile ilgili hastalıktan yakınan ve deneme protokolünün tanımladığı dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan herhangi bir birey, özgür iradesi ile verdiği olur sonrası, bu klinik denemeye katılabilir. Bunun dışında Faz I denemeleri (bazı durumlarda hasta gönüllüler de alınabilir) ve Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlilik (BY/BE) sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılır.

Bununla birlikte, bir klinik denemenin katılımcıya mutlak bir yarar sağlayacağı garanti edilemez. Gerçekten, bu ilaç adayının etkililiği ve güvenliliği bilinse idi, zaten bu araştırmayı yapmaya gerek kalmazdı: bu durum aslında bir "gerçek belirsizlik" ilkesidir.

Onkolojideki klinik denemelere katılma için hastaların yoğun isteği, özellikle metastatik aşamada, kanserlerin kötü prognozu ile açıklanmaktadır. Bu nedenle, hastalar için olasılıkla etkili olacak bu yeni ürünler ile yapılan klinik denemelere katılmak bazen yaşamsal önem taşımaktadır.

Diğer taraftan klinik denemelerin gönüllüleri korumayı amaçlayan düzenleyici kısıtlamalara da tabi olduğu göz ardı edilmemelidir.

B.69 - Klinik denemeyi gerçekleştirmenin kuralları nedir?

Klinik deneme, Etik Kurul'un olumlu görüşü ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) izni alındıktan sonra gerçekleştirilir.

Etik Kurul hazırlanan başvurunun biyomedikal araştırma olarak bilimsel ve etik açıdan kabul edilebilirliği, katılan gönüllülere verilen bilgilerin doğruluğu ve onların güvenliğinin sağlanması ve klinik denemenin mevzuata uygun sürdürülmesini garanti ederken, TİTCK araştırma ürününün etkililiği (Düzenleyici makam her bir önceki dönemi irdeleyerek bir sonraki dönem için izin verir), kalitesi ve doğru kullanımını sağlamış olur.

Ancak TİTCK, klinik deneme öğelerinin özellikle gönüllü güvenliliğini tehlikeye atacak birinin yerine getirilmemesi durumunda, Etik Kurul nerisi ile veya resen, herhangi bir zamanda bu denemeye müdahale edebilir, denemeyi durdurabilir veya sonlandırabilir.

B.70 - CiOMS'un klinik denemeler ile ne gibi bir ilişkisi vardır?

1949 yılında kurulan CiOMS veya "Uluslararası Tıbbi Bilimler Organizasyon Konseyi" 1982 yılında özellikle az gelişmiş ülkelerde HIV araştırmalarına katılan gönüllülerin korunması ile ilgili "Etik İlkeler Kılavuzu" yayınlamış ve daha sonraki yıllarda bunu geliştirmiştir.

C. ETİK İLKELER

C.1 - İnsan dokuları kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda etik sorunlar nelerdir?

Klinik denemede insan doku örnekleri, araştırmanın sonucuna çok fazla ve önemli bilgiler kazandırır. Etik konular, doku kullanımına ve potansiyel gizlilik ve rilerine erişim ve bunları onaylamaya odaklanmaktadır. İnsan dokusu, kan gibi vücut sıvıları dahil herhangi bir biyolojik materyaldir. Bağışçının bilgisi temelinde tanımlanır: Tanımlanmış, tanımlanmamış veya anonim olabilir.⁷

Bu dokular belli bir araştırma amacına uygun olarak veya henüz tanımlanmamış araştırmalar için toplanmış olabilir. Bu iki kategori, etik bir ikileme karşılığımıza neden olur, çünkü gelecekteki araştırmalar için ikincil kullanım, toplama sırasında dikkate alınmamış olabilir.⁷

Doku toplanmasını içeren araştırmalar, ilk olarak bir Etik Kurul onayını ve doku vericisinin veya temsilcisinin rızasını gerektirir. Onay içinde, alınacak doku tipi ve miktarı, nasıl alınacağı; işlevlerin güvenliliği ve girişim şekli; ticari amaçlar dahil olmak üzere potansiyel kullanımlar; bireysel dokunulmazlık ve gizliliği korumak için önlemler; depolama süresinin uzunluğu; koruma yöntemi ve klinik olarak ilgili bilgilerin açıklanması planı gibi, çeşitli durumlar yer almalıdır.⁷

Olur formunun daha sonraki kullanımını mümkün kılmak için, gelecekteki kullanımları reddetme, yalnızca anonim kullanımı, tanımlanmış kullanımı olası kılma, gelecekteki diğer çalışmalar için izin alınmasına izin verme ve kodlanmış kullanım ve gelecekteki her türlü deneme için izin verme gibi gelecekteki kullanımla ilgili seçenekler sunulmalıdır.⁷

C.2 - İnsanlar üzerinde genetik araştırmalar yapmanın etik açıdan sakıncası var mıdır?

İnsanlar üzerinde genetik araştırma yapılması, sağlık durumu ve hastalıklarda genetik katkıları anlamayı ve hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesine yönelik yeni yaklaşımları tanımlamayı amaçlamaktadır. Bir bireyin genetik yatkınlıkları, hastalığı önlemek veya hafifletmek için kullanılabilir. Bireyler ilaçlara farklı yanıt verirler ve bazen bu etkiler öngörülemez. İlaçlarla ilgili bu genetik etkideki farklılıklar, bireylerin yanıtlarındaki değişikliklere önemli ölçüde katkıda bulunabilir. Genetik ve tıbbın bu kesişimi, ilaç tedavisini kişiselleştirmek ve optimize etmek için yeni bir dizi yaklaşımı gündeme getirmiştir.

İnsan üzerindeki genetik araştırmalarda, bilgileri yönetmek adına bir plan geli-

tirmek için, Etik Kurul tarafından onaylanmak ve katılımcılardan bilgilendirilmiş onam almak özellikle etik açıdan önemlidir. Ayrıca, katılımcılar kendileri hakkında ortaya çıkan genetik bilgiyi alma ve bu bilgilerin herhangi bir kişiye açıklanıp açıklanmayacağı konusunda karar vermelidir. Genetik araştırma bilgileri bir katılımcıya açıklanacaksa, ona genetik danışmanlık da sağlanmalıdır.⁷

Genetik danışmanlık ilgili çalışma çerçevesinde destekleyici tarafından sağlanmalıdır.

C.3 - Bireysel dokunulmazlık (privacy) ve gizlilik (confidentiality) etik açıdan ne ifade eder?

Bireysel dokunulmazlık, özellikle kişisel bilgiler, düşünceler ve görüşler ve başkalarıyla kişisel iletişim konularında başkalarının müdahalesi olmamasıdır.⁷

Gizlilik, bu kişisel bilgileri yetkisiz erişim, kullanım, açıklama, değiştirme, kayıp veya hırsızlıktan koruma sorumluluğunu içerir. Araştırmacılar, katılımcıların kişisel bilgilerinin gizliliğini korumalı ve araştırma yaşam döngüsünün tüm aşamaları için gizlilik yükümlülüklerini yerine getirmek için uygulanan süreçlere uymalıdır. Yeni bir ikincil araştırma projesi için daha önce toplanmış bireysel verilerin kullanılmasında, Etik Kurul'un onayı alınmalı ve ilgili bireysel katılımcıların bilgilendirilmiş onamaları da bu bilgiyi içermelidir.⁷

C.4 - İlaç klinik denemelerinde, Etik Kurallara neden gereksinim duyulmuştur?

Yapılan klinik araştırmalarda, insan ve birey haklarına saygı gösterilmediği ve elde edilen verilerin kabul edilebilirliğinin düşük olması nedeniyle, etik kurallara gereksinim duyulmuştur.

C.5 - Genelde klinik denemelerin ilaç firmalarının ticari amaçla yaptıkları araştırmalar olması etik ikilem yaratmaz mı?

İlaç firmaları olmasa yeni ilaç gereksinimini kim karşılayabilir?

İlacın geliştirilmesi büyük maliyetler gerektirir.

Bu nedenle çoğu zaman, ilaç geliştirilmesi kaçınılmaz olarak ilaç firmaları tarafından finanse edilir. Bunların gerçekleştirilmesini etik kurallar dâhilinde denetleyebilmek için uluslararası standartlar oluşturulmuştur.

Giderlerin biran evvel kazanca dönüştürülmesi düşüncesi, bazen etik dışı davra-

nışların sergilenmesine neden olmuştur.

Özellikle ilaç firmaları yaptıkları yatırımların geriye dönüşünü sağlamak ve hızlandırmak için bazen inanılmaz baskılar yaparlar ve gönüllülerin yaşamlarını tehlikeye atabilirler veya en azından protokol ihlallerine göz yumabilirler.

Yaşanmış olayları gündemine alan İsviçreli Araştırmacı Gazeteciler, Eylül 2013” te yayınladıkları “ BERN Deklerasyonu” ile İsviçre İlaç Otoritesi SwissMedic’ in ilaç firmalarının bilimsel tarafsızlıkları konusunda daha duyarlı davranmasını istemişlerdir.

C.6 - Klinik deneme etiği için geçerli olan diğerleri yanında, kesinlikle gözardı edilemeyecek temel noktalar nelerdir?

Bu konuda 5 temel mecburiyet karşımıza çıkmaktadır:

- Öncesinde yapılan araştırmaların yeterli olması,
- Önerilen klinik denemenin bilimsel geçerliliğinin olması,
- Kabul edilebilir yarar-zarar bilançosu olması,
- Etik onay almış Bilgilendirilmiş Olur Formu bulunması,
- Klinik Deneme başvurusunun Etik Onay almış olması,

istenir.

C.7 - Etik kurul bütçede özellikle nelere bakmalıdır?

Bütçe formu eksiksiz doldurulmuş olmalıdır. Örn. gönüllü katılımcıya veya Sosyal Güvenlik Kurumu’na hiçbir külfet yüklememelidir. Özellikle içeriğindeki araştırmacıya ve gönüllü katılımcıya ödenecek miktarlar makul ve kabul edilebilir düzeyde, olmalıdır. (Bkz. Soru C.11)

C.8 - Etik Kurul klinik deneme başvurusunda kimlerin özgeçmişine gereksinim duyar?

Etik Kurul için sorumlu araştırmacı ve araştırmacıların özgeçmişleri yeterlidir. Destekleyici klinik denemeye katılanların tamamının özgeçmişlerini isteyebilir.

C.9 - TÜBİTAK veya benzeri kurumlara yapılacak proje başvuruları için, Etik Kurul koşullu onay verebilir mi?

Evet ve vermelidir. Bu tür başvurularda başvuru kurum başvuru değerlendirilmesini yaparken projenin etik boyutunu değerlendirmeyeceği için bu görüşe gereksinim duyabilir. Etik Kurul'un koşullu onayı için de, her türlü başvuru gereksiniminin (protokol, BGO, bütçe, ...) yerine getirilmesi gereklidir.

Projenin kurumca kabulü sonrası başvuru sahibi yeniden Etik Kurul'a sigortalama ile başvurarak projenin yürürlüğe girebilmesi için koşullu onayın gerçek onaya dönüştürülmesini sağlayarak ve bununla, ulusal yetkili kurumun da gerekli iznini alarak, araştırmaya başlayabilir.

C.10 - Translasyonel (çevrimsel) araştırmalar için Etik Kurul onayı gerekli midir?

Translasyonel Araştırmalar, temel tıp bilimlerinden elde edilen araştırma sonuçları ve bilginin, klinik deneme süreçlerine aktarılması ve bunun multidisipliner bir yaklaşım ve süreklilik ile gerçekleştirilmesini ifade eder. Burada amaç temel tıp bilimleri ile klinik bilimler arasındaki kopukluğu ortadan kaldırarak temel tıp bilimlerinde elde edilen bilginin gecikmeksizin klinik denemelere yansıtılmasıdır. Bu araştırmalar, temel bilimlerden klinik bilimlere, klinik bilimlerden de temel bilimlere olmak üzere iki yönlü olarak gerçekleştirilebilir. Amaç iki disiplin arasında bütünleşme ve işbirliği ile zaman kaybını ve bilginin unutulma/kullanılmama riskini en aza indirmektir. Bu araştırmalar araştırma süresini kısaltarak doğru hastaya doğru tedavinin doğru dozda verilmesinin önünü açarlar.

Bu tür araştırmaları temelde ikiye ayırmalıdır. Sadece tıbbi veya biyolojik materyel alınmak için tasarlanan ve bunun sonucuna göre ruhsatlı ilaçlardan birinin ilgili bireye uygulanması söz konusu ise bu durumda klinik deneme kapsamında sadece Etik Kurul'a yapılacak bir başvuru yeterlidir.

Ancak alınan tıbbi veya biyolojik materyel sonrası bireye, geliştirilecek yeni (ruhsatı olmayan) bir ürünün uygulanması söz konusu olacak ise bu son uygulamaya için, ayrıca girişimsel klinik deneme gerekleri yani hem Etik Kurul onayı, hem de yetkili makam izni alınması işlemleri yerine getirilmelidir.

Bu arada alınan tıbbi veya biyolojik materyel ile herhangi bir hayvan denemesi yapılacak ise bunun için de ayrıca "Hayvan Deneyleri Etik Kurulu" onayı gerektirir.

C.11 - Klinik deneme bütçesi niçin önemlidir?

Herhangi bir biyomedikal araştırma, araştırmanın destekleyicisi tarafından karşılanması gereken ciddi maliyetleri gerektirir. Ancak, destekleyici ile anlaşarak,

araştırmanın maliyetinin finansmanını araştırmanın mali yöneticisi olacak üçüncü bir kişiye emanet etmek mümkündür. Yine de, araştırmanın destekleyicisi bu finansmanın varlığından sorumlu olmaya devam eder.

Klinik deneme bütçesi, biyomedikal araştırma için yapılacak harcamaların tamamının listesidir. Araştırma bir hastanede yapılacak ise, deneme bütçesi hastane yönetimine danışarak oluşturulmalıdır. Olası ek maliyetler de öngörülmelidir.

Deneme bütçesinin gerçekçi bir yaklaşımla oluşturulması bazı konularda Etik Kurul onayı için önemli ipuçları verebilir. Örn. araştırmacıya yapılacak ödemeler çıkar çatışması veya olası yanlılık yönünden değerlendirilmelidir. Diğer taraftan denemeye katılan gönüllüler için daima bir risk söz konusudur. Klinik denemenin bütçe yetersizliği nedeni ile sonuca ulaşamaması katılımcıların heba edilmesi anlamına gelir ki etik açıdan bunun kabul edilmesi olası değildir.

C.12 - Başvurusu yapılan bir klinik deneme için Etik Kurul'dan onay alınamaması sonrası aynı başvuru başka bir Etik Kurul'a yapılabilir mi?

TİTCK'e yapılacak bir başvuru ile ikinci bir Etik Kurul belirlenmesi veya konunun "Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu" nda değerlendirilmesi istenebilir ve oraya başvurulabilir.

Batılı ülkelerde "Olumsuz bir görüş bildirildikten sonra, başvurunun ikinci bir etik görüş için revize edilmeden başka bir Araştırma Etik Kuruluna sunulması" appeal (temyiz) olarak adlandırılır.

C.13 - Eğitim ve Araştırma Hastanelerinde yapılacak klinik denemeler için Etik Kurul başvurusundan önce belli bir yerden izin alınması gerekli midir?

Bu klinik denemenin yapılması öngörülen yerde gerçekleştirilmesinin uygunluğunun İl Sağlık Müdürlüğü'ne sorulması ve oradan izin alınması, sonradan oluşabilecek sıkıntıları önlemesi açısından çok yararlıdır ve gereklidir.³²

C.14 - Etik Kurul'un toplanmasında ve karar almasında hangi esaslar geçerlidir?

Etik Kurul'un toplanması için üyelerin 2/3 çoğunluğu, karar alınması için salt çoğunluğun olması gerekir. Ancak kesirli durum söz konusu ise bir üst rakam aranır. Diğer taraftan bazı özel durumlarda klinik denemenin konusu ile ilgili uzman o

toplantıda bulunmuyor ise karar alınamaz. Örneğin pediatrik araştırmalarda çocuk hekiminin bulunmaması gibi...^{9,32}

C.15 - Klinik denemede adı geçmeyen bir kişi yayın aşamasında bu klinik denemeye dahil olabilir mi?

Normal koşullarda hayır. Ancak yayının hazırlanmasında bir şekilde ciddi katkısı olmuş ise dahil edilebilir.

C.16 - Vak'a takdimi Etik Kurul onayı gerektirir mi?

Hayır. Ancak yapılacak klinik uygulama için o hastadan olur alınmış olmalıdır.³²

C.17 - Yabancı ülke veya uluslararası değerlendirme ölçeklerinin türkçeye tercüme edilmiş versiyonunun geçerliliğini araştırmak üzere gerçekleştirilecek klinik denemenin yapılabilmesi için o ölçeği geliştirenin izni gerekir mi?

Hayır. Yayında onu referans olarak bildirmek yeterlidir.

C.18 - Klinik Denemenin Değerlendirilmesinde Etik Kurul nelere dikkat etmelidir?

Biyomedikal araştırmalar karşısında Etik Kurul'ların davranışı konusunda Avrupa'da yapılan bir anket çalışmasında 18 gerçekte Etik Kurul'ların:

- uygulamaları ve görev üstlenme tarzlarında önemli çeşitlilik,
- biyomedikal araştırma kavramının tanımı ve kabulünde belirsizlik ve farklılık,
- özellikle inovatif tedavi tipindeki projelerin değerlendirilmesinde etkin tavır almama,

şeklinde davranışlar sergilediği ortaya konmuştur.

Bu anket ışığında elde edilen verilere göre, biyomedikal araştırma taraflarının ve özellikle Etik Kurul'un mevzuatın uygulanmasında:

- test edilen ürünün yapısının,
- uygulanmak istenen bilimsel yöntemin,

önemli görülmediğini hatırlatmak gerekiyor.

Burada daha çok, genel olarak insanlarda herhangi bir yeni teknoloji kullanılmak istendiğinde, kurallar ile kişinin korunması, ona zarar vermeme düşüncesi galip gelir.

Mevzuat, insan üzerindeki denemelerin uygulanmasına sınırlar koymayı mümkün kılmakta ve fakat aynı zamanda araştırma taraftarlarının düşüncelerini yansıtmasına yardımcı olmaktadır. Ancak bunların uygulanabilmesi için herkes tarafından gerektiği şekilde anlaşılması, bütünselliğinin benimsenmesi, kabullenilmesi ve "sindirilmesi" gerekecektir.

Özellikle baskın veya egemen karakter yapısı taşıyan üyelerin bulunduğu Etik Kurul'larda, yanlış yapma oranı fazlalaşmaktadır.

Bunun için mevzuatta kullanılan kavramların bir açıklamasının ayrıntılı ve vak'a temelli olmak üzere yapılması ve bir araştırma protokolü tasarlanırken ve değerlendirilirken karşılaşılabilecek etik sorunlara yönelik bir eğitim ile bütünleştirilmesi gereksinimi kabul edilmelidir. Bu eğitim, düzenleyici mevzuatın tüm düzeylerindeki etik ölçütleri eşleştirecek tutarlılıkta yapılmalıdır.

Eğitim ön koşul olmakla birlikte yeterli midir? Anketi yapan uzmanlar uygulama için, tek başına eğitimin yeterli olamayacağı, yetkinlik kazanılması gerektiği ve bunun için de gerçekleştirilecek uygulamaları disiplinler arası ve çok disiplinli bir şekilde sorgulayarak değerlendirmenin önemini, vurgulamaktadırlar.

Diğer taraftan Etik Kurul verdiği olumlu veya olumsuz görüş ile, yetkili makamın vereceği izni de yönlendirici olacağı için, düzenleyici zincirdeki ve tıbbi bilginin geleceğini inşa etmedeki etik sorumlulukları, çok daha fazla olacaktır.

Başvuru dosyalarının, Etik Kurul Sekreteryasındaki değerlendirme süreci sırasındaki davranışların da, Etik Kurul'lar arasındaki farklılıkların ortaya çıkmasında önemli olduğu görülmüştür. Yanıt süreleri, öne sürülen eksikliklerin fazlalığı ve/veya bunlarla ilgili yetersiz açıklamalar, mevzuatın öngördüğünden farklı istekler, olumsuz görüş bildirme durumunda itibarlarının zedelenebileceği görüşü, Etik Kurul'ların davranış ayrıcalıklarında önemli bulunmuştur.

Etik Kurul değerlendirmesinde en önemli görev başkana düşmektedir. Mutlaka deneyimli ve bilgi birikimli birisi olmalıdır. Böylece bilgi ve deneyim eksikliği olan üyelerin, bu boşluğunu gidermede ve onlara yetkinlik sağlamada Başkan önemli bir rol üstlenir.

Başkan, Kurul'un görevini hatırlatarak; eylemini yönlendirir. Temel soruları sorarak tartışmayı bir arabulucu rolü ile yönetir, bu da etik meseleler karşısında bireyin korunması konusundaki tartışmaya odaklanmayı sağlar. Bu şekilde toplanılarda yapılan tartışmalar ile ulaşılan yetkinlik, iyi bir değerlendirme için de çok yararlı olacaktır.¹⁸

C.19 - Retrospektif tasarımı klinik araştırmalar için katılımcı gönüllülerden yazılı Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) alınması gerekli midir?

Retrospektif araştırmalar tamamen anonimleştirilmiş hasta verileri üzerinden yürütülecek ise Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) alınmasına gerek yoktur. Bununla birlikte anonim olmayan ya da kaynağı belirlenebilir verinin kullanımı söz konusu olacak ise BGOF alınması istenir.³⁸ (Ayrıca Bkz. Soru J.7 ve A.23)

C.20 - Araştırma ürününün, klinik denemenin bitiminde, destekleyici çalışmaya katılan ve araştırma ürününü kullanmakta olan yarar görmüş olgulara araştırma ürününü temin etmeye devam etmekle yükümlü müdür?

TİTCK'e göre, araştırma ürününden yarar gördüğü araştırmacı tarafından saptanan olgulara deneme sonlandırılmış olsa bile, destekleyici araştırma ürününü temin etmeye devam etmekle yükümlüdür. Bu yükümlülük, araştırma ürünü ilgili endikasyonda ülkemizde ruhsatlandırılıncaya dek devam eder. Bir başka deyiş ile ilacın ruhsatlandırılması destekleyicinin ürün temin yükümlülüğünü ortadan kaldırır. Araştırma ürününün Sosyal Güvenlik Kurumunca bedelinin karşılanmaması (geri ödeme kapsamında olmaması) ürün temin yükümlülüğü doğurmaz.

C.21 - Maliyeti yüksek bir araştırma ürününün ülkemizde ruhsat alması, destekleyicinin ürün temin zorunluluğunun ortadan kalkması için yeterli midir?

Ruhsatlandırılmış olması yeterlidir. Geri ödeme kapsamında olması koşulu aranmamaktadır.

C.22 - Klinik Deneme hâlihazırda sürmekte iken, araştırmacının ilgili merkezden ayrılması durumunda eğer ilgili merkezde aynı klinik disiplinden araştırmacı bulunmuyorsa ise mevcut hastaların akıbeti ne olmalıdır?

Gönüllü hak ve esenliğinin korunması adına, söz konusu araştırma merkezindeki gönüllüler coğrafi olarak en yakın araştırma merkezine yönlendirilmelidir. Elbette bu süreç araştırma sürecinin tüm basamaklarında uygulandığı üzere gönüllülük esasına dayandırılmalıdır. İlgili transferden kaynaklanan ve gönüllüye ek maliyet oluşturan iaşe ve yol bedelleri de araştırma bütçesinden karşılanmalıdır. (Ayrıca Bkz. Soru B.39)

C.23 - Klinik deneme bitiminde körlüğün korunması amacı ile araştırma ürününün ve var olan en iyi tedavinin gönüllülere verilmemesi etik açıdan uygun olabilir mi?

Bu yaklaşım, yeni oral antikoagulan Faz III klinik denemelerinde yaygın şekilde kullanılan bir uygulama olmuştur.

Öncelikle, araştırma ürününün plaseboya ya da var olan en iyi tıbbi tedaviye üstünlüğü gösterilmiş ise destekleyici ilgili endikasyonda ruhsat alınca dek araştırma ürününü gönüllülere tedarik etmekle yükümlüdür.

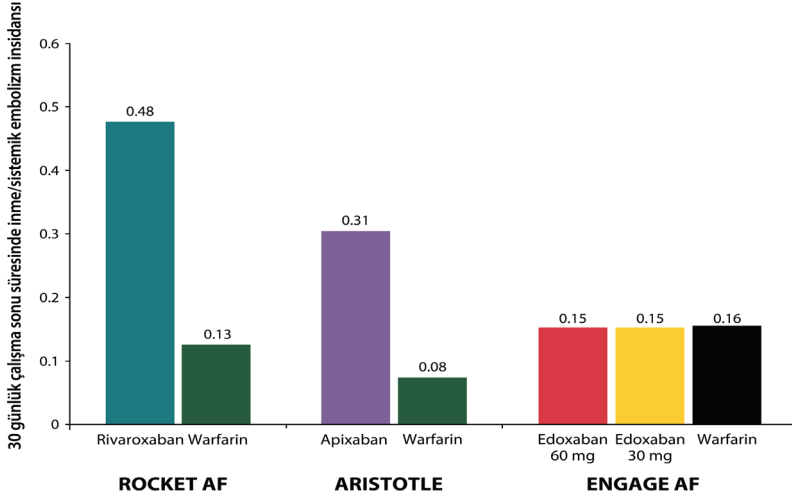
Bunun dışında özellikle yeni oral antikoagulan Faz 3 denemeleri başta olmak üzere, bazı çalışmalarda deneme süresinin son döneminde (genellikle son bir ay) aktif ilaç kolunda araştırma ürününün kesilerek ruhsatlı olan mevcut tedaviye (yeni oral antikoagulan çalışmaları için warfarin tedavisi olmak üzere) geçildiği görülmektedir. Bu geçiş sürecinde körlüğün korunması için her iki kolda da tedaviye kısa süreli ara verilmesinin gönüllü güvenliği açısından sakıncalı olduğu aşikârdır. Bu bağlamda araştırma düzenleyicileri ve Etik Kurul'lar, araştırma çerçevesinde körlüğün korunması için kullanılan yöntemlerin, gönüllünün sağlık ve esenliğine herhangi bir tehlike yaratmayacağına özen göstermelidirler.

Yukarıda bahsedildiği üzere Faz 3 Klinik İlaç Denemesi sonunda körlüğün korunması için (farmakodinamik ya da klinik belirteçler açısından) iki grupta da tedaviye ara verilmesinin sakıncasına yönelik tipik örnek atriyal fibrilasyonda inme ve sistemik embolizmden korunmada yeni oral antikoagulanların yerini araştıran denemelerdir.

Nonvalvüler Atriyal Fibrilasyon olgularında inme ve sistemik embolizmden korunmada rivaroksaban ve apiksaban'ın warfarine karşı etkililik ve güvenliğinin değerlendirildiği ROCKET-AF⁵ ve ARISTOTLE⁴³ Çalışmaları'nda çalışma sonu süresi bir ay olarak belirlenmiş ve bu sürede standart tedaviye geçmeden önce hastalar belirli süre tedavisiz bırakılmışlardır. Bu klinik denemelerde kısa süreli tedavisiz bırakma ile deneysel ilaç gruplarında inme ve sistemik embolizm oranları dramatik şekilde artmıştır. (Şekil) Bu yeni ajanların farmakodinamik etki sürelerinin warfarine göre kısa olması bu olaylardan sorumlu tutulmuştur. Her ne olursa olsun söz konusu çalışmalara ilişkin süreçten gönüllülerin zarar gördüğü aşikârdır. Nitekim bu iki çalışmadan neredeyse iki yıl sonra başlatılan ve aynı hasta grubunda edoksaban isimli bir NOAC'ın denendiği ENGAGE AF isimli Faz 3 denemede aynı tasarım hatasına düşülmemiş ve deneysel ilaç grubunda olay sıklığı warfarin ile benzer şekilde gerçekleşmiştir.⁴⁴

Bu noktada, klinik denemelerde, gönüllü sağlık ve esenliğinin korunmasının en öncelikli husus olduğu unutulmamalı, körlüğün korunması için çalışma sonu dönem uygulamaları dikkatle gözden geçirilmelidir. Çalışma sonrası deneysel teda-

viden standart tedaviye geçişin yönetilmesi için detaylı bir planlama yapılmalı, gereğinde deneysel tedavinin belirgin olarak etkili ve/veya güvenli olduğunun saptanması durumunda gönüllülerin deneysel tedaviye devamı için destekleyici tarafından olarak sağlanmalıdır.



Şekil: Üç Faz 3 Yeni Oral Antikoagülan (NOAK) çalışmasında 30 gün süreli çalışma sonu periodunda inme ve sistemik embolizm insidansı. İlk iki çalışmada, yetersiz anti-koagülasyon ve sınırlı köprüleme tedavileri nedeni ile deneysel tedavi kolunda standart tedavi (warfarin) kolu ile karşılaştırıldığında olay insidanslarının belirgin şekilde yüksek olduğu görülmektedir. ENGAGE AF Çalışması'nda ise 15 günlük köprüleme tedavisi neticesinde olay oranları hem deneysel tedavi grubunda hem de standart tedavi grubunda benzer insidans ile gerçekleşmiş, çalışma sonu periyodu başarı ile yönetilmiştir.(8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

C.24 - İnvaziv doğaya sahip tıbbi cihaz/yöntemlerin denendiği klinik denemelerde, körlüğün korunması ve yanlılığın (bias) bertaraf edilmesi için kullanılan sham (taklit) uygulamaların etik bir sınırı var mıdır?

Tıbbi cihaz ya da girişimsel uygulamaların test edildiği denemelerde kontrol grubunda sham (taklit) uygulama yapılmaz ise hastanın ve hekimin körlüğünün söz konusu olamayacağı aşikardır. Körlüğün olmaması yanlılığa (bias) ve uygulamaya ilişkin plasebo etkinin sonuçlarının abartılmasına yol açacaktır. Bu durum, hipertansiyon tedavisinde renal denervasyona ilişkin çalışmalarda, vazovagal senkop tedavisinde kalıcı kalp piline yönelik çalışmalarda, stabil koroner arter hastalığının perkütan koroner girişim ile tedavisine yönelik çalışmalarda özellikle ön pla-

na çıkmıştır. Bu araştırmalarda pilot denemelerde etkili bulunan cihaz/girişimsel tedavilerin, kontrol grubu olarak taklit (sham) uygulandığı ya da takılan cihazın kapalı tutulduğu çalışmalarda etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Burada Etik Kurul'lar için temel zorlayıcı nokta kontrol grubuna körlüğün korunması amacı ile invaziv doğada ancak plasebo mahiyetinde bir işlemin uygulanıyor olmasıdır. Nitekim taklit (sham) girişimin kullanıldığı ORBITA Çalışması bilim dünyasında etik sınırların ne olduğuna yönelik tartışmaları alevlendirmiştir. Bilim dünyası, etik sınırlar ile çalışma tasarımı ve bilimsel sorgulamanın arasında sıkışmıştır.⁴⁶

Bu denemelerde gönüllülerden alınan BGOF içinde denemeye ilişkin uygulamaların ayrıntılı şekilde anlatıldığını da göz önünde bulundurmak gerekir.

C.25 - Klinik Denemelere katılmak bir vatandaşlık hakkı mıdır?

Klinik denemelere katılmak bir vatandaşlık hakkıdır. Ulusal mevzuat ve Uluslararası düzenlemelere göre bir klinik deneme başlatılmadan önce kamuya açık, erişim engeli bulunmayan bir veri tabanına kaydedilmelidir. Söz konusu veri tabanlarının bilindik örnekleri <https://www.clinicaltrials.gov/> ve <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> olarak sunulabilir. Ülkemizde kamuya açık klinik deneme veri tabanı, Klinik Araştırmalar Portalı adı altında TİTCK bünyesinde oluşturulmuştur. (<https://kap.titck.gov.tr/>)

C.26 - Klinik denemeye katılan hasta, “var ise” plasebo grubuna atanmayı ya da atanmamayı isteyebilir mi?

Küresel ve ulusal etik kurallara göre tasarlanmış bir klinik denemenin başlangıcında hasta gönüllünün doğrudan deneysel ilaç grubuna ya da plasebo grubuna atanmayı isteyebileceğine ilişkin bir hüküm bulunmamaktadır. Bununla birlikte gönüllü, çalışmanın başlangıcında plasebo grubuna da atanma olasılığının olduğu konusunda ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmelidir.

C.27 - Katılanın, klinik deneme sonuçlarından bilgilendirilme ve yararlanma hakkı var mıdır?

Klinik bir denemeye katılan her gönüllü, Ulusal mevzuatta da belirtildiği gibi, katıldığı araştırmanın sonuçlarına erişme hakkına sahiptir.

C.28 - Klinik ilaç denemelerinde, protokolde aksi belirtilmediği ya da herhangi bir şekilde konu edilmediği durumlarda, araştırmacı birinci ya da ikinci derece yakınına denemeye dâhil edebilir mi?

Bu duruma engel herhangi bir mevzuat bulunmamakla birlikte araştırmaya işti-
rak eden gönüllüde “etkilenebilir özne” yani “özgür karar verme iradesi etkilene-
bilecek kişi” durumunun doğmasına yol açabileceğinden genellikle tercih edile-
memektedir.

D. ETİK KURUL

- D.1 Etik Kurul klinik deneme başvurusunu en başta hangi açılardan değerlendirir?
- D.2 Başvurunun risk değerlendirmesi (yarar/risk oranı değerlendirmesi) nasıl yapılır?
- D.3 Klinik Denemede en önemli etik ilkeler hangileridir?
- D.4 Etik Kurul araştırma ürünlerini değerlendirirken, dikkate alması gereken en önemli belgeler hangileridir?
- D.5 Etik Kurul hangi özellikleri taşımalıdır?
- D.6 Etik Kurul hangi tür araştırmaları inceler?
- D.7 İlk Bağımsız Etik Kurul düşüncesi ne zaman gündeme gelmiştir?
- D.8 Araştırılan Tıbbi Ürün kapsamında hangi durumlar değerlendirilir?
- D.9 Araştırma Etik Kurulu'nun klinik deneme ile ilgili görevi ne zaman başlar, ne zaman biter?
- D.10 Araştırma Etik Kurulu'nun klinik denemeyi değerlendirmesi ve etik onay vermesi dışında başka görevler üstlenmesi de uygun olur mu?
- D.11 Klinik denemenin Etik Kurul'ca değerlendirmesi nasıl yapılır?
- D.12 Uluslararası çok merkezli araştırmalarda diğer ülkelerin etik onayları istenmeli midir?
- D.13 Yayınlarda neden etik kurul onayı istenir?
- D.14 Etik Kurul değerlendirmesinde sosyal değer incelenirken toplum yararı ile katılımcıların yararı ve esenliği çatışıyorsa öncelik hangi kısmın olmalıdır?
- D.15 Etik Kurul Öz Değerlendirme yapar mı?
- D.16 Anonimleştirilmiş veriler ile yapılacak araştırmalarda Etik Kurul nasıl hareket eder?
- D.17 Etik ve biyoetik kavramları ne ifade eder?
- D.18 Etik Kurul için evrensel bir Etik kodu (Kılavuzu) var mıdır?
- D.19 Etik Kurul kararları, oy birliği ile alınmak mecburiyetinde midir?
- D.20 Klinik denemede plasebo kullanımı etik midir?
- D.21 Etik Kurul yaptığı kötü uygulamadan sorumlu tutulabilir mi?
- D.22 Retrospektif (Geriye dönük) araştırmalar için etik kurul onayı alınması gerekli midir?
- D.23 Etik kurul onayının yeterli olduğu, TİTCK izninin gerekli olduğu/olmadığı çalışmalar hangileridir?

- D.24** Faz 1 klinik denemelerde sağlıklı gönüllülere yapılacak ödemelerin miktarı belirlenir iken araştırma ürününün türü (biyofarmasötik/geleneksel ürün), potansiyel endikasyonu, prelinik ve var ise diğer Faz 1 denemelerin sonuçları belirleyici rol oynamalı mıdır? Yoksa iaşe bedelleri, iş gücü kaybına bağlı maddi kayıplar, ödeme miktarının belirlenmesi için yeterli midir?
- D.25** Etik Kurul, değerlendirdiği denemede konu edilen araştırma ürününe ilişkin güncel literatürden ya da başka bir kaynaktan risk/yarar oranını değiştirebilecek “yeni” bir bilgi edindiğinde ne yapmalıdır?
- D.26** Herhangi bir gerekçe ile sorumlu araştırmacı Etik Kurul toplantısına davet edildiğinde, Etik Kurul, dosyayı inceleyen raportörün gizli kalmasına dikkat etmeli midir?
- D.27** Sorumlu araştırmacı ya da destekleyicinin, ilgili başvuru dosyasını Etik Kurul’a sunmadan önce kurul üyelerinden ücretli ya da ücretsiz danışmanlık alması, çıkar çatışması anlamına gelir mi?
- D.28** Plasebodan daha etkin bir tedavinin mevcut olduğu klinik durumlara ilişkin ilaç denemelerinde plasebo kullanımı için haklı gerekçenin sınırını belirler iken etik kurulların objektif bir değerlendirme sınırı var mıdır?
- D.29** Sorumlu Araştırmacının hekim ya da dış hekimi olma zorunluluğu olmadığı araştırmalar söz konusu mudur?
- D.30** Etik Kurullar değerlendirdikleri klinik denemeler ve süreçlerine ait yıllık ya da dönemsel faaliyet raporu hazırlarlar mı? Hazırlamaları gerekli midir?
- D.31** Etik Kurul onayı alınmadan bir klinik deneme gerçekleştirilebilir mi?

D. ETİK KURUL

D.1 - Etik Kurul klinik deneme başvurusunu en başta hangi açılardan değerlendirir?

Etik ve bilimsel değerlendirme en başta gelen gereksinimlerdir.

Araştırma projesi, araştırma hedefinin önemi hakkında bir değerlendirme de dâhil olmak üzere, bilimsel uygunluk açısından bağımsız bir inceleme ve etik açıdan kabul edilebilirliğinin çok disiplinli bir gözden geçirilmesi yapıldıktan sonra, yetkili kurum olarak Etik Kurul tarafından onaylanır.¹⁵

Ancak bu alanda “nitelikli” üyelerin de zorunlu olarak katıldığı bir araştırma projesinin etik karakterinin bir Etik Kurul tarafından değerlendirilmesi, bilimsel gereklilikler dikkate alınmadan gerçekleştirilemez. Gerçekten de, bilimsel yaklaşımı hatalı olan ya da uygun olmayan bir proje kabul edilmemelidir. Sonuçların inandırıcı olamayacağı ve herhangi bir gelişme getirmeyeceği öngörülen bir araştırmaya, insanların katılmasına izin verilemez. Bu nedenle katılımcıların korunmasında, biyomedikal araştırmanın bilimsel unsurlar dikkate alınarak değerlendirilmesi etik açıdan çok önemlidir.¹⁵

D.2 - Başvurunun risk değerlendirmesi (yarar/risk oranı değerlendirme) nasıl yapılır?

Üç temel etken, klinik denemenin zarar düzeyi riskini belirleyici olur: deneme ürününün biyolojik özellikleri, deneme ürününün kümülatif klinik denemeleri, hedeflenen katılımcı topluluğu.

Herhangi bir tıbbi eylem şu iki kavramı içerir: tedavinin beklenen yararı ile kişinin sağlık durumunu iyileştirme umudu ve tedavi ile oluşan istenmeyen etkiler riski.¹⁵

Risk, klinik uygulamada veya bir araştırma çalışmasının bir parçası olarak, tedavi sırasında ortaya çıkan zarar veya yaralanma olasılığıdır. Zarar veya yaralanma fiziksel olabilir, ancak aynı zamanda psikolojik, sosyal veya ekonomik de olabilir. Riskler, tedavinin yan etkilerinin yaşanmasını veya standart tedavi kadar etkili olmayan bir ilacın (örn. klinik deneme sırasında) kullanılmasını da içerebilir.¹⁷

Yararın az olduğu veya istenmeyen etkilerin oluşma olasılığı olan durumda bu oran zayıftır, yani risk yüksektir. Önemli olan, istenmeyen etkilerin olasılığının zayıf ve yarar olasılığının yüksek olmasıdır.¹⁵

Yarar/zarar oranı mutlak olarak ölçülemez, ayrıca belli bir tıbbi durumda, bazen

önceden bu oranın uygun veya tersi olduğu da söylenemez.¹⁵ Ayrıca bu oran farklı klinik durumlar için değişebilir.

Belirlenebilmesi için, söz konusu bu özgül durum irdelenmelidir:

- Söz konusu patoloji (klinik durum) hakkında bilinenler,
- Araştırma ürününün etkililiği ve güvenliliği,
- Araştırma dışında var olan tedavi seçenekleri,
- Önerilen tedavinin deneme safhası.¹⁵

Örneğin: kör bir çalışmada katılımcılara plasebo verilecek ise, plasebo alacak kişi için önceden yarar/risk oranı kötüdür, denemeyeceği gibi; tedavisiz bırakılacak grupta olası bir zarardan da söz edilebilir.¹⁵

Bu durumda aşağıdaki soruların da sorulması kararın verilmesinde yönlendirici olabilir:

- Öldürücü bir patolojik rahatsızlıkta “son şans” tedavisi, var olan tedavilerden daha fazla risk taşımakta mıdır?
- Yaşamı bir kaç hafta uzatacak tedavinin bazen çok ağır olabilecek istenmeyen etkilerini hasta kaldırabilecek midir?
- Hasta bu olumsuz etkilere maruz kalacaksa, bunların nasıl yönetileceği öngörülmekte midir?
- Hipokrat andının “zarar vermeme” ilkesi ile, araştırmanın önünün açılması ve hastaların bu ilerlemelerden yararlanması konusu tartışılmalıdır.¹⁵

Bir klinik çalışmada gönüllü güvenliliğine yönelik risklerin temelde iki kaynağı vardır: araştırma tıbbi ürünü ve girişim. Araştırma ürünü ile ilgili olarak yukarıdaki soruların yanıtları karar verdirici olabilir. Diğer taraftan birçok klinik araştırma, normal klinik uygulamaya kıyasla, gönüllü güvenliliği için asgari düzeyde de olsa bir ek risk teşkil edebilir.⁶

Araştırılan ürünün bazı ilaç gruplarından, örneğin biyofarmasötik veya benzerlerinden, kemoterapötiklerden olması zarar düzeyi riskini arttırabilir.

Klinik çalışmalarda katılımcıların korunmasına yönelik özel önlemler düşünülmelidir. Bu önlemler aynı zamanda araştırma katılımcılarının veya grupların ağır riske maruz kalmalarını engellemeye yönelik olmalıdır. Risk, örneğin, ilerlemiş kanser türlerinde yeni bir tedavi süreci gibi kabul edilebilir derecede olabilir ya da basit bir enfeksiyonda yüksek derecede risk almak gibi kabul edilemez düzeyde yüksek olabilir.⁶

Bireysel katılımın olası yararları, katılım risklerinden ağır basmalıdır. Denenen

topluluğun veya bu topluluğa yararları da optimize edilmelidir. Zorlayıcı toplumsal yarar, belirli durumlarda bireylere risk yüklemeyi haklı çıkarabilir.⁶

Klinik denemeler ilerledikçe, daha fazla katılımcı, deneme ürününe maruz kalmaktadır. Toplanan bilgiler, ürünün insandaki olumlu ve olumsuz etkilerini değerlendirmek için kullanılır. Buna göre, genel olarak zarar düzeyi riskinin, başlangıç klinik deneme aşamasında, yani insan farmakolojisinde, daha sonraki aşamalara kıyasla çok daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, erken dönem klinik araştırmalar genellikle daha sonraki faz denemelerine kıyasla daha fazla gözetime gereksinim duyar.

Hedeflenen hasta topluluğu da, bir tıbbi ürünün risk derecesini etkileyebilir. Örneğin, kanser gibi yaşamı tehdit eden hastalıklar için kullanılan daha güçlü ve dolayısı ile potansiyel olarak daha toksik ilaçlara oranla, örneğin anti-grip ilaçlar daha az bir zararlanma riski oluştururlar. Benzer şekilde, küçük çocuklarda, devam eden organ büyümeleri ve vücudun erken yaşlarda işlevsel gelişimi nedeniyle yetişkinlere göre, daha yüksek yan etki riski vardır. Psikiyatri hastaları veya ilaç bağımlıları gibi çoklu ilaç tedavilerine gereksinim duyan katılımcılar, ilaçlar arasındaki etkileşimlerden zarar görme riski taşırlar; bu durumlar, başka önemli tıbbi rahatsızlıkları olmayan deneme ilacı verilenlere göre daha yüksek olabilir.⁷

Hiçbir klinik deneme tam olarak güvenli değildir. Katılmak istenip istenmediğine karar vermeden önce, katılımcılar hem yararlardan hem de risklerden haberdar olmalıdırlar.¹⁷

D.3 - Klinik Denemede en önemli etik ilkeler hangileridir?

Amerikan Ulusal Komisyonunun (1979) raporunda (BELMONT RAPORU) ayrıntılı olarak ele alınan bu ilkeler aşağıda bildirilmiştir:

Özerklik, yararlı olma (zararlı olmama), adalet.

Bu ilkelerin ve onlardan beslenen etik değerlendirmelerin temelinde insan onuruna saygı ve insan onurunu koruma fikri, başka deyişle insan varlığının ve esenliğinin öncelenmesi düşüncesi vardır. Bu ilkeye göre biyomedikal araştırmalara katılan bireylerin esenliği ve çıkarları her zaman bilimin ve toplumun çıkarlarına ağır basmalıdır.⁴

Bunun dışında etik ilkeler, denemeye katılanları genel anlamda olası zararlardan korumayı ve denemenin bütünlüğünü güvence altına almayı da, içerir.

Bu genel ilkeler ışığında özerklik, bireyin herhangi bir eylemde kendisi hakkında kendisinin karar verebilmesi; yararlı olma ilkesi, yapılacak klinik denemeden bireyin yararlanma olasılığının garanti edilememesi nedeni ile burada daha çok "zararlı olmama" ilkesi olarak ele alınmasıdır. Adalet ilkesi ise, klinik denemede

bireyin hangi eylem olsun onun karşısında, kendisine adil davranılması ve haklarının güvence altına alınmış olma ilkesidir. (Bkz. Soru A.2 – A.3 – A.6 .)

D.4 - Etik Kurul araştırma ürünlerini değerlendirirken, dikkate alınması gereken en önemli belgeler hangileridir?

- Araştırma ürünü ile ilgili “Araştırmacı Broşürü”,
- Karşılaştırma ürünü ile ilgili “Kısa Ürün Bilgisi”,
- Her ikisi için de, İyi İmalat Uygulamaları çerçevesinde üretildiğine dair “Üretim Belgesi”.

D.5 - Etik Kurul hangi özellikleri taşımalıdır?

Bugün için, insanlar üzerinde yapılacak ilaç klinik araştırmalarının etik ve bilimsel standartlara uygunluğunu sağlayacak uluslararası yol gösterici kurallar oluşturulmuştur ve bunlar sürekli geliştirilmektedir. Bundan amaç, araştırmaya katılacak gönüllülerin onuru, hakları, güvenliği ve esenliği yanında bu araştırmaların güvenilir olmasının da güvence altına alınmasıdır. Böylece etik değerlendirmenin, nitelikli ve uluslararası standartlarda olması amaçlanmıştır.

Bu çerçevede ilaç klinik araştırmalarını değerlendirecek Etik Kurul’ların taşıması gereken özellikler de belirlenmiştir:

Etik Kurul için Bağımsızlık (Independence) ne ifade eder?

Üzerinde en çok durulan konulardan birisi olan bağımsızlık, bireysel ve kurumsal düzeyde vazgeçilmez bir özellik olarak kabul edilir. Bunun için Etik Kurul’un oluşturulması, üyelerin ve üyeliklerin nitelikleri, görevlerinin nasıl sona ereceği, uygulayacağı yöntemler ve alacağı kararlar açısından, politika, kurum, din, uzmanlık ve destekleyici ve pazar payı etkilerinden uzak ve özgür irade ile sadece bilim ve gönüllülerin yararına hareket edebilecek şekilde oluşturulmasının ve işlevlerinin düzenlenmesinin yazılı hale getirilmiş bir belgesi olmalıdır.

Bir araştırma projesinin bilimsel yeterliliğinin ve etik yönden kabul edilebilirliğinin değerlendirilmesini ancak bu yapıdaki bir Etik Kurul gerçekleştirebilir.

Etik Kurul için Sorumluluk (Responsibility) nasıl tanımlanır?

Etik Kurul’ un araştırma başlamadan önce başvurunun tüm gerekleri yerine getirdiğini incelemesi, bilimsel ve etik değerlendirmesinin yapılması, araştırmanın

onaylanması, yürütülen araştırmaların ve araştırma sonuçlarının izlenmesi sorumluluğu vardır. Bunun dışında idari ve işlevsel sorumlulukları da uluslararası standartlarda ayrıca belirlenmiştir. Etik Kurul iç hukuk kuralları çerçevesinde, kendisini atayan makama(TİTCK) karşı hesap verebilir olmalıdır.

Etik Kurul'un Mltidisipliner, mltisektryel olması ne anlam taşır?

Etik Kurul'un ilaç ya tıbbi cihaz klinik araştırması konularında başvuruları değerlendirebilecek sayıda bilim uzmanını barındırması yanında, gerektiğinde, başvurulacak uzman danışmanları belirlemiş (bu belirleme gerektiğinde de yapılabilir.) ve toplumun çıkarlarını koruyabilecek halk temsilcilerini de bünyesinde barındırıyor olması gerekir. Ayrıca ye dağılımlarında iki cinsiyet arasında, temsiliyet eşitliği sağlanmış olmalıdır. Tüm Etik Kurul yeleri eşit haklara sahiptir ve sorumluluğu paylaşır.

Etik Kurul için Mükemmeliyet (Excellence) gerekli midir?

Dığer bir deyişle, bireysel ve kurumsal yetkinlik ve yeterlilik (competence) konusunda bileşiminin, uluslararası standartlara uygunluğu ve üyelerinin yeterli eğitimi, bilgi birikimi ve deneyimi taşıyor olması, istenir. Böylelikle Etik Kurul'un bilimsel ve etik değerleri taşması yanında, ilgili tarafların tüm koşullara uyumunun (adaptability) sağlanabileceği düşünülür.

Etik Kurul için Akılcılık (Rationalisation) nemli midir?

Ülkenin uygulanan yasa ve yönetmelikleri ve hizmet verdiği toplumun kültürel, dinsel değer ve ilkelerini dikkate alarak bilimsel ve etik değerlendirmenin sorumluluğunu üstlenmek, olumsuzlukları gerekçeleri ile açıklamak ve her türlü kararda olabildiğince hızlı ancak mantıklı olmak özelliğidir. Ayrıca başvuru sürecinde, gerekli belgeleri istemekte ve kişisel, kurumsal veri ve belgeleri korumada, akılcı yöntemleri uygulaması da, bu çerçevede ele alınır.

Etik Kurul için Birliktelik (Uniformity) ifadesi ne anlama gelir?

Bilimsel ve etik ereve içinde doğru değerlendirme standartlarını oluşturarak, hızlı, ancak doğru ve tartışmasız kararlar vererek araştırmaların uluslararası standartlarda kabul görecek şekilde gerçekleştirilmesini sağlamaktır. Böylece birlikteliğin (uniformity) sağlanması ve yeniden gözden geçirmelere ve tartışmalara olanak vermeyecek bir açıklık ve geçerlilikte kararların alınabilmesinin sağlanması öngörülür.

Etik Kurul Saydamlık (Transparency) ilkesine uymalı mıdır?

Burada söz konusu olan idari ve işlevsel olarak yapılan tartışmaların ve alınan kararların gerektiğinde ilgili kesimlerin isteği doğrultusunda açıklanması, tartışmaya açık, eleştirilebilir olması ve tüm taraflara yol gösterici davranmasıdır. Aynı özellik, yasa ve mevzuata uygun davranış yanında, herhangi bir çıkar ilişkisinin olmadığını da ifadesidir.

Etik Kurul için Çoğulculuk (Plurality) ilkesine uyum önemli midir?

Araştırmalar genelinde, özgül farklılıklara açık olmaktır. Diğer bir deyiş ile her başvurunun kendi özelinde değerlendirilmesidir. Böylelikle standart çalışma yöntemleri içinde, her araştırma başvurusunun dikkatlice ve özel olarak irdelenmesi ve kararın buna göre verilmesidir.

Etik Kurul için Gizlilik (Confidentiality) ilkesi vaz geçilmez midir?

Etik Kurul ile ilişkili tüm taraflara ait bilgi, belge ve verilerin sadece Etik Kurul ile ilgili kişi, kuruluş arasında sır olarak kalması, ancak yasaların ve yönetmeliklerin öngördüğü kişi ve kuruluşlara açıklanabileceğinin ifadesidir. Ancak üyeler açık ve özgür biçimde görüşlerini tartışabilmelidirler ve bu tartışmalar içeriği de gizlilik içinde kalmalıdır.

Bu özellikleri taşıyan Etik Kurul'ların oluşturulması gönüllülerin esenliğinin sağlanması, haklarının korunması ve onurları ile özerkliklerine saygılı olunması yanında, adalet ilkesine de uyularak, yapılacak araştırmaların uluslararası standartlarda gerçekleştirilmesi sağlanır

Özet olarak Etik Kurul değerlendirme, yorum ve rehberlik işleyişinde saydam olmak; araştırmacı, destekleyici ve diğer unsurlardan bağımsız olmak ve gerekli nitelikleri taşımak zorundadır. Kurul, araştırmacının yapıldığı ülke veya ülkelerin yasa ve yönetmeliklerinin yanı sıra, geçerli uluslararası kural ve standartları dikkate almalı, ancak bunlar Helsinki Bildirgesi'nde gönüllülerin korunmasına yönelik olarak öngörülen herhangi bir koruma hükmünü zayıflatmamalı veya yok saymamalıdır.²⁷

D.6 - Etik Kurul hangi tür araştırmaları inceler?

İnsan bedenine müdahale gerektiren girişimsel uygulamalardan, depolanmış, insan kökenli biyolojik maddelerin ve bunlara ilişkin kişisel verilerin kullanımına kadar çok çeşitli araştırma projelerini inceleyebilir. Ancak özel olarak, insanlar üzerinde girişimsel uygulamaları konu alan araştırmaları incelemesi tercih edilir.⁴

Katılımcıların korunmasındaki rollerine ek olarak, araştırmanın sağlam kurgulu ve güvenilir olmasını; araştırma projesinde önerilen tıbbi uygulama veya tedavinin yeterli ölçüde değerlendirilmiş olmasını da, güvence altına almalıdır.⁴

D.7 - İlk Bağımsız Etik Kurul düşüncesi ne zaman gündeme gelmiştir?

Helsinki Bildirgesi'nin 1975 de yenilenmiş versiyonu ilk olarak bir klinik araştırma-ya başlamadan önce araştırma protokolünün "incelenmek, değerlendirilmek ve yorumlanmak" zere bağımsız bir kurulun denetimine sunulması temel ilkesini gündeme getirmiştir.⁴

Sonrasında bunlara Etik Kurul adı verilmiştir.

Bununla birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde halen geçerli olan ve diğer ülkelere Etik Kurul'larına eşdeğer kabul edilen "Kurumsal Gözden Geçirme Karurulu" (IRB)aslında 1974 yılında ülkede çıkarılan ulusal bir yasa ile yaşama geçmiştir.¹⁵

D.8 - Araştırılan Tıbbi rn kapsamında hangi durumlar değerlendirilir?

Geliştirilmekte olan veya önceden ruhsat almış olmakla beraber, ruhsat aldığı biçimden farklı olarak formüllendirilmiş veya paketlenmiş olanlar veya ruhsatı alınmamış bir endikasyon (yeni bir endikasyon) zerinde denenen veya dozu değiştirilen ya da ruhsatlı formülü üzerinde daha fazla bilgi edinmeyi amaçlayan her türlü klinik deneme, bu kapsamda değerlendirilir. Kullanılan etkin madde yanında karşılaştırma ilacı veya plasebo da, araştırılan tıbbi ürün olarak kabul edilir.⁴

D.9 - Araştırma Etik Kurulu'nun klinik deneme ile ilgili görevi ne zaman başlar, ne zaman biter?

Klinik deneme başvurusu ile başlayan süreç, klinik deneme sonuç raporunun iletilmesi ile son bulur. Aradaki süreçlerde Etik Kurul denemeye ilişkin yeni bilgiler ve gelişmeleri de değerlendirmelidir.

D.10 - Araştırma Etik Kurulu'nun klinik denemeyi değerlendirmesi ve etik onay vermesi dışında başka görevler üstlenmesi de uygundur mu?

Araştırma Etik Kurulu'nun, biyomedikal araştırma kültürünü geliştirici faaliyetleri üstlenmesi, toplum, araştırma kuruluşları ve araştırmacılar arası iletişimi güçlendirilmesi ve biyomedikal araştırmalardaki etik sorunlar hakkında bilinç ve duyarlılık yaratması gibi tamamlayıcı faaliyetleri de üstlenmesi gerekir. Bunun için dene-

yimlerini paylaşabileceği konferans ve toplantılar düzenlemesi yararlı ve uygun olacaktır. Özellikle araştırmacının planlanması ve başvuru aşamasında yol göstericilik ve yeni çözümler üretmek de bu faaliyetlere dâhil edilmelidir. Bunu gerçekleştirmek adına Etik Kurul tüm taraflar ile yansızlık, saydamlık, iyi niyet çerçevesinde diyalog kurma ve geliştirme anlamında olumlu iletişim sağlayabilmelidir.⁴

D.11 - Klinik denemenin Etik Kurul'ca değerlendirmesi nasıl yapılır?

Hem Helsinki Bildirgesi hem de ICH GCP Kılavuzu, bir klinik denemenin etik ve bilimsel gereksinimlerini tanımlar. Örneğin, klinik deneme tasarımı, hayvan deneyleri de dahil olmak üzere, bilimsel literatür ve diğer ilgili bilgi kaynakları hakkında kapsamlı bilgiye dayanmalıdır. Klinik denemeler açık ve ayrıntılı, çerçevesi belirlenmiş bir protokole bağlanmalıdır. Bir Etik Kurul bir deneme protokolünü incelediğinde, protokolün etik boyutunu ve bilimsel sağlamlığını tartışmalıdır.

Diğer taraftan denemenin, katılımcılar için yarar/zarar değerlendirmesi de ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Etik ve bilimsel olmayan ve / veya klinik bakış açısına dayanmayan bir protokol Etik Kurul tarafından onaylanmamalıdır.⁴

İncelenecek ikinci bir belge katılımcıların okuyup, anlayıp özgürce imzalayacağı Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'dur. Bu belge denemenin hedefini, yöntemini, süresini, beklenen yararını, öngörülebilir risklerini, istendiği zaman sorgusuz araştırmadan ayrılabilceğini, bundan zarar görmeyeceğini ve başka ayrıntılarını anlaşılabilir ve açık içerikle hazırlanmış olmalıdır.

Bunların dışında, yetkili makamın başvuru dosyasında öngördüğü içerik de ayrıntılı bir şekilde incelenecektir.

Öncelikle deneme projesinin, etik yönden uygun olup olmadığı ve sonrasında bilimsel olarak değerlendirilir. Etiğe ve bilimselliğe uygun olmayan denemeleri önleyerek kamu güvenliğini sağlarlar ve etik yönden savunulabilir nitelikte araştırmaları teşvik ederler. Böylece denemenin öngörülebilir hedeflerini, toplum açısından olası sonuçlarını etik yönden değerlendirerek hem bu günkü hem de gelecek nesillerin çıkar ve yararlarını gözetmiş olur. Diğer taraftan denemeye katılacak insanların haklarını, onurunu, güvenliliğini ve esenliğini garanti altına alır. Bu arada süreç boyunca Araştırma Etik Kurulu, etik ve bilimsel gereklilikler nedeni ile mevzuat çerçevesinde araştırma protokollerinin tadilini veya geçici olarak denemenin durdurulmasını ya da sonlandırılmasını isteyebilir. Bunlar değerlendirilirken mevzuata uygunluk denetimi de yapılır.⁴

D.12 - Uluslararası çok merkezli araştırmalarda diğer ülkelerin etik onayları istenmeli midir?

Evet, istenmelidir ve değerlendirilmelidir.

D.13 - Yayınlarda neden etik kurul onayı istenir?

Helsinki Bildirgesi Madde 36 buna amirdir.

Bu madde, araştırmacı veya destekleyicilere adil ve yetkin biçimde yapılmış araştırmanın sonuçlarını kamuoyu ile paylaşmak etik sorumluluğunu yeklemektedir. Araştırma Etik Kurulu verdiği onay ile araştırmanın bilimsel ve etik niteliğini garanti altına alır.

D.14 - Etik Kurul değerlendirmesinde sosyal değer incelenirken toplum yararı ile katılımcıların yararı ve esenliği çatışıyorsa öncelik hangi kısmın olmalıdır?

Katılımcı onuru, hakları, sağlığı ve esenliği ile yararı öncelikli olmalıdır.⁴ Katılımcının onuru hakları, esenliği ve yararı bilim ve toplum yararının üzerinde düşünülmelidir.

D.15 - Etik Kurul z Değerlendirme yapar mı?

Yapmalıdır. Bunun için belli aralıklar ile muhataplarına anketler göndermesi veya serbest tartışmalar aması gibi yöntemler kullanılır. Bu yaklaşım yeni fikirler ve öneriler geliştirme olanağı sağlar.

D.16 - Anonimleştirilmiş veriler ile yapılacak araştırmalarda Etik Kurul nasıl hareket eder?

Anonim veriler, anonimleştirme yöntemi uzmanı bir kurumca yapılmış olmalı ve bu hali ile Etik Kurul'a sunulmalıdır. Bu konuda "Verilerin silinmesi, yok edilmesi veya anonim hale getirilmesine ilişkin yönetmelik" yardımcı olur. Bu araştırmada yer alacak veri sahipleri, verilerin anonimleştirildiği ve kişisel bilgiler içeren verilerin tamamen ayıklanarak bu sürecin tamamlanacağını ve gelecekte kimlik bilgilerinin hiçbir biçimde açıklanamayacağı ve bu araştırma sonucunda herhangi bir bireye ait bilgilerin anlatılmasının, açıklanmasının olası olamayacağı hakkında bilgilendirilmelidir. Kişisel verilerin izinsiz kullanılamayacağı bilinmelidir.

D.17 - Etik ve biyoetik kavramları ne ifade eder?

Etik, ahlaki davranışların ilke ve değeri açısından bakıldığında, doğru ile yanlış, haklı ile haksız, iyi ile kötüyü, adil ile adil olmayı ayırt etmek ve buna uygun davranış kurallarını evrensel olarak belirlemektir.

Etik kurallar evrensel topluluk için aynıdır, değişmez, değiştirilemez. Belli bir durumla ilgili ifade edilen değerlerin ve ilkeler topluluğunun evrensel kabulüdür.

- Eski Yunanca'da Ethos = Karakter-Terbiye-Kültür anlamında kullanılır,
- Ahlaki ilke ve değerlerin evrensel kurallar teorisidir. Yani her durumda, iyiyi, doğruyu, gerçeği, adil olanı, düşünmeye-uygulamaya-kullanmaya ait kuram ve kurallardır.
- Bu ilkelerden ve değerlerden sapma davranışı "etik dışı" olarak ifade edilir.

Ahlak ise daha kişisel bir olgudur ve kişisel olduğu için herkese göre değişebilir. Özellikle gereksinim duyulan yeni alanlar için evrensel ilkeler üreten bir alan olması nedeniyle, etik ahlaktan ayrı tutulur.

Etimolojik olarak ahlak (Latince'de mos) ve etik (Yunanca'da ethos) aynı anlamı taşıdığı için tarihsel olarak da geniş anlamda birbirinin yerine kullanılmıştır. Her ikisi de iyi ile kötüyü ayırtetme üzerine dayandırılmıştır. Ancak 20. Yüzyılda etik, daha evrensel bir boyut kazanmış ve özellikle bilimsel araştırmalarda geçerli kabul edilmiş bir kavram olmuştur.

Ahlak, herhangi bir toplumun içinde bulunduğu koşullar üzerine temellenir; etik ise evrensel insan tanımından yola çıkar. Ahlak kişiden kişiye göre değişirken, etik kurallar ise herkes için aynıdır.

Öldürmek ahlaka aykırıdır. Ancak ötanazi söz konusu olduğunda bu bir etik ilke konusudur ve bazı durumlarda bu eyleme izin verilir.

Ahlak felsefesi olarak da bilinen etik, ahlak hakkındaki felsefi sorulara yanıt bulmaya çalışır. Etik tarihi, felsefeye ve dini yazılara dayanır.

2. Dünya Savaşı sonrası Nazi Almanyasında açılan dava sonucunda oluşturulan Nuremberg Kodu ile belge haline getirilen etik kurallar, 1964 yılında Dünya Hekimler Birliği (WMA) tarafından yayınlanan Helsinki Bildirgesi ile bilim dünyasında uygulamaya konulmuştur. Bu örgüt, hekimlerin bağımsızlığını sağlamak ve kendi aralarında mümkün olan en yüksek etik davranış standartlarını yaygınlaştırmak için kurulmuştur.

Bildirge, insanlarda yapılan araştırmalarda bir dizi önemli etik uygulama kodlarını içerir. İlk Bildirge, sadece beş sayfayı kapsayan ve 12 Etik ilkeyi içeren çok kısa bir belge olmakla birlikte sonraları yayınlanan versiyonları ile (sonuncusu 2013'te) çok geliştirilmiştir. Bildirge, uluslararası hukukta yasal olarak bağlayıcı bir araç ol-

mamakla birlikte, ulusal ya da bölgesel mevzuat ve düzenlemelerinde hala sürekli kabul gören ve saygınlığını sürdüren bir resmi belge olmaya devam etmektedir.

Ancak bilim uğraşanları ilk Bildirge yayımlandıktan sonra, bu etik kuralların bilimin gelişmesini engellediği gerekçesi ile büyük bir karşı kampanya başlatmışlardır. Nitekim Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi profesörlerinden anestezi uzmanı Dr. Henry Beecher 1966 da New England Journal of Medicine dergisinde yayınladığı meşhur “ Ethics and Medical Research “ adlı makalesinde (1966, 1354-1360) etik kurallar dikkate alınmadan gerçekleştirilen 22 araştırmayı irdelemiştir.

Bu tartışmalar devam ederken Wisconsin Üniversitesi’nden Van R. Potter biyomedikal araştırmalar ile etik kuralların ayrı düşünülmemeyeceğini öne sürerek biyolojik bilgi ve insani değerlerin birleştirilmesi anlamına gelen “ Biyoetik “ sözcüğünü tıp dünyasına kazandırmıştır. Bu şekilde Biyoetik, biyoloji ve tıp alanındaki ilerlemelerin getirdiği etik tartışmaların felsefi çalışması olarak kabul edildi.

Nitekim Doucet Hubert (1996, 33-43) de konuyu tartışırken “ Biyotıp bilimi tüm insanlığı ilgilendirir ve artık sadece bilim adamlarının ellerine bırakılamazdı”, der.

D.18 - Etik Kurul için evrensel bir Etik kodu (Kılavuzu) var mıdır?

İnsan üzerindeki araştırma projelerinin etik açıdan incelenmesinde ve araştırmaların yürütülmesinde, araştırmacıların ve kurul üyelerinin hem kurumsal gerekliliklerin ve de yürürlükteki yasaların farkında olması gerekir. Yasal kurallar ve etik ilkelerin her ikisi de uygulama alanları içerisinde farklılıklar gösterebilir. Hiçbir insan araştırması etik kodu (rehberi), insanlarla ilgili araştırmaların etik sorunlarına evrensel yanıtlar sunabilecek veya onun çeşitliliğine çözüm üretebilecek durumda değildir. Konunun özgüllüğüne göre yeni etik gereklilikler ile karşılaşılabılır. Buna çözüm üretmede Etik Kurul bilgi birikimi ve deneyimi önemli rol oynar.

D.19 - Etik Kurul kararları, oy birliği ile alınmak mecburiyetinde midir?

Hayır, koşul değildir. Ancak oy birliği ile alınan kararlar toplum nezdinde daha inandırıcı bir görünüm yaratırlar.

Bir Etik Kurul toplantısında başkanın, liderliği ele alarak, tüm üyelerin konu ile ilgili görüşlerini ifade edebilecekleri fırsatı yaratması, tüm görüşlerin özetlenmesini sağlama ve olası muhalif görüşlerin oylamada açık bir şekilde dillendirilmesine olanak sağlama önemlidir. Bu çerçevede bazı Etik Kurullar fikir birliğine varmayı önemserken, diğerleri özgür iradeleri ile oy kullananları da kabul ederek sonucun oy çokluğu ile belirlenmesini kabul edebilirler.⁷

D.20 - Klinik denemede plasebo kullanımı etik midir?

Helsinki Bildirgesi 2013 versiyonu Madde 33 bu soruna çözüm üretmiştir:

“yeni yöntem veya deneme ürünü bilinen kanıtlanmış yöntem veya deneme ürünü ile karşılaştırılmalıdır; bununla beraber kanıtlanmış tedavi / yöntem olsa bile metodolojik ve teknik nedenler, ciddi ya da geri dönüşü olmayan bir zarar vermek koşulu ile plasebo kullanmayı / tedavisiz bırakmayı gerektirebilir” diyerek bu durumu etik kılmıştır.

Önceki versiyonda yer alan Madde 29 “etkin ve referans sayılabilecek bir tedavi varsa plasebo karşılaştırması etik olmaz” der.

Ancak soru, mevcut referans etkin tedavinin plasebo’dan ne kadar iyi olduğunun belirlenmesidir.

Karşılaştırılan ürün plasebo etkisizliğinden çok az farkla etki gösteriyorsa bunun referans olarak kullanılması ne kadar etik olur. Özellikle FDA bazı kullanım alanlarında plasebo kontrolü yapılmadan elde edilecek sonuçlar ile etkisiz ilaçların piyasaya çıkabileceğini iddia etmiştir.

Bu nedenle bazı durumlarda kullanılan plasebo ile araştırma ilacını alan grupta gözlenen yararın, diğer başka etkenlerden çok araştırma ilacını oluşturan etkin maddeye ait olduğu gösterilebilir.

Bu açıdan plasebo” geriye dönüşü olmayan bir zarar vermemek koşulu “ gözetilerek onkoloji alanı gibi ciddi hastalık durumlarında da “add-on” (Bkz. Soru A.10) veya “çapraz deneme” yöntemleri ile uygulanabilir.

Plasebo’nun tanımına gelince Latince “hoşuna gidecek” anlamında türetilmiş bir sözcüktür.

Bireye veya hastaya “etkili” olarak sunulan, ancak farmakolojik olarak etkili maddeyi yoksun, fakat her yönüyle etkili madde içeren bir ilaca benzeyen farmasötik şekil olarak tanımlanır. Bunun araştırılan ilaç yerine ikame edilmesindeki amaç uygulamanın psikolojik sonuçlarını ortaya çıkarmak veya denetlemektir.

Plasebo uygulaması, kökeni öznel olan ve hastanın bir ilacın potansiyel etkilerine olan güvenine karşılık gelen, “plasebo etkisi” adı verilen ölçülebilir bir etkinin ortaya çıkmasına yol açar. Plasebo etkisi ayrıca, sağlıkçıların (doktor, hemşire, eczacı vb.) yaklaşımından kaynaklanan etkileri de içerir.

Plasebo etkisi altında bir hastada, semptomların şiddeti azaldığında “plasebo yanıtı” olduğu söylenir. Plasebo’nun istenmeyen bir olayı tetiklediği durumlarda ise, bir “nocebo etkisi”sinden söz edilir.

D.21 - Etik Kurul yaptığı kötü uygulamadan sorumlu tutulabilir mi?

Etik Kurul'un bilimsel ve etik değerlendirme sürecinde yerinde olmayan ya da kötü olarak değerlendirilebilecek uygulamaları, destekleyicinin, araştırmacının ve hatta gönüllünün mağduriyetine yol açabilir. Bu gibi durumlarda klinik araştırmacının paydaşları, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde oluşturulmuş Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu'na başvuruda bulunulabilirler.

Etik Kurul'un kötü uygulamadan sorumlu tutulup tutlamayacağı konusu tartışmaya açık olmakla birlikte yasal zeminde geçerli olabilecek bir yorum aşağıda belirtilmiştir.

Etik Kurul Kararlarına Karşı Yargı Yolları Nelerdir? *

A) İdare Hukuku Açısından

Etik Kurul Kararlarına ve/veya üyelerine karşı yargı yollarına ilişkin olarak mer'î yönetmelikte herhangi açık bir hüküm bulunmamaktadır.

İdari işlem, kamu idarelerinin kamu hizmetinin yerine getirilmesinde, kamu otoritesini kullanarak tek taraflı yaptıkları işlemlerdir. İptal davasına konu edilebilecek idari işlemler şu özelliklere sahiptir.

- İdari işlem, kamu idaresinin işlemi olmalıdır.
- İdari işlemin iptal davasına konu olabilmesi için kamu hizmetinin yürütülmesi amacıyla tesis edilmesi gerekir. Kamu hizmeti, kamu idaresinin toplumun ortak ve sürekli ihtiyaçlarını karşılamak için bizzat veya özel hukuk tüzel kişileri aracılığıyla yaptığı faaliyetlere denilmektedir.
- Kamu idaresinin tek taraflı irade açıklamasına dayanılarak tesis edilen bir idari işlem olmalıdır. İdari işlemin en belirgin özelliği, ilgilinin isteğine bağlı olmaksızın, idarenin tek taraflı iradesi ile ilgilinin hukuksal durumuna etki yapabilmesidir.
- İdari işlemin iptal davasına konu olabilmesi için gerekli en önemli özelliği, "kesin" ve "icrai" nitelikte bir işlem olmasıdır.

Bu açıdan da bakıldığında etik kurul kararları idari işlem niteliğine haizdir. Bir yönüyle icrai bir yönüyle de nihai olmaları yönünden idari yargı denetimine tabidirler. (Mine Turhan Kasapoğlu, "Türkiye'de Klinik Araştırmalarda Etik Kurulların Rolü", 1. Uluslararası Katılımlı Ulusal Tıp Hukuku Kongresi, s, 253-264)

Ayrıca 2577 sayılı İdari Yargılama Usulü Kanunu m.11'e göre; "...İlgililer tarafından idari dava açılmadan önce, 1.İdari işlemin kaldırılması, geri alınması değiştirilmesi veya yeni bir işlem yapılması üst makamdan, üst makam yoksa işlemler

yapmış olan makamdan, idari dava açma süresi içinde istenebilir. Bu başvurma, işlemeye başlamış olan idari dava açma süresini durdurur. 2. Altmış gün içinde bir cevap verilmezse istek reddedilmiş sayılır. 3. İsteğin reddedilmesi veya reddedilmiş sayılması halinde dava açma süresi yeniden işlemeye başlar ve başvurma tarihine kadar geçmiş süre de hesaba katılır.” şeklindedir.

Etik kurul kararlarına karşı dava açılıp açılmayacağı konusunda eski tarihli iki farklı görüş hakimdir.

a) Etik Kurul Kararlarına Karşı Dava Açılabilir.

AYİM, 2.D. 13.07.2005, 37/588 Sayılı Kararında özetle;

“...Davacı hakkındaki GATA Etik Kurulu kararının idari işlem olup olmadığı incelenmiş ; bu kararın davacının özlük dosyasına girmesi sonucu terfinin etkilenmesi, tıp etiğine aykırı hareket ettiğinin ortaya konması suretiyle akademik çevrede zor durumda kalması, Etik Kurul kararı dayanak gösterilere hakkında hukuk veya ceza davaları açılması olması ile 5176 sayılı Kanununun 5.maddesinin üçüncü fıkrası hükmü birlikte değerlendirildiğinde, Etik Kurulu kararının davacıyı hukuki olarak etkilediği, dolayısıyla idari işlem mahiyetinde olduğu sonuç ve kanaatine varılmıştır.

b) Etik Kurul Kararlarına Karşı Dava Açılmasına İmkân Yoktur.

Ancak AYİM, 2.D, 01.04.2009, 708/409 ve Danıştay 8. D. 7.11.2013, 7786/7707 Sayılı Kararında ise özetle,

“GATA Etik Kurul Yönergesinin 4’üncü maddesinde; “GATA Etik Kurul Görevleri şunlardır: a) Ortaya çıkan etik (törebilim) sorunlarda inceleme yapmak ve çözüm yolları oluşturmak, b) Toplantı hazırlayarak bir hafta içinde GATA Komutanına arz etmek, c) GATA Etik Kurulunun kararları öneri niteliğindedir. Yasal bağlayıcılığı yoktur. Kurul vermiş olduğu kararlardan dolayı herhangi bir cezai hukuki ve tıbbi sorumluluk altına girmez. Kurulun öneride bulunduğu bu önerilere uyma zorunluluğu yoktur. Sorumluluk uygulayıcılarındır. ...” hükmünü esas alana mahkeme kesin icrai bir idari işlem olmadığından bu kararlara karşı dava açma imkânı olmadığına karar vermiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliği uyarınca, etik kurul onay verse bile, araştırmalar Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun izni olmadan başlatılamaması dolayısıyla etik kurulun verdiği olumlu görüşün bir araştırmacının başlatılabilmesi için tek başına yeterli olmaması, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, etik kurulun verdiği onay ile bağlı olmayıp, etik kurulun verdiği onaya rağmen, klinik araştırmaya izin vermeyebilir olması sebebiyle, etik kurulların, klinik araştırmalarla ilgili olarak verdikleri olumlu karar (onay), hazırlık işlemi (ön işlem) niteliğindedir; icrai nitelikte idari işlem olarak kabul edilemez ve doğrudan doğruya iptal davasına konu olamaz. Şeklinde görüşe de Hukuk Devleti

ilkesi doğrultusunda katılmadığımı paylaşmak isterim. En azından Etik kurulların olumsuz verdiği görüşlere karşı, hukuki zemin söz konusu ise iptal davasının konusu olmalıdır.

Etik Kurul kararlarının da idari işlem niteliğinde olduğu ve için yargı denetimine açık olduğu kanaati taşıymaktayım. Dolayısıyla 2577 Sayılı İdari Yargılama Usulü Kanununun 11. Maddesi uygulama alanı bulabilecektir.

* Prof. Dr. Hakan Hakeri-Tıp Hukuku s. 152

B) Ceza Hukuku Açısından

“Kurul üyelerinin herhangi bir kararı, kasti olarak yanlış ve yasal düzenlemelere aykırı olarak verilmiş ve bu durum ispatlanabiliyorsa ceza soruşturmasının da konusunu oluşturabileceği kanısındayım.”⁶⁸

D.22 - Retrospektif (Geriye dönük) araştırmalar için etik kurul onayı alınması gerekli midir?

Sağlıklı ya da hasta gönüllüler üzerinde yapılacak araştırmalarda, araştırmancının tasarımı ister girişimsel olsun ister gözlemsel olsun, araştırmaya başlamadan önce Etik Kurul onayı alınmalıdır. Buna karşın, ülkemizde “retrospektif çalışmalar” için Etik Kurul onayı şartı mevcut değildir. Ülkemizde retrospektif çalışmalar için etik kurul onayı koşulu bulunmamaktadır. Bakanlık retrospektif çalışmaların değerlendirilmesi sürecini Etik Kurul'lara bırakmıştır. Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) tüm retrospektif çalışmalar için Etik Kurul onayının alınmasını önermektedir.

Etik Kurul'ların genel yaklaşımı, retrospektif hasta dosyası incelemesi dahil olmak üzere, bireysel veri toplanan bütün araştırmalarda kurul onayının istenmesi şeklindedir. Buna karşın Amerika ve Avrupa'da retrospektif araştırmalar için düzenlenmiş kurallar mevcuttur. Retrospektif çalışmalarda hastalara ilişkin veriler kullanılacağından araştırmancının yürütüleceği merkez/kurum yöneticisinden söz konusu verilerin kullanımına ilişkin izin alınmalıdır. IJME kurallarını benimseyen dergilerin de retrospektif çalışmalar için de etik kurul onayı ve onay belge numarasını talep ettiği görülmektedir.

“Big Data” olarak da bilinen ve ülkemizde MEDULA olarak adlandırılan bulut sistemlerindeki verinin kullanımı ve buna yönelik etik kurul izni alınmasına yönelik de herhangi bir yönetmelik mevcut değildir. ³⁸(Bkz. Soru C.19)

D.23 - Etik kurul onayının yeterli olduğu, TİTCK izninin gerekli olduğu/ olmadığı çalışmalar hangileridir?

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ile Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği kapsamındaki araştırmalar için TİTCK izni gerekmektedir.³⁹

Öte yandan girişimsel olmayan klinik çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekli değildir. Bu araştırmalar mevzuata uygun olacak şekilde alınan Etik Kurul onayı ile başlatılabilir ve yürütülebilir.⁴⁰

Her ne kadar girişimsel olmayan araştırma kapsamında olsa da, gözlemsel ilaç çalışmaları için mutlaka TİTCK izni alınması zorunludur.⁴⁰

Kozmetik ürünler ve hammaddeleri ile yapılan klinik denemeler de TİTCK ilgili dairesinin iznini gerektirmektedir.³⁹

Gönüllü insanlar üzerinde yapılacak olan kök hücre, organ doku nakli klinik araştırmaları ve cerrahi yöntem araştırmaları için TİTCK onaylı Etik Kurul'dan onay, araştırma başlama izni için ise Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden izin alınmalıdır.^{40,41}

D.24 - Faz 1 klinik denemelerde sağlıklı gönüllülere yapılacak ödemelerin miktarı belirlenir iken araştırma ürününün türü (biyofarmasötik/ geleneksel ürün), potansiyel endikasyonu, prelinik ve var ise diğer Faz 1 denemelerin sonuçları belirleyici rol oynamalı mıdır? Yoksa işe bedelleri, iş gücü kaybına bağlı maddi kayıplar, ödeme miktarının belirlenmesi için yeterli midir?

Mevcut yönetmeliğe göre gönüllüye yapılacak ödeme miktarının tayininde temel belirleyici unsurlar; yol ve işe bedelleri ile gönüllü iş günü kaybından doğan maddi kayıp miktarlarıdır.³⁹ Faz 1 denemelerde uygulanacak araştırma ürününe ilişkin riskler, araştırma ürününün mahiyeti ve araştırmanın "insanda ilk uygulama-first in human" deneme olup olmaması gönüllü ödemeleri konusunda belirleyici faktörler olarak yer almamaktadır. Bu konu, Etik Kurul'larda tartışma yaratmaktadır.

D.25 - Etik Kurul, değerlendirdiği denemede konu edilen araştırma ürününe ilişkin güncel literatürden ya da başka bir kaynaktan risk/yarar oranını değiştirebilecek "yeni" bir bilgi edindiğinde ne yapmalıdır?

Araştırma broşürünün (IB) güncellenmesi destekleyicinin sorumluluğundadır.

Bununla birlikte ilgili güncellemeler bilimsel kanıtların elde edilmesindeki baş döndürücü hızla ayak uyduramayabilir. Bu bağlamda Etik Kurul üyeleri, başta ilgili çalışmanın raportör üyesi olmak üzere araştırma ürününe ilişkin güncel literatürü takip etmeli, uyarıcı nitelikte sonuçlar varlığında destekleyici ya da düzenleyici otorite raporunu beklemezsizin destekleyiciden derhal ek bilgi istemelidir. Gerekli gördüğü durumlarda Etik Kurul destekleyici tarafından gerekli veri ya da güncel araştırma broşürü temin edilinceye dek araştırmayı durdurulmasını TİTCK'e önerebilir. (Ayrıca Bkz. Soru B.54)

D.26 - Herhangi bir gerekçe ile sorumlu araştırmacı Etik Kurul toplantısına davet edildiğinde, Etik Kurul, dosyayı inceleyen raportörün gizli kalmasına dikkat etmeli midir?

TİTCK tarafından yayımlanan "Etik Kurul'ların Standart Çalışma Yöntemleri Esaslarına İlişkin Kılavuz" gereği çalışmayı inceleyen raportör gizli kalmalıdır.⁴⁷ Araştırmacı ilgili kurul oturumuna gerekçeli olarak davet edildiğinde, görüşler kurul başkanı ya da başkan vekili tarafından araştırmacıya iletilmelidir.⁴⁷

D.27 - Sorumlu araştırmacı ya da destekleyicinin, ilgili başvuru dosyasını Etik Kurul'a sunmadan önce kurul üyelerinden ücretli ya da ücretsiz danışmanlık alması, çıkar çatışması anlamına gelir mi?

Araştırmacı destekli denemeler (IIT) ve akademik amaçlı araştırmalar için Etik Kurul üyelerinden karşılıksız danışmanlık alınması Kurul'a gerekli bildirim yapılması koşulu ile makul görülebilir. Bununla birlikte endüstri destekli denemeler ve ister IIT/akademik, ister endüstri destekli denemeler olsun ücret karşılığı danışmanlığın söz konusu olduğu durumlarda belirgin çıkar çatışması söz konusudur. Bu durumda ilgili Etik Kurul üyesi söz konusu araştırmacının Etik Kurul'daki oturumlarına katılamaz.⁴⁰

D.28 - Plasebodan daha etkin bir tedavinin mevcut olduğu klinik durumlara ilişkin ilaç denemelerinde plasebo kullanımı için haklı gerekçenin sınırını belirler iken etik kurulların objektif bir değerlendirme sınırı var mıdır?

Bu konuya güncel Helsinki Bildirgesi'nde⁵³ özel bir yer ayrılmıştır. Bildirgede;

- Kanıtlanmış en iyi yöntemden daha az etkili bir girişimde bulunmanın veya plasebo kullanmanın veya hiçbir girişimde bulunmamanın, bir girişimin etkililiğini veya güvenliliğini saptamak için gerekli olduğuna dair reddedilemez

ve bilimsel açıdan sağlam yöntemsel gerekçeler bulunması durumunda,

- Kanıtlanmış en iyi yöntemden daha az etkili girişim uygulanacak veya plasebo verilecek veya hiçbir girişimde bulunulmayacak hastaların, kanıtlanmış en iyi girişimin uygulanmamasına bağlı olarak, ilave ciddi veya geri dönüşsüz zarara uğramayacak olmaları halinde,

Plasebo kullanılabileceği belirtilmekte ve bu hususun istismar edilmesinden kaçınmak için azami dikkat gösterilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Dolayısı ile “azami dikkat gösterilmesi” vurgusuna destekleyicinin, yasal temsilcisinin, etik kurul ve Kurum’un özellikle önem vermesi gerekliliği aşikârdır. (Ayrıca Bkz. Soru D.20)

D.29 - Sorumlu Araştırmacının hekim ya da dış hekimi olma zorunluluğu olmadığı araştırmalar söz konusu mudur?

Sadece etik kurul onayı ile yapılabilecek, Bakanlık izni gerektirmeyen ve insana doğrudan girişimde bulunulmayan (girişimsel olmayan) çalışmalarda sorumlu araştırmacının hekim ya da dış hekimi olma zorunluluğu yoktur. Bununla birlikte Etik Kurul, gerekli gördüğü takdirde, bir hekim ya da dış hekiminin yardımcı araştırmacı olarak görevlendirilmesini talep edebilir.⁴⁰ (Bkz. Soru H.4)

D.30 - Etik Kurullar değerlendirdikleri klinik denemeler ve süreçlerine ait yıllık ya da dönemsel faaliyet raporu hazırlarlar mı? Hazırlamaları gerekli midir?

Etik Kurul’ların yıllık faaliyet raporu düzenlemesi ve ilgili raporu, her yıl düzenli olarak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna iletmeleri gerekmektedir.⁴⁰

D.31 - Etik Kurul onayı alınmadan bir klinik deneme gerçekleştirilebilir mi?

Hayır. Türk Ceza Kanunu (TCK) Madde 90. bu konuya açıklık getirmiştir. İnsanlar üzerinde bir klinik denemenin yapılabilmesi için mutlaka Etik Kurul onayının alınması gerekir. Aksi halde bu kanun maddesine göre cezai yaptırım uygulanır.

E. KLİNİK DENEMEDE ARAŞTIRMACI

- E.1 Klinik deneme araştırmacısı deneme sırasında yaptığı kötü uygulamadan sorumlu olur mu?
- E.2 Hemşireler hekim desteği olmadan klinik araştırma yapabilir mi?
- E.3 Bir sorumlu araştırmacı aynı anda kaç klinik çalışmayı yürütebilir?
- E.4 Gözlemsel ilaç çalışmalarındaki ilacı yazmış olan hekim araştırmada yer alabilir mi?
- E.5 Tez çalışmalarında sorumlu araştırmacı kim olabilir?
- E.6 Klinik Deneme Etiğinde Araştırmacı Broşürü'nün Önemi Nedir?
- E.7 Çok merkezli denemelerde, merkezlerin hizmet bedelleri ve araştırmacılara yapılacak araştırmacı ödemeleri standart mı olmalıdır?
- E.8 Kamuya açık bir veri tabanı aracılığı ile ülkemizde yürütölmekte olan bir klinik çalışmadan haberdar olan, klinik araştırma protokolüne uygun hasta, ilgili klinik araştırmaya katılmak istemesi durumunda araştırmacı tarafından nedensiz olarak geri çevrilebilir mi?

E. KLİNİK DENEMEDE ARAŞTIRMACI

E.1 - Klinik deneme araştırmacısı deneme sırasında yaptığı kötü uygulamadan sorumlu olur mu?

Etik onay almaz ise, BGOF almaz ise, Katılımcıya baskı uygularsa, Protokol dışında hareket ederse, Bulgularda sahtekârlık yaparsa, Gizliliğe riayet etmez ise, bu uygulamalardan sorumlu olur.

Aslında doğal koşullarda araştırmacı, protokolü uygulamak ve onun dışına çıkmamak durumundadır. Aksi halde protokol ihlali söz konusu olur. Duruma göre, bu konuda son kararı destekleyici verecektir; ya düzeltici faaliyette bulunacak veya araştırmacı ile yollarını ayıracaktır.

Protokol ihlalinde araştırmacı, katılımcılarda ciddi bir zararlanmaya neden olmuş ise bu durumda mesleki kusur ile hakkında yaptırım uygulamasına bile gidilebilir.

Protokol ihlali yok ise, bu durumda oluşacak zararlanmalardan doğrudan destekleyici sorumlu olacaktır.

E.2 - Hemşireler hekim desteği olmadan klinik araştırma yapabilir mi?

Girişimsel klinik araştırmalar Helsinki Bildirgesi'ne göre sadece ilgili alanda uzmanlığını tamamlamış hekimler tarafından gerçekleştirilebilir. Bu tür denemelere hemşireler katılabilir ve yardımcı araştırmacı olabilirler. Girişimsel olmayan klinik araştırmalar ise, hemşireler tarafından gerçekleştirilebilir.

E.3 - Bir sorumlu araştırmacı aynı anda kaç klinik çalışmayı yürütebilir?

Bunun yanıtı verilemez. Sorumlu araştırmacının çalışmalarını yürüttüğü merkezde güçlü ve deneyimli bir ekibi varsa ve çalışma ile ilgili görevlerin devredildiği diğer araştırmacı ve çalışanları, ilgili klinik çalışma özelinde denetleyebilecek ve çalışma katılımcılarının haklarını, güvenliğini ve refahını korumak için gerekli olacak zamanı ayırabildiği ve Etik Kurul ile gerekli iletişimi kurabildiği koşulda bu inisiyatif, araştırmacıya bırakmak uygun olacaktır.

E.4 - Gözlemsel ilaç çalışmalarında ilacı yazmış olan hekim araştırmada yer alabilir mi?

İlgili kılavuz gereğince, ilacı ilk yazan hekim araştırmada yer alamaz. Ancak göz-

lemsel ilaç çalışmalarında hasta çalışmaya dahil edilmeden önce başlanılmış olan ilaç, çalışma esnasında koordinatör hekim veya katılımcı hekim tarafından reçete edilebilir.

E.5 - Tez çalışmalarında sorumlu araştırmacı kim olabilir?

Klinik denemeyi tez çalışması olarak kullanacak araştırmacı henüz uzman olmadığı için sorumlu araştırmacı olamaz, yardımcı araştırmacı olabilir. Sorumlu araştırmacı ise ancak tez danışmanı veya o alanda uzman olan diğer bir araştırmacı olabilir.³²

E.6 - Klinik Deneme Etiğinde Araştırmacı Broşürü'nün Önemi Nedir?

Araştırmacı Broşürünün gerekliliği, Helsinki Bildirgesinin aşağıdaki maddelerinde yer bulmaktadır:

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi

Madde 17

“araştırmanın yararına kıyasla, araştırmanın doğurabileceği olası tehlike ve sakıncalar da değerlendirilmeli”

Madde 18

“risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve bunlar ile baş edilebileceğinden emin olmadıkça araştırma yapılmamalı”

Madde 21

“araştırmalar bilimsel ilkelere uygun ve etik koşullarda gerçekleştirilmiş yeterli klinik öncesi ve klinik literatür bilgisine sahip olmalı”

“Tıbbi araştırmalar, hayvan deneylerinden elde edilen bilgilere dayandırılmalı ifadesine ek olarak, hayvanların da esenliğinin göz ardı edilmemesi” öngörülür

“Riskleri en aza indirmek için her türlü önlem alınmalı, yarar yüksek ise araştırma yapılmalı.” der.

Araştırmacı Broşürü (AB), insanlara uygulanacak araştırma ürünü hakkındaki, tüm ilgili klinik olmayan ve klinik verileri özetleyen kapsamlı bir belgedir. AB, klinik deneme ile ilişkili olarak araştırmacıya, araştırmanın riskleri ve olası yan etkilerin yanı sıra gerekli olabilecek özel analizler, gözlemler ve önlemleri anlamasına yardımcı olmak için bir “Veri ve Öneriler Özeti” bölümü içerir.

AB ayrıca, deneme katılımcılarının klinik yönetiminin nasıl sağlanacağı hakkında

bilgi sağlar. Destekleyici, o güne kadarki bilgileri AB’de güncellemekten sorumludur. AB kritik öneme sahiptir. Aynen bir ilaca pazarlama ruhsatı verildiğinde ve ticari kullanım için reçete edilmeye başladığı zamanda olduğu gibi, AB, araştırma ilacı ile ilgili o güne kadar yeni ve önemli bilgiler ortaya çıktıkça, yıllık olarak gözden geçirilmeli ve güncellenmelidir. Böylece ilaç geliştirilmesinde atılacak her yeni adım öncesi elde edilmiş bilgiler ile bir sonraki dönemin yarar/risk değerlendirilmesinin daha sağlıklı yapılabilmesi sağlanmaktadır.

AB’nün neler içermesi ve hangi düzende hazırlanmasının örneği İKU’da ayrıntılı bir şekilde anlatılmaktadır.¹⁷

E.7 - Çok merkezli denemelerde, merkezlerin hizmet bedelleri ve araştırmacılara yapılacak araştırmacı ödemeleri standart mı olmalıdır?

Araştırmacı ve araştırma merkezi hizmet ödemelerinin standart ya da birbirine yakın olması Etik Kurul’lar tarafından gözetilen bir ayrıntıdır. Bilindiği üzere, ülkemizde vakıf üniversiteleri tek başlarına, özel hastaneler de bir üniversitenin koordinatör olduğu koşullarda araştırma merkezi olarak klinik denemelerde yer almabilmektedirler. Vakıf üniversiteleri ve özel sağlık sunucularında deneme ile ilgili araştırmacı ve hizmet sunum bedelleri kamuya ait sağlık sunucularından farklılık gösterebilmektedir. Bu bağlamda, araştırmacı ödemeleri ve alınacak hizmet bedelleri için referans olarak Türk Tabipler Birliği Ücret Tarifeleri kullanılabilir.

E.8 - Kamuya açık bir veri tabanı aracılığı ile ülkemizde yürütülmekte olan bir klinik çalışmadan haberdar olan, klinik araştırma protokolüne uygun hasta, ilgili klinik araştırmaya katılmak istemesi durumunda araştırmacı tarafından nedensiz olarak geri çevrilebilir mi?

Özellikle onkoloji alanı başta olmak üzere, mevcut tedavi seçeneklerinin tükendiği ya da sınırlı olduğu durumlarda, hastalar ilaca erken erişim amacı ile klinik denemelere katılmak istemektedirler. Bu durum Birleşik Devletler’de oldukça yaygındır. Hastalar yukarıda adı belirtilen kamuya açık veri tabanları yolu ile hastalıklarına ilişkin yürütülmekte olan klinik denemelerden haberdar olmakta, denemenin ayrıntılarını inceleyebilmektedirler. Bununla birlikte her ne kadar deneme protokolünde belirtilen şartlara uygun olsalar dahi gönüllülerin denemeye dâhil edilip edilmeyecekleri konusunda nihai karar sorumlu araştırmacıya aittir. Gönüllü, destekleyici ya da yasal temsilcisi bu konuda sorumlu araştırmacıya herhangi bir baskı uygulayamazlar. Bunun nedeni gönüllü sağlığı ve esenliğine ilişkin temel sorumluluğun sorumlu araştırmacıya ait olmasıdır. Sorumlu araştırmacı araştırma protokolünde belirtilmeyen, kendi klinik tecrübesine dayanan nedenlerle gönüllüyü çalışmaya dâhil etmeyebilir.

F. KLİNİK DENEMELERDE PROTOKOL

- F.1 Klinik deneme protokolünde sapma/ihlal ne anlam taşır?
- F.2 Klinik denemelerde protokol niçin önemlidir?
- F.3 Protokol değişikliği/eklemeleri ne anlama gelir?
- F.4 Protokol sapmaları/ihlalleri nasıl değerlendirilir?
- F.5 Klinik denemelerde biyobelirteç ve/veya vekil kriteri belirlemesi yapılabilir mi?
- F.6 Etik Kurul/Araştırmacı, sonlanım noktası olarak klinik sonlanım yerine temsilci gösterge (surrogate marker) kullanılan klinik denemelerde temsilci gösterge seçiminde kullanılan hangi noktalara dikkat etmelidir?

F. KLİNİK DENEMELERDE PROTOKOL

F.1 - Klinik deneme protokolünde sapma/ihlal ne anlam taşır?

Sapma (deviation), uyumsuzluk olaylarının sorumlu araştırmacı veya onun ekibi tarafından destekleyiciye/Etik Kurul'a bildirilmesi durumudur. Kasıtlı olabileceği gibi ekipteki birinin bilgisizliği veya organizasyon yetersizliği nedeni ile de olabilir. Bu uyumsuzluğa örnek olarak, laboratuvar verilerinin olmaması, dahil etme/dışlama kriterlerinin uygulanmamış olması, izleme ziyaretlerinin yapılmamış olması...vb. verilebilir.¹²

İhlal (violation) ise sapmadan farklı olarak, uyumsuzluk olaylarının sorumlu araştırmacının veya ekibinden birinin ya bilgisizlik veya sahtecilik amacı ile protokole/İKU'ya uymama isteği ile gerçekleşmesidir. Örnek olarak, BGOF'nin imzalatılmamış olması verilebilir.¹²

Sapma veya ihlal, alt veya üst düzeyde veya ciddi olabilir. Birinci şekilde katılımcının zararlanması söz konusu olmayabilir, fakat diğerlerinde güvenlilik riski doğabilir.¹²

Sapma/ihlal, her ikisi de "istenmeyen olay" olarak değerlendirileceği için Etik Kurul'a bildirim yapılmalıdır.

Sapma ve ihlaller mecburiyetten yapılmışsa destekleyici bunları bir protokol değişikliği ile Etik Kurula sunar ve onay isteyebilir. Bu arada destekleyici, sapmalar için önleyici/düzeltilici önlemler geliştirebilir.¹²

F.2 - Klinik denemelerde protokol niçin önemlidir?

Helsinki Bildirgesi 2013 güncellemesi

Madde 22

"Araştırmanın tasarımı ve uygulamasının her adımı protokolda gerekçeleri ile yer almalı" der.

Protokol:

- çalışmanın gerekçesini
- amaçlar ve ölçüm kriterlerini
- çalışma topluluğunun seçimini
- güç ve istatistiksel testlerini
- deneysel tasarım ve tedavilerin olası açıklamasını

- analiz yöntemlerini
- denemenin yeri ve süresini
- izlenecek süreçler ve uyulacak düzenlemeleri

içermeli, ayrıca:

- etik ilkelerin nasıl irdeleneceğini
- finansmanın kim tarafından karşılanacağını
- varsa, gönüllülere sunulacak olanakları
- sigortalama işlemlerini
- varsa, çıkar çatışmalarını
- deneme sonucunda, varsa sağlanacak olanakları

öngörmelidir.

Ayrıca İKU kurallarına uygun hazırlanmalıdır.

F.3 - Protokol değişikliği/eklemeleri ne anlama gelir?

Bir deneme sırasında, protokol, görülen gereklilik nedeni ile destekleyici tarafından değiştirilebilir, protokole eklemeler yapılabilir.

Daha önce bir Etik Kurul tarafından onaylanmış bir klinik çalışma protokolünün içeriğinin herhangi bir bölümünün değiştirilmek istenmesine "protokol değişikliği" adı verilir. Bu durumda iki yaklaşım kendini gösterir:

Birincisinde, yapılan değişiklik protokolda önemli olmayan bir ayrıntıya aittir. Bu durumda, Etik Kurul sadece bilgilendirilmiş olur. Herhangi bir onay söz konusu değildir.

İkincisinde, aşağıda verilen örneklerde olduğu gibi, değişiklik, protokolü ve hastalar için potansiyel riskleri derinden ve önemli oranda değiştiriyor ise, sistematik bir şekilde planlanmış böyle bir değişiklik/ eklemeler denemenin sonraki süreçlerinde uygulanacaktır, anlamına gelir. Bu nedenle uygulamaya başlamadan önce protokol değişiklikleri/eklemeler Etik Kurul tarafından gözden geçirilmeli ve onaylanmalıdır.

Bu değişiklik/ eklemeler nedeni ile onay başvuru ekleri (BGOF, bütçe...) de yeniden ele alınmalıdır. Bu onay mutlaka ulusal makama da bildirilir ve oradan da bu yeni versiyon için izin istenir.

Yapılmak istenen olası yapısal değişiklikler:

- kişilerin korunması
- araştırmanın geçerlilik koşulları
- ürün kalitesi ve güvenliliği
- araştırmayı destekleyen bilimsel belgelerin yorumlanması
- araştırmanın gerçekleştirilmesinde değişiklikler

ile ilgili ise bunlar önemli değişiklikler olarak değerlendirilir.

Ayrıntılar için TİTCK sitesinde, “Klinik Araştırmalar Hakkında Sık Sorulan Sorular” bölümünde 22. Soruya bakılması önerilir.

F.4 - Protokol sapmaları/ihlalleri nasıl değerlendirilir?

Bir protokol sapması / ihlali deneme sırasında, genellikle planlanmamış ve protokolda sistematik bir değişiklik olarak uygulanmayan veya amaçlanmayan bir davranış farklılığıdır. Protokol değişiklikleri gibi, klinik araştırmacı tarafından gerçekleştirilen sapmalar/ihlaller örn. katılımcılarda görülen ani tehlikeleri ortadan kaldırmak veya öznenin fiziksel esenliğini korumak için yapılmış olsa da, sonraki uygulamalardan önce destekleyici tarafından kabul edilmeli ve Etik Kurul tarafından onaylanmalıdır. (Bkz. Soru E.1 – F.3)

Diğer taraftan protokol’ün öngördüğü test ya da tetkiklerin zamanında gerçekleştirilememesi, ya da planlanan ziyaretlerin öngörülen tarihlerde tamamlanamaması da protokol sapmaları olarak değerlendirilir.

F.5 - Klinik denemelerde biyobelirteç ve/veya vekil kriteri belirlemesi yapılabilir mi?

Biyobelirteç, “nesnel olarak ölçülen ve normal veya patolojik biyolojik süreçlerin veya sağaltımsal bir girişimden kaynaklanan, farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak değerlendirilen biyolojik özellik” olarak tanımlanır. Diğer bir deyişle “ bir dokuda veya biyolojik bir sıvıda (örn: kan, idrar ...) belirlenebilen fizyolojik, biyokimyasal veya moleküler parametreler” dir. Bunlar Moleküler (DNA, RNA ve / veya proteinler), biyolojik sıvılarda (serum, plazma, kan, idrar) hücresel veya dokularda(biyopsiler) histolojik veya radyolojide (tarayıcı, MRI ...) morfolojik veya işlevsel ölçümleri içerebilir.

. Tip II diyabette belirlenen glisemi, basit bir biyobelirteç örneğidir.

Günümüzde biyobelirteçler, farklı fiziksel ve biyolojik şekillerde buldukları ve hem ilaç geliştirme hem de klinik tıpta farklı uygulama alanlarını kapsadıkları için

geniş bir kapsamda değerlendirilmektedir. Birçok belirteç tipi belirlenmiştir:

Pronostik biyobelirteç: Uygulanan tedavi seçimine (veya tedaviyi uygulamama seçeneğine) bakılmaksızın, belirlenmiş bir durum için farklı risklere sahip hasta kategorilerini ayırt etmeyi olası kılan biyobelirteç. Hastalığın gidişini ve gelişimini yani kanserin doğal evrimini iyi veya kötü olarak tahmin etmek anlamına gelir. Bu değerlendirme, herhangi bir tedavi edici uygulamadan bağımsızdır, aynı zamanda, tedavi edilmeyen veya heterojen tedavileri olan hastalarda da yapılabilir.

Hastalığın ilerlemesi veya nüks riskinin belirlenmesi, cerrahi girişimde bulunma veya adjuvan sistemik tedaviyi uygulama kararında rol oynar.

Örn: Kolorektal kanserde KRAS geni araştırması.

Prediktif biyobelirteç: Bir tedavinin olası yararlarını (etkinliğini) ve risklerini (toksisitesi) öngörmeye olanak veren belirteç. Tedavi edici bir uygulamaya olası yanıtı öngörmek üzere kullanılırlar. Hangi hastaların tedaviden daha fazla faydalanabileceğini ve fakat aynı zamanda yan etki geliştirme riski taşıyan hastaları da belirler.

Onkolojide hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde, öngörücü biyobelirteçler en çok arananlardır ve genellikle genomik sapmalar söz konusudur.

Örn. Romatolojide azatiyoprin tedavisine başlamadan önce genetik eksiklik belirteci, tiyoprin metiltransferaz(TPMT) ölçümü.

Teranostik biyobelirteç: Bir tanı testi ile tedaviyi birleştiren ve her hasta için en uygun tedavinin seçilmesini sağlamayı amaçlayan biyobelirteç. Bu ifade aslında eskiden kullanılan farmakodinamik ve tanımlayıcı biyobelirteçlerin birleştirilmiş şeklidir.

Örn. Kolorektal kanserde Setuksimab kullanımı için KRAS geni ile birlikte EGFR araştırılması.

Vekil veya temsili kriter(surrogate endpoint = ikame(yerine koyma) kriteri) olarak adlandırılan bir klinik değerlendirme kriteri(Clinical endpoint) ise “klinik yararı veya epidemiyolojik, terapötik veya patofizyolojik verilerden kaynaklanan riski belirlemeyi amaçlayan bir klinik değerlendirme kriterinin yerini alması amaçlanan belirteç kategorisi” olarak tanımlanır. Örn. Bir biyobelirtecin değişikliğinin klinik bir yararı veya riski göstermesi, bunun bir vekil kriter olarak adlandırılmasına olanak verir.

Diğer bir deyişle vekil kriter, klinik sonlanım noktası yerine kullanılan bir biyobelirteçtir. Sınırlı sayıda biyobelirteç ikame kriteri özelliğini taşır. Bu nedenle ikame kriterleri, biyobelirteçlerin bir alt kategorisini temsil eder.

Vekil kriterin klinik uygulamalarda kullanılabilirliğinin kabul edilebilmesi için taşıması gereken özellikler belirlenmiştir:

- Vekil kriter, klinik son noktadan önce ve daha kolay veya daha sık ölçülebilir, olmalıdır.
- İkame kriterinin hastalığın patofizyolojik mekanizma (ları) ndaki rolü ve ayrıca geliştirilmekte olan kimyasal veya biyolojik maddenin etki mekanizması bilinmeli ve belgelenmelidir.
- İkame kriteri ile klinik değerlendirme kriteri arasındaki ilişki, uzun dönemli randomize klinik çalışmalarla gösterilmeli ve geliştirilme aşamasındaki maddenin tam terapötik etkisi, uygulanan ikame kriteri ile ilişkilendirilebilmelidir.
- İkame kriterinin, belirli bir patoloji için dış etkenlerden (bireyler arası değişkenlik, süre, tedavi yeri vb.) etkilenmediği belirlenmelidir.
- İlke olarak, aynı ilaç sınıfındaki ve olasılıkla diğer ilaç sınıflarındaki diğer etkin maddeler için, ikame kriterindeki bir iyileşmenin, hedef klinik parametredeki bir iyileşmeyle bağlantılı olduğu ortaya konmalıdır.

Vekil kriterlere örnek olarak, iskemik hastalık riskini azaltmada LDL- kolesterol düşmesi; diyabetik hastaların glisemi dengesinin düzenlenmesinde HbA1C hemoglobin fraksiyonunun düşmesi, gösterilebilir.

Bir klinik araştırmanın tasarımında en önemli basamaklardan birisi sonlanım noktası (outcome measure) seçimidir. Sonlanım noktası; hastanın yaşam kalitesini ölçen bir ölçek, işlevselliğini değerlendiren bir anket ya da miyokard infarktüsü, inme, sağkalım (overall survival), ölüm gibi bir klinik sonlanım noktası olabilir. Sonlanım noktasının gerçekleşmesinin zaman aldığı, kısıtlı olan klinik çalışma süresince yeterince sıklıkta görülmediği durumlarda ve genellikle erken faz klinik çalışmalarda sonlanım noktası direkt klinik sonlanımlar yerine sonlanımların göstergesi olduğu kabul edilen temsili (surrogate) sonlanımlar kullanılır. Burada amaç potansiyel olarak etkili bir ilacın klinik deneme süresini kısaltarak insanlığın hizmetine sunulmasını hızlandırmaktır.

Bu açıklamalara göre, klinik denemelerde yeni biyobelirteç ve/veya vekil kriterlerin belirlenmesine çalışılmaktadır.³⁷

(Bkz. Soru A.18 - A.38 - A.48 ve F.6)

F.6 - Etik Kurul/Araştırmacı, sonlanım noktası olarak klinik sonlanım yerine temsilci gösterge (surrogate marker) kullanılan klinik denemelerde temsilci gösterge seçiminde kullanılan hangi noktalara dikkat etmelidir?

Bir klinik araştırmanın tasarımında en önemli basamaklardan birisi sonlanım noktası (outcome measure) seçimidir. Sonlanım noktası; hastanın yaşam kalitesini ölçen bir ölçek, işlevselliğini değerlendiren bir anket ya da miyokard infarktüsü, inme, sağkalım (overall survival), ölüm gibi bir klinik sonlanım noktası olabilir. Sonlanım noktasının gerçekleşmesinin zaman aldığı, kısıtlı olan klinik çalışma süresince yeterince sıklıkta görülmediği durumlarda ve genellikle erken faz klinik çalışmalarda sonlanım noktası direkt klinik sonlanımlar yerine sonlanımların göstergesi olduğu kabul edilen temsilci (surrogate) sonlanımlar kullanılır. Burada amaç potansiyel olarak etkili bir ilacın klinik deneme süresini kısaltarak insanlığın hizmetine sunulmasını hızlandırmaktır. Temsilci (surrogate) sonlanımlar, hastalığın göstergesi olan biyobelirteçler, laboratuvar ya da radyolojik testler olabilir. (Temsilci gösterge ile biyobelirteç tanım ve ayrıntıları için bakınız soru F.5)

Bunların kullanımı daha küçük bir örneklem sayısı ve daha kısa süreli izlem ile klinik araştırmanın gerçekleştirilmesini sağlar. Ancak burada temel nokta seçilen temsilci (surrogate) sonlanımın gerçekten klinik sonlanımı ne derece temsil ettiğidir. Bu bağlamda ideal temsilci (surrogate) sonlanım iki temel koşulu karşılamalıdır. Bunlardan ilki "klinik sonlanım ile korelasyon gösterme" şartıdır. Yani temsilci (surrogate) sonlanım klinik sonlanım açısından prognostik anlamlı olmalıdır. Diğer koşul da herhangi bir girişimin gerçek klinik sonlanım üzerine olan etkisi temsilci (surrogate) sonlanım üzerinde klinik sonlanıma benzer ve paralel şekilde gözlemlenmelidir.⁴⁹

G. KLİNİK DENEME GEREKLİLİKLERİ

- G.1 Klinik denemede kontrol grubu seçimi neden önemlidir?
- G.2 İlaç geliştirilmesinde, ilaç klinik denemelerine gereksinim var mıdır?
- G.3 Faz I denemelerinde, ilaç adayı ürünlerin olası aritmik etkisini araştırmak üzere QTc testi niçin yapılır?
- G.4 İlaç geliştirme dönemlerinde sözü edilen ön gereklilikler (Pre-requisites) deyince ne anlaşılmalıdır?

G. KLİNİK DENEME GEREKLİLİKLERİ

G.1 - Klinik denemede kontrol grubu seçimi neden önemlidir?

Kontrol grubu deneyimi, deneme tedavisini almadıkları takdirde ya da etkili olduğu bilinen farklı bir tedavi almış olsaydı, katılımcılara ne olacağı konusunda bize düşünce geliştirme fırsatı verir. Deneme grubu ile aynı popülasyondan bir kontrol grubu seçildiğinde, deneme çalışmasını inceleyen aynı araştırmanın bir parçası olarak bu kontrol grubu da tanımlanmış bir şekilde tedavi edilmiş olur. Deneme ve kontrol grupları, deneme tedavisinin dışında, sonuçları etkileyebilecek değişkenlerin araştırılmasının başlangıcında da benzer olmalıdır. Aksi takdirde, araştırmaya yanlılık dahil edilmiştir, şeklinde değerlendirilir.⁷

İCH'in E10 Kılavuzu olarak bilinen "Choice of Control Group in Clinical Trials" da ifadesini bulduğu gibi: "Kontrol grubunun seçimi, bir klinik araştırmanın tasarlanmasında daima kritik bir karardır. Bu seçim, denemeden elde edilebilecek çıkarımları, araştırmanın etik olarak kabul edilebilirliğini, araştırmayı yürüten ve analiz edenlerin yanlılığının en aza indirilmesini, çalışmaya alınabilecek katılımcı türlerini ve alım hızını, araştırılabilecek son noktaları, sonuçların kamu ve düzenleyici otoriteler tarafından ve bilimsel olarak kabul edilebilirliğini ve çalışmanın yürütülmesi ve yorumu gibi diğer özelliklerini etkilemektedir." şeklinde bilinir.¹⁰

Kontrol gruplarına, tedavisiz bırakma, plasebo, deneme ilacının değişik dozları veya rejimi veya standart tedavi, uygulanabilir.

Bu tür denemeler genellikle çift-kördür, ancak bu iki tedavinin körlenmesi bazen, imkansız olabileceği için her zaman olası değildir. Aktif kontrol çalışmalarının, etkinliğin gösterilmesi ile ilgili iki amacı olabilir: en az bilinen standart tedavi kadar etkin olduğunu veya deneme tedavisinin bilinen etkin tedaviye üstünlüğünü göstermektir.¹⁰

G.2 - İlaç geliştirilmesinde, ilaç klinik denemelerine gereksinim var mıdır?

Evet. Helsinki Bildirgesi Genel İlkeler Madde 5: "Tıbbi ilerlemeler, insanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmaları da kapsamı kaçınılmaz olan, araştırmalara dayanır" der.

Diğer taraftan geliştirilen ilaçların ruhsatlanabilmesi için İKU standartlarına göre gerçekleştirilmesi gereken klinik denemelerin başarılı bir şekilde tamamlanması gerekir.

G.3 - Faz I denemelerinde, ilaç aday ürünlerin olası aritmik etkisini araştırmak üzere QTc testi niçin yapılır?

QTc “kapsamlı QT / QTc alışması” anlamına gelir. Bu test, bir bileşiğin kalbin elektriksel aktivitesi üzerindeki etkisini inceler. Kardiyoloji EKG’de QT aralığını, Q dalgasının başından ve kalbin elektriksel döngüsünün T dalgasının sonuna arasındaki bir zaman ölümü olarak değerlendirir. QT aralığı, kalbin karıncıklarının (ventriküllerin) kasılması ve gevşemesiyle ilişkili elektriksel aktiviteyi temsil eder. Uzun bir QT aralığı, aritmiye neden olan bir ilacın riskini değerlendirmek için biyolojik bir belirteç (kesin kabul görmese de) olarak kullanılır.¹⁷

QT aralığı ölüm hatalarına çok hassastır. Bu hatalar okuyucudan, EKG kaydının kalitesinden ya da eğer kullanılıyor ise dijital uygulamadan kaynaklanabilir. Söz konusu hatanın düzeyini öngörebilmek ve ölüm kalitesini değerlendirebilmek için bu çalışmalarda aktif araştırma ürünü, plasebo ve pozitif kontrol olmak üzere 3 ayrı kol bulunur. Pozitif kontrol grubunda QT’yi halihazırda uzattığı bilinen bir ajan (genellikle moksifloksasin) kullanılır. Eğer araştırma sonunda moksifloksasin klunda QT aralığında anlamlı bir uzama saptanamaz ise ölüm duyarlılığı ve hatasından bahsedilir. QTc alışmaları genellikle ardışık, çapraz geçişli tasarım ile gerçekleştirilir. Burada gerekçe, QT aralığı üzerine etkili farmakogenetik özelliklerin sonuçlar üzerine etkisinin minimalize edilmesidir.

G.4 - İlaç geliştirme dönemlerinde sözü edilen n gereklilikler (Pre-requisites) deyince ne anlaşılmalıdır?

Bunlar ilacın klinik araştırmasının başlamasından önce mutlaka yapılması gereken araştırmalardır. Bu n gereklilikler, faz 1 denemelerinin başlamasından önce yapılan klinik öncesi araştırmaları kapsar. Sonrasında, ilaç gelişimi sırasında, her aşama (Bkz. Soru B.65), bir sonraki denemenin n gerekliliklerini oluşturur. Bu bilgilerin tamamı araştırmacı broşüründe yer alır. Bu da bu nedenle sürekli güncellenir.²⁶

H. KLİNİK DENEME TÜRLERİ

- H.1 Son zamanlarda gündeme gelen, Faz 0 klinik çalışmalarının gerekçesi nedir?
- H.2 İlaç klinik denemesinde neler araştırılır?
- H.3 Girişimsel klinik denemeler ne anlam ifade eder?
- H.4 Girişimsel olmayan klinik araştırmalar ne demektir?
- H.5 Ardışık sıralı (sequentiel) gruplar metodolojisi ne anlam ifade eder?
- H.6 Farmakoekonomik araştırmalar nedir? Bilinen türleri nelerdir?
- H.7 Açıklayıcı (explanatory) denemeler hangi grup çalışmalarını kapsar?
- H.8 Yararlı (pragmatic) denemeler hangi grup çalışmalarını kapsar?
- H.9 Confirmatory (doğrulamalı) denemeler hangi tip araştırmaları kapsar?
- H.10 Klinik denemelerde adaptif (uyarlanabilir) yöntemler kullanılabilir mi?
- H.11 Uyarlanabilir (adaptiv) yöntemler hangi tip denemelerde kullanılabilir?
- H.12 Adaptif yöntemli denemelere hangi örnekler verilebilir?
- H.13 Nadir hastalıklarda uyarlanabilir yöntemler nasıl bir yarar sağlar?
- H.14 Klinik denemelerde randomizasyonun (rasgeleleştirme) önemi nedir?
- H.15 Biyoedeğerlilik klinik denemeleri niçin yapılır?
- H.16 Doz-Yanıt ilişkili klinik denemeler ne ifade eder?
- H.17 Onkoloji klinik denemelerinde kullanılan “basket”, “umbrella” ve “platform” uygulamaları nasıl tanımlanır?

H. KLİNİK DENEME TÜRLERİ

H.1 - Son zamanlarda gündeme gelen, Faz 0 klinik çalışmalarının gerekçesi nedir?

Faz 0 veya mikro-dozlu klinik denemeler, henüz sıklıkla kullanılmamakla birlikte insan farmakolojisinin bazı temel unsurlarını klinik öncesi ilaç geliştirme aşamasının daha sonraki bölümünde daha iyi incelemek için önemli bir araç haline gelmiştir.

Kavram olarak bir faz 0 çalışmasının, klinik öncesi araştırma ve Faz I çalışmaları arasındaki geçici bir adım olarak, az sayıda insan gönüllüsünün araştırılan ürünün küçük dozlarını alması ve böylece toksisite riskinin az olmasını ifade eder.

Bir faz 0 çalışmasının tedavi edici bir amacı yoktur; amaç, herhangi bir toksik etkiyi tanımlamaktan ziyade insan farmakolojisi ile ilgili bilgileri elde etmektir. Katılımcılar, küçük dozlar aldığından, bu onların zarar riskinin geleneksel faz I denemelerinde olduğundan daha az olduğu anlamına gelir, ancak yine de yakından izlenmeye gereksinim duyarlar.

Küçük miktardaki ilaç klinik denemelerine izin verilmesi, araştırmacıların vücuttaki ilacın izlediği yolu ve etkinliğini anlamaları için çok yararlı olmuştur. Diğer taraftan araştırılan ürünün küçük miktarlarda uygun ve etkili olduğunun kanıtlanması, destekleyiciyi Faz I klinik çalışması için cesaretlendirmektedir.

Faz 0 çalışmalarının bilimsel mantığı, yeni bir ilacın, insanlarda öngörülen hedefini modüle edip edemeyeceğini, o ilacın vücuttaki dağılımını veya o ilacın metabolizmasını tanımlayıp tanımlayamayacağını araştırmaktır. Bu bilgi, ilaç geliştirmede genellikle kritiktir ve uygun farmakolojik özellikleri olmayan ürünler için, daha geniş faz I ve II denemelerini önleyerek finansal kayıplara ve etik açıdan gereksiz uygulamalara engel olur.

Bununla beraber, faz 0 denemelerinin sonuçları, her zaman öngörülen dozaj için insan farmakolojisini öngörmeyebilir. Olasılıkla, mikro-dozlamanın henüz çok kabul görmemesinin ana nedeni, araştırılan ürünün gelişimini yanlış yönlendirme olasılığının da olmasıdır.

Mikro dozun kullanımının, genel ilaç geliştirme maliyetlerini düşürdüğü iddia edilmektedir. Çünkü gerekli olan bileşiklerin mikrogram miktarlarının, pahalı ve zaman alıcı bir üretim seviyesine kadar ölçeklendirilmesi gerekmemektedir. Mikro-dozlama çalışmalarını desteklemek için, faz I çalışmalarına kıyasla, daha az sayıda hayvan çalışmasına gereksinim duyulması gibi etik ve ayrıca sağladığı finansal avantajlar bu kavramın benimsenmesi lehine diğer kanıtlardır.⁷

H.2 - İlaç klinik denemesinde neler araştırılır?

Klinik deneme bir hipotezin geçerliliğini veya geçersizliğini insan üzerinde yapılan çalışmalarla test etmek üzere gerçekleştirilen, deneysel bir araştırma dır.

İlaç adayı ile yapılacak bir klinik deneme, aşağıdaki sorulara yanıt aramak için ger-
çekleştirilir:

- İlaç adayının etkililiğini ve kullanım güvenliğini tanımlamak için bunun emilim, dağılım, metabolizma ve atılmasını araştırmak,
- İlaç adayının etkilerini ortaya koymak veya doğrulamak,
- Her türlü olumsuz etkilerini ortaya koymak,
- İlaç adayını, etkisi bilinen referans bir ilaçla karşılaştırmak.¹³
- Farmakogenomik özellikleri değerlendirmek.

H.3 - Girişimsel klinik denemeler ne anlam ifade eder?

Girişimsel ifadesi, klinik araştırma sürecinin en az bir bölümünün, rutin uygulamadan farklı olarak araştırmacı inisiyatifine bırakılmadan klinik araştırma protokolü tarafından en ince ayrıntısına kadar belirlendiği denemeler olarak bilinir.

Girişimsel klinik araştırmalar, deneysel bir yaklaşımla kişiler üzerinde bir tedaviyi veya bir girişimi değerlendirmek üzere yapılan denemeleri ifade eder. Bunlar iki alt grupta ele alınır:

Biyomedikal araştırmalar, kişi üzerinde yeni tedaviler ile ilgili klinik denemeler veya yeni tıbbi cihaz araştırmaları konusunda tıbbi bilgileri geliştirmek amacı ile yapılan deneysel süreçler (ilaç, yeni tıbbi cihazlar klinik denemeleri... gibi),

Geçerli bakım hizmetleri ile ilgili yeni girişimleri değerlendirmek üzere kişi üzerinde yapılan ilaç veya tıbbi cihaz dışı, önceden tanımlanmış özel yaklaşımların araştırmaları (yeni bir cerrahi veya fiziksel (fiziksel tedavi, yara iyileştirmesi...) girişim ... gibi).

H.4 - Girişimsel olmayan klinik araştırmalar ne demektir?

Girişimsel olmayan klinik araştırmalar, kişi üzerinde doğrudan hiçbir girişimde bulunulmadan yapılan araştırmalar, olarak bilinir. Aslında aşağıda sayılan tüm yaklaşımlar bu gruba dâhil edilebilir:

İnsan gönüllüler üzerindeki tıbbi ve insan biyolojik materyalleri kullanılarak yapılacak prospektif veya retrospektif tüm gözlemsel çalışmalar, anket çalışmalar-

rı, dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları, kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar ile hücre veya doku kültürü çalışmaları; gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar, hemşirelik faaliyetlerinin sınırları içerisinde yapılacak araştırmalar, gıda” katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları, egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar, antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar ve yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak tüm araştırmalar. Bir klinik araştırma kapsamında gönüllüden sadece kan örneği alınmasının bu araştırmayı girişimsel olarak nitelendirmeyeceği bilinmelidir.

H.5 - Ardışık sıralı (sequentiel) gruplar metodolojisi ne anlam ifade eder?

Sıralı grup metodolojisi, klinik deneme metodolojisinde bir istatistiksel yaklaşımın örneğidir. Bu deneme tipinin örneklem büyüklüğü önceden belirlenmiştir ve veriler toplandıklarında ard arda değerlendirilmektedir. Burada bir ara analiz söz konusudur ve farklı zamanlarda yapılmalıdır.

Klinik deneme önemli sonuçlar gözlemlendiğinde ya da ara analiz güvenlik kaygılarını gündeme getirirse ya da deneme aslında anlamlı bir sonuç vermezse durdurulabilir. Bu durumda, gönüllü alımı veya fazladan ek örnekleme yapılmaz. Klinik denemenin başlamasından önce, “durdurma kuralı” (yani durdurma nedeni) belirlenmeli ve açıklanmalıdır. Durdurma kuralı, ara analizin durdurulan deneme için tam olarak ne göstermesi gerektiği ile ilgili bir açıklamadır.

Sıralı grup analizi, geleneksel metodoloji ile mümkün olandan daha kısa bir sürede sonuç almaya olanak tanıyabilir, zaman tasarrufu, kaynak tasarrufu sağlar ve daha az etkili tedavilere hasta maruziyetini azaltır.¹⁷

H.6 - Farmakoekonomik araştırmalar nedir? Bilinen türleri nelerdir?

Ortalama insan ömrünün uzaması, kronik hastalıkların prevalansının giderek artması gibi nedenler sağlık hizmetlerine olan ihtiyacın artmasına yol açmıştır. Ancak kaynakların sınırlı olması da yadsınamaz bir gerçektir. Hangi sağlık hizmetlerine ya da teknolojilerine öncelik verileceği, hangi tercihten daha az maliyet ile daha fazla sağlık çıktısı alınabileceği giderek önemli hale gelmiştir. Bu yüzden önceliklerin belirlenmesinde sağlık teknolojileri ve ekonomik değerlendirme yöntemleri geri ödeyicilere önemli bilgiler sunduğu ve belirsizliği azalttığı için

yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu bilimsel süreçte sağlık teknolojilerinin (ilaç, tıbbi cihaz, yazılım, algoritma...) etkileri (yararları/olumsuz yönleri) ve kaynak kullanımını üzerine olan etkileri bir bütün olarak değerlendirilir. Bu alanda yapılan Farmakoekonomik Araştırmalar, sağlık teknolojileri değerlendirme (HTA) sürecinin belki de en önemli aşamasını oluşturur.

Farmakoekonomik Araştırmalar temel olarak 4 alt başlıkta toplanabilir;

- Maliyet Minimizasyon Analizi
- Maliyet Kazanç (Cost Benefit) Analizi
- Maliyet Etkinlik (Cost Effectiveness) Analizi
- Maliyet Fayda (Cost Utility) Analizi

Farmakoekonomik araştırmaların sonuçları sosyal güvenlik makamlarına, bir ilacın geri ödemesinin yapılması veya yapılmaması kararı konusunda yararlı veriler sunar. Aynı şekilde geri ödemesi yapılmayan veya kısmen yapılan pahalı ilaçların da, hekimlerin reçete etmesinde karar verdirici bilgiler sağlar.

H.7 - Açıklayıcı (explanatory) denemeler hangi grup çalışmaları kapsar?

Açıklayıcı çalışmalar, laboratuvar koşullarına bağlı kalarak olası bir yarar arayan mekanizmalara odaklanır ve kavram çalışmalarının kanıtı olarak düşünülebilir. Doğada bilimsel olma eğilimindedirler, bilimsel bilgiyi iletmeye odaklanırlar. Burada söz konusu olan ilaç adayının etkili olup olmadığının seçilmiş hastalarda ve merkezlerde kanıtlanmasıdır.

Faz çalışmaları bu sınıfa dahil edilir ve ancak bir sonraki basamağa geçişi kolaylaştırıcı veya hipotez kanıtlayıcı (hypothesis confirming) olarak kabul edilir.

Bunlar kontrollü randomize çalışmalardır.

H.8 - Yararlı (pragmatic) denemeler hangi grup çalışmaları kapsar?

Pragmatik çalışmalar, olası yararı ilk olarak Faz III teyit çalışmalarında ve daha sonra faz IV'te veya daha gerçekçi bir ortam olarak pazarlama sonrası denemelerde değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini öngörür.

Geleneksel randomize kontrollü çalışmalar, tipik olarak faz 3 ilaç denemeleri, sınırlı dâhil etme ve oldukça geniş dışlama kriterleri içerir. Burada olabildiğince sonlanım üzerine etkisi olabilen karıştırıcı faktörlerin (confounder) etkisinin bertaraf edilmesi amaçlanır. Ayrıca geleneksel randomize kontrollü denemeler tersiyer (Üniversite ve Eğitim Araştırma Hastaneleri) sağlık sunucularında, deneyimli

araştırmacıların buldukları merkezlerde yürütülür.

Tüm bu nedenler, ilgili denemelerde araştırma ürününün seçilmiş, sınırlı sayıda hastada denenmesine yol açar. Böylece ilgili denemelerde ilacın etkililiği olduğundan fazla, olumsuz etkileri de gerçekte olduğundan düşük saptanabilir.

Bu durumun yarattığı temel sorun ise deneme sonuçlarının ilacın kullanılacağı tüm toplumda, gerçek yaşam koşullarında, seçilmemiş hasta gruplarında geçerli olup olmayacağıdır. Bir başka deyişle geleneksel randomize kontrollü denemelerdeki hasta popülasyonu, gerçek yaşam şartlarındaki hasta popülasyonunu, demografik ve klinik özellikler, komorbiditeler vb. yönlerden yeterince temsil etmeyebilir. Dış geçerlilik(Bkz. Soru A.1)olarak adlandırılan bu durum karar vericiler, düzenleyici otoriteler ve her şeyin ötesinde ilacı kendi günlük hastalarında kullanan hekimler tarafından giderek daha fazla önemsenmektedir.

Geleneksel olarak FDA ve EMA gibi otoriteler, ilaç pazar erişim sürecini tamamladıktan sonra, pazarlama sonrası güvenlilik ve farmakovijilans çalışmaları ile ilacın güvenlilik ve etkinliğinin, yani dış geçerliliğinin test edilmesini destekleyiciden istemektedir. Bunun da ötesinde bazı durumlarda varolan ruhsatın devamlılığı açısından ilgili güvenlik çalışmalarının ruhsatı izleyen belirli bir süre içerisinde gerçekleştirilmesini koşul olarak öne sürmektedirler.

Sonuç olarak dış geçerlilik olarak tanımlanan, randomize deneme hasta sonuçlarının gerçek yaşam hasta sonuçlarında geçerliliğini test etmek için pazarlama sonrası çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Bununla birlikte son zamanlarda giderek önemsenen yaklaşım ise pragmatik tasarıma sahip denemelerdir. Bu denemelerde randomizasyon gerçek yaşam hastalarında yapılır, sadece sınırlı sayıda dışlama kriteri söz konusudur. Bu yolla multimorbid hastaların denemede yeterince temsil edilmesi sağlanır ve denemenin dış geçerliliği güçlü tutulur. Ek olarak ilgili denemelerde çalışmaya ilişkin prosedürler minimize edilerek denemenin hastalara getirdiği yük azaltılır ve deneme süreci gündelik hasta yönetimine benzer tutulmaya çalışılır. Bu da elbette deneme maliyetlerini de azaltır.

Bir klinik denemenin pragmatizm seviyesini değerlendiren PRECIS-2 gibi skorlama sistemleri mevcuttur.

Ulusal bir veri tabanı hastalarında, rutin bakım içerisine randomizasyonun gömüldüğü ve oldukça sınırlı sayıda deneme ile ilişkili prosedürün yer aldığı, primer sonlanım noktası olarak 30 günlük izlemede tüm nedenlere bağlı ölümün seçildiği TASTE Çalışması tipik bir pragmatik deneme örneğidir. Yaklaşık 7200 olgu üzerinde yürütölen deneme sonrasında ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde trombüs aspirasyonu uygulamasının standart tedaviye göre üstün olmadığı ortaya konmuştur. İlgili deneme sonuçları konuya ilişkin tüm kılavuzları

değiştirmiştir.

Özet olarak pragmatik çalışmalar, olası yararı ilk olarak Faz 3 teyit çalışmalarında ve daha sonra faz 4 veya daha gerçekçi bir ortam olarak pazarlama sonrası denemelerde değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini öngörür. Hastaları tedavi etmek üzere klinik olarak uygun öneriler sunmak amacıyla günlük rutin uygulamada etkili olup olmadığının araştırılmasıdır.

H.9 - Confirmatory (doğrulatory) denemeler hangi tip araştırmaları kapsar?

Doğrulatory (confirmatory) denemeler:

Etkililiğin gösterildiği/ teyit edildiği, güvenlilik profilinin ortaya konduğu, yarar/ risk değerlendirmesinin yeterince yapıldığı, doz/yanıt ilişkisinin gösterildiği klinik denemeler dönemi olarak anılır. Genelde pivotal çalışmaların yapıldığı dönemdir.

H.10 - Klinik denemelerde adaptif (uyarlanabilir) yöntemler kullanılabilir mi?

Ülkemizde hemen hiç kullanılmayan bu çalışma tasarımı (Uyarlanabilir Metodoloji), batılı ülkelerde gün geçtikçe kullanımı hızla artan, bir tasarım haline gelmektedir.

Geleneksel klinik deneme metodolojisinde, her yeni tedavinin sınırları belirlenmiş, ayrıntılı bir gelişim sürecini izlemesi istenir. Faz I denemeleri başarılı olduktan sonra, ilacın etkililiğinin ve güvenliliğinin yeterli olduğunu göstermek için bir Faz II denemesi gerekir. Daha sonra, ilaç adayının standart bir tedavi (kontrol grubu) ile karşılaştırıldığı evre III denemeleri gündeme gelir. Ancak her ilaç adayına uygulanan bu işlem çok fazla zaman, çok sayıda hasta ve önemli finansal kaynak gerektirir.

Ek olarak, geleneksel yaklaşımda, klinik deneme sırasında herhangi bir değişiklik yapılmasına izin verilmez.

Protokolde yazılı istatistiksel yöntem, ara analiz sırasında bir metodoloji unsurunu (örneğin, örneklem büyüklüğü, randomizasyon oranı, tedavi kolu sayısı) değiştirmeye izin veriyorsa, bu çalışma metodolojisine "adaptif" tasarım adı verilir.

Adaptif metodoloji, klinik denemelerde yeni bir yaklaşımdır. Uyarlanabilir klinik çalışmalar, denemenin bir veya daha fazla yönünün değiştirilmesini önceden planlama imkanı sunar. Bu değişiklikler genellikle katılımcıların deneme sırasındaki ara verilerinin analizine dayandırılır.

Uyarlanabilir deneme tasarımlarının örnekleri arasında, bir tedavi grubunun düşürülmesi, örneklem büyüklüğünün değiştirilmesi, uyarlanabilir randomizasyon kullanılarak tedavi atamalarının dengelenmesi veya sadece başarı veya başarısızlık/yer alır nedeniyle bir denemenin durdurulması, yer alır.

Böylece uyarlanabilir bir tasarımda, destekleyici, araştırma odağını daraltmak veya katılımcı sayısını artırmak da dahil olmak üzere, ara güvenilirlik ve etkililik verilerine yapılan interim (ara) analiz ile bir dizi farklı yoldan hareket etme seçeneğine sahip olabilir.

Örneğin bir veya daha fazla tedavi grubunun, önceden belirlenmiş kurallara dayalı olarak, klinik denemenin hedeflerine ulaşamaması durumunda destekleyici, çalışma odağını daraltabilir.

Devam etmekte olan bir klinik denemenin metodolojisini değiştirme olanağı, yani adaptif metodoloji, giderek daha fazla kullanılmaktadır. Veriler deneme bitmeden önce değerlendirilir. Farklı zamanlarda yapılan bu ara analizler sonucunda koşullara bağlı olarak, bir tedavi kolunu durdurmak veya bir gruptaki katılımcı sayısını değiştirmek gibi deneme değişiklikleri yapılabilir. Ara analizin daha küçük örneklem büyüklüğünün geçerli bir sonucu engellemeyeceğini göstermesi durumunda öngörülen katılımcı sayısı azaltılabilir. Tersine, eğer kabul edilebilir bir sürede geçerli ve güvenilir bir sonuç sağlayacak ise, örneklem büyüklüğü artırılabilir.

Hatta diğer bir seçenek olarak, gözden geçirme sırasında mevcut olan veriler, fayda ve yararsızlık arasında açık bir karar verilmesine izin vermezse, katılımcıların başlangıçta hedeflenen örneklem büyüklüğünün ötesinde, bir veya daha fazla tedavi grubuna kaydedilmesine karar verilebilir.

Bu örneklerden de görüleceği gibi uyarlanabilir metodolojiler zamandan tasarruf sağlayabilir, kaynakları koruyabilir ve çalışma katılımcılarının daha az etkili bir tedaviye maruz kalmasını azaltabilir. Hatta iyi tasarlanmış bir uyarlanabilir çalışmada, bu esneklik, daha düşük ilaç geliştirme maliyetlerine, piyasaya sürülme süresinin kısalmasına ve katılımcı güvenliliğinin artırılmasına neden olabilir. Maliyet azaltma, başarılı denemelerin daha erken belirlenmesi, gereksiz tedavi gruplarının düşürülmesi veya etkili doz rejimlerinin daha hızlı ortaya çıkarılması ile sağlanır. Katılımcı güvenliliği de, uyarlanabilir çalışmaların başarısız tedavi gruplarına maruz kalma oranını azaltma ve etkili tedavi gruplarına erişimi artırma eğilimi göstermesi nedeniyle, artabilir.

Ara analizler ve deneme için beklenen değişiklikler çalışma protokolünde tanımlanmalı ve gerekçelendirilmelidir.

Deneme sırasındaki değişikliklerin süreci kolaylaştırmasına ve optimize etmesine izin verdiği için uyarlanabilir metodolojiler görece esneklerdir. Toplanan verilerin

analizleri çalışma sırasında önceden belirlenmiş zamanlarda, tamamen veya kısmen kör olarak ve istatistiksel hipotezin biçimsel testi ile veya olmadan gerçekleştirilir.

Ancak uyarlanabilir klinik araştırmalarda Tip 1 ve Tip 2 hatanın, çalışma protokolünde belirtilen değerlerini aşmayacak şekilde kontrol altında tutulması, garanti edilmelidir. Bunun için protokolda kullanılacak istatistiksel yöntem, ayrıca belirtilmelidir.

Sürecin değiştirilmesinin denemenin geçerliliği ve bütünlüğünden ödün vermesi önemlidir.

Uyarlanabilir metodolojiler karmaşık özelliğinden dolayı işlemsel sorunlar oluşturabilir ve denemeye uyum sağlama süreci yanlılığa neden olabilir.

Uyarlanabilir metodoloji, hem destekleyici hem de deneme katılımcıları için bu denemenin etkinliğini artırabilir. Bununla birlikte, eğer uygun şekilde yapılmazsa, denemenin yorumlanması veya günlük pratiğe dönüştürülmesinin zor olacağı klinik sonuçlar üretmesi de olasıdır.

Uyarlanabilir klinik deneme tasarımının kullanılması giderek daha popüler hale gelecektir. Etik Kurul'lar, bu süreçte çok önemli bir rol oynarlar; tasarım değişikliklerine çok kısa bir sürede cevap vermeleri gerekeceği için, denemeler gerçek zamanlı bir şekilde ayarlanabilir. Bu durum Etik Kurul'ların da bu değişime adapte olabilmelerini gerektirmektedir.⁷

Uyarlanabilir metodolojiler ilginç bir seçenektir, çünkü:

- Etkililik ve geçerlilikten ödün vermeden geliştirme sürecini kısaltırlar.
- Etkili olmayan tedaviler daha önce tanımlanabilir.
- Kaynakların daha verimli kullanılmasını sağlar.²⁵

H.11 - Uyarlanabilir (adaptif) yöntemler hangi tip denemelerde kullanılabilir?

“Uyarlanabilir” terimi çeşitli metodolojileri kapsar, ancak çoğu basit bir yapıya sahiptir. Uyarlamalı bir deneme, çok sayıda deneme için kullanılan genel klinik gelişim sürecine benzer bir yaklaşım kullanan (Faz I, Faz II ve Faz III), doğrulamalı adımlardan oluşur. Bu nedenle, metodolojinin varsayımlarında veya parametrelerinde değişiklikler yapılabilir.

Faz I denemeleri:

Yeni ürünün hangi doz aralığında tolere edildiği sorusunun yanıtı aranır. Ayrıca faz II sırasında, amaçlanan kullanım için bu doz aralıklarının uygunluğunu belir-

lemeyi sağlar.

Bu dönemlerde uyarlanabilir yaklaşım aşağıdakileri belirleyebilir:

- İstatistiksel belirsizlik (örn. Yanlılık, değişkenlik, yanlış seçim)
- Tedavi etkilerinin tahmini (yararlı veya istenmeyen etkiler)

Doğrulayıcı (confirmatory) dönemler:

- Etkililiğin gösterildiği/ teyit edildiği, güvenilirlik profilinin ortaya konduğu, yarar/risk değerlendirmesinin yeterince yapıldığı, doz/yanıt ilişkisinin gösterildiği klinik denemeler dönemi. Genelde pivotal çalışmaların yapıldığı dönemdir.

Bu dönemlerde uyarlanabilir yaklaşım aşağıdakileri belirleyebilir:

- İstatistiksel hataların ve işlemsel yanlılıkların kontrolü
- Tip I hatalarının titiz bir şekilde kontrol edilmesi (örneğin, gerçekte olmamasına rağmen etkili bir tedavi olarak düşünülmesi)
- Yararsızlık (tedavi veya deneme yararlı sonuçlar üretmediğinde) veya etkililik için erken bırakma kuralları,

denemelerde en sık kullanılan adaptif metodolojilerdir.

Bu kurallar önceden belirlenmiş ve bir veya daha fazla ara analiz ile doğrulanarak katılımcıların yararlı etkisi olmayacak veya güvenliliği garanti edilmeyen ilaçları almalarını önler. Daha önemlisi, deneme ürününün, kontrol ilacından klinik olarak daha etkili olduğu ortaya çıkarsa, daha az etkili kontrol ilacını vermeye devam etmek etik olmayacağından yararsızlık nedeni ile ilgili erken bırakma kuralları, daha az etkili bir kontrol ilacının uygulanmasını durdurur.

Bazı metodolojilerde, tedavi kolları deneme sırasında iptal edilebilir veya yararı görülen bir biyobelirteç için bir alt-grup seçilebilir.

Bazı metodolojiler örneklem büyüklüğünü yeniden değerlendirmeye olanak sağlar ve örneğin sonuçlar umut verici görünüyorsa hasta topluluğunun sayısı artırılabilir.

Uyarlanabilir randomizasyon, sezgisel olarak ilginç olan bir başka metodoloji örneğidir. Aslında, daha büyük bir hasta grubunun (gerekirse) "en iyi kol" tedavisi ile tedavi edilmesi mümkün olmaktadır.

Bu uyarlanabilir deneme yöntemleri, temel olarak tedavinin etkilerini tahmin eden kör olmayan ara analizlere dayanmaktadır; bu durum analizcilerin katılımcıların hangi tedavi koluna atandığını bildiği anlamına gelir.²⁵

H.12 - Adaptif yöntemli denemelere hangi örnekler verilebilir?

Örnek 1- Bkz.soru A.21. (Ardışık=sıralı (sequentiel) gruplar metodolojisi ne anlam ifade eder?)

Örnek 2- Çok Kollu ve Çok Adımlı deneme

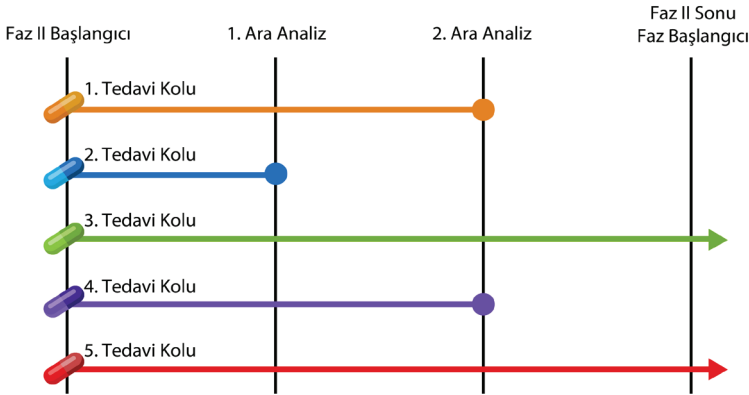
Çok Kollu ve Çok Adımlı Deneme, çekici bir uyarlamalı metodoloji kullanan randomize kontrollü çalışmalar yapmak için yeni bir paradigmadır.

Bu denemeler, birkaç deneysel tedavinin, tek bir kontrol tedavisi ile eşzamanlı olarak karşılaştırılmasını sağlar. Bu tür denemeler daha hızlı sonuçlar sağlar ve geleneksel yöntemlerle yapılan bir dizi denemeden potansiyel olarak daha ucuzdur.

Bu örnekte, aynı anda birden fazla kol ve adım kullanan bir metodoloji sergilenmektedir.

Bu örneğin metodolojisi ara ve son esas değerlendirme kriterinin ölçülmesini gerektirir. Son değerlendirme kriterinin ölçüsü, nihai sonuçların dayandırılması gereken ölçüdür; ara değerlendirme kriterinin ölçülmesi oluşan kanıtların ortaya konmasını olası kılar.

Çok Kollu ve Çok Adımlı Deneme Yöntem Bilimi



Bu yöntem aynı anda kontrol tedavisine karşılık birçok tedavi kolunun denenmesine olanak sağlar.

Yukarıdaki örneğin ilk ara analizinde, yeni deneme 2'nin, kontrol uygulamasına kıyasla yeterli yarar sağlamadığı düşünülür ve yeni deneme 2, 2. adımda terk edilir. İkinci ara analizde, yeni denemelerin (1 ve 4) kollarına alımlar durdurulur

ve sadece kontrol tedavisi ve yeni deneme (3) Faz III çalışmalarında denemenin sonuna kadar devam eder.

Bu örneğin avantajları:

- Daha az gönüllü

Bu yöntemde, birkaç deneme aynı anda yapılır ve bu uygulama deneme kolundaki randomize hasta sayısını azaltır.

- Genel olarak, bir ilacı keşfetmek için gereken süre kısalır.

Bu yöntemin ara adımları, ayrı yürütülen faz II döneminin yerini almaktadır. Yeni ürünün yeterli etkililik kararı pilot araştırma şeklinde bu deneme fazına dahil edilmiştir.

- Esnektir.

Beklenen sonucu vermeyen kollar devre dışı bırakılır, yeni kollar eklenebilir.

- Masraf azalır.

Bu deneme yöntemi daha az hasta, daha az uygulama ve daha az toplam süreyi kapsadığı için geliştirme maliyetlerini azaltır.

Bu örneğin sakıncaları:

- İşlemsel özellikler.

Bu yaklaşımın karmaşıklığı nedeniyle, tasarımının yönetilmesi zor olabilir ve birçok simülasyon gerektirebilir.

- Gerekli hasta sayısı

İşlemsel özelliklere bağlıdır, ancak deneme sırasında başka tedavi kolları eklenirse, bütçe ve yasal kısıtlamaları tahmin etmek zor olabilir.

- Denemenin süresi

Yeni tedavi kolları eklenirse testin ne zaman durdurulacağını tahmin etmek zorlaşır.

- Kontrol kolunda gönüllü kabulüne devam (hasta sayısında artış)

Yeni tedavi kolları eklendiğinde kalıcı yanlıktan kaçınmak için kontrol koluna gönüllü alımı deneme süresince devam etmelidir.

- Deneme kollarının karşılaştırılması

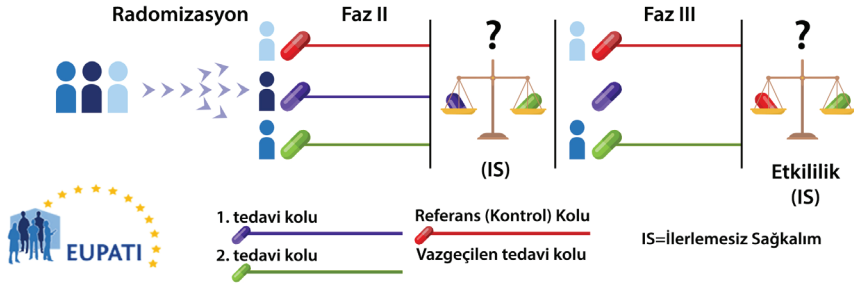
Bu yöntem sadece her tedavi kolu ile kontrol kolu arasında karşılaştırma yapılmasına izin verir, tedavi kolları arasında karşılaştırma yapılmasına izin vermez.

Örnek 3- Birleştirilmiş Faz II/Faz III yöntemi

Genellikle “Birleşik Deneme” olarak da bilinen birleşik Faz II/ Faz III yöntemi nadir hastalıklar denemelerinde kullanılır. Aşağıdaki örnekte, yöntemin ilk aşamasında (Faz IIb), hastalar rastgele üç tedavi kolundan birine atanır. İlk tedavi kolu, hastaların standart tedavi gördüğü kontrol koludur. İkinci ve üçüncü kollardaki hastalar, tedavi 1 veya tedavi 2 şeklinde farklı tedaviler alırlar.

Birinci aşama sonunda (Faz IIb), tedavi kolları 1 ve 2'nin ilerlemesiz (progresyonsuz) sağkalımı karşılaştırılır. En az etkili tedavi kolu terk edilir. Diğer deneme kolu daha sonraki aşamaya (Faz III) saklanır; bu sırada korunan deneme kolunun etkililiği, standart tedavi koluyla karşılaştırılır.

Birleşik Faz II / Faz III Yöntemi



Aynı deneme çerçevesinde Faz II ve Faz III dönemini gerçekleştirme olanağı sağlayan birleştirilmiş Faz II / Faz III Yöntemi

Birleşik Faz II/Faz III yönteminin avantajları:

- Yanlılığı sınırlamaya yardımcı olur

İki adım bağımsız olarak yürütülür ve sonuçları, genel denemenin tek bir sonucuna birleştirilir.

- Denemenin süresini ve gönüllülerin maruziyetini azaltır

Faz II ve III, tek bir denemenin parçası olarak gerçekleştirilir.

- Görece esnektir

Deneme kolunun, daha sonra faz III ile kaynaşmış olan faz II'deki son karşılaştırma için seçilme şekli görece esnektir.

- Kaynakların etkin kullanılmasını sağlar

Faz II ve III gönüllü verilerinin tümü sonuçlara katkıda bulunur.

Sakıncaları:

- Karmaşık istatistiksel analiz

Bu yöntem basit olmayan istatistiksel yaklaşımları gerektirir.

- Gönüllü alımının kesintiye uğraması

Gönüllü alımı, denemeye devam edilip edilmeyeceğine karar veren ara analiz için verilerin değerlendirilmesini beklemek gerektiğinde, iki aşama arasında kesintiye uğrar.

- Lojistik duraksamalara neden olur

Bu yöntem, analiz olaylarının sayısının düzenli olarak izlenebilmesi için hızlı bir veri akışına sahip olmayı gerektirdiğinden lojistik kısıtlamalar getirir.

- Uzun vadeli değerlendirme kriterlerinden kaynaklanan zorluklar

Bu yöntem, değerlendirme kriterleri uzun vadeli olduğunda daha zor olan Progresyonsuz (ilerlemesiz) Sağkalım verilerine hızlı erişim gerektirir.

- Bilgi kaybı riski

İki deneme kolunun birleştirilmesi, bilgi kaybetme riskini taşır.

Sonuç olarak bu yeni yöntemler:

- Esnek yöntem stratejileri geliştirmeye
- Kaynakların daha verimli kullanımına
- Daha kısa bir gelişme süreci yaşanmasına

yardımcı olurlar.

Düzenleyici açısından ise, klinik çalışmalarda uyarlanabilir yöntemlerin geçerliliği ve bütünlüğünün korunması önemlidir:

- Geleneksel çalışma metodolojisinin benzer sorularını cevaplamak durumundadır,
- İşlemsel yanlılığı kontrol etmelidir,
- İstatistiksel olarak anlamlı olabilecek hataları önlemelidir,
- Sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.²⁵

H.13 - Nadir hastalıklarda uyarlanabilir yöntemler nasıl bir yarar sağlar?

Nadir hastalık denemelerine özgü kısıtlamalar, uyarlanabilir metodolojileri özellikle çekici kılmaktadır. Nadir hastalıkların geleneksel denemeleri genellikle önemli etkilere adapte olmuş bir potansiyele sahiptir. İstatistiksel bir testin gücü, eğer bir etki gerçekten mevcutsa, bu etkiyi saptama yeteneğidir. İstatistiksel olarak, yanlış bir sıfır hipotezini reddetme olasılığıdır.

Nadir hastalıkların klinik denemeleri genellikle az sayıda katılımcı ile yapılabilir. Az sayıda katılımcı ile bir klinik araştırmanın planlanması, özellikle nadir bir hastalık ile uğraşırken, bazı sorunlar yaratabilir. Küçük denemelerin değişkenliği, büyük denemelerden daha fazladır ve standart metodolojiler denemeleri sadece önemli etkiler için uygun hale getirebilir.

Doğru olduğu için değil, yanlış olduğunu söyleyecek yeterli kanıt olmadığı için bazı durumlarda, sıfır hipotezinin reddedilmesi olası değildir. Bu durum deneysel çalışmanın boyutunun sıfır hipotezi reddetmek için yeterli olmadığı gerçeğiyle açıklanabilir. Bu nedenle, bir testin gücü, bir Tip II hatası yapmama olasılığı (yani, yanlış olduğunda sıfır hipotezinin reddedilememesi) olarak tanımlanabilir.

Adaptif yöntemler aslında bir ilacı daha etkili hale getiremez. Öte yandan, etkisiz tedavileri önceden belirleyebilirler. Bu erken tanımlama, etkisiz tedavi çalışmasına ayrılan kaynakları sınırlandırmayı ve daha umut verici tedavilere yeniden yönelmeyi olası kılar.²⁵

H.14 - Klinik denemede randomizasyonun (rasgeleleştirme) önemi nedir?

İngilizce random=rastgele sözcüğünden türetilmiştir.

Bu terim, klinik denemede bir gönüllünün, bir tedaviye veya bir tedavi grubuna rastgele (şansa bağlı olarak) atanması anlamına gelir.

Randomizasyonun amacı, yanlılığı önlemek üzere, deneme sonuçlarının ölçümü veya analizi ile etkileşime girebilecek değişken hasta grupları arasında dengeli bir dağılım sağlamaktır. Randomizasyon, karşılaştırmalı bir çalışmaya dahil edildiklerinde, belirli bir sayıda temel özellik için, birbirlerinden önemli ölçüde farklı olmayacak "homojen" hasta grupları oluşturmayı olası kılar.

H.15 - Biyodeşğerlilik klinik denemeleri niçin yapılır?

Aynı etkin maddeleri içeren aynı iki farmasötik şekilli iki ilacın, insana uygulandığında zaman içindeki plazma düzeylerinin en yüksek seviyelerinin (Cmaks) ve bunun oluşma zamanının (tmaks) belli sınırlar içinde benzer olması yanında, uygulama sonrası zaman içinde oluşan plazma eğrilerinin (sıfırdan sonsuza kadar EAA) altında kalan

alanın (EAA) da yine belli sınırlar içinde benzer olduğunun araştırılmasına biyoeşdeğerlilik denemesi adı verilir.

Bu EAA'nın hesaplanması, ilacın biyoyararlanımını (uygulama sonrası sistemik dolaşıma ulaşma oranı ve zamanı) belirlemeyi olası kılar. Bu klinik denemede, aynı ilacın iki galenik formu arasındaki biyoeşdeğerliliği kabul etmek için genelde yukarıdaki üç parametrenin %90-%115 arasında olması beklenir.

Bu biyoeşdeğer olma tanımı, yalnızca iki ilacın plazma konsantrasyonları ile ilgili olmasına karşın, jenerik ilaçlar için bu biyoeşdeğerlilik'in gösterilmesi bunların tedavi edici etkilerinin de denk olduğu anlamına gelir.

Biyoeşdeğerlilik denemeleri sağlıklı gönüllülerde ve çapraz deneme yöntemi ile yapılır.

Çapraz deneme yöntemi, denemedeki tüm gönüllülerin aynı uygulama döneminden geçtiği karşılaştırmalı bir klinik çalışmanın deneysel tasarımıdır. İkinci dönemde aynı gönüllüler çapraz uygulamaya maruz kalacağından, gönüllünün "kendinin kontrolü" olduğu söylenir. Bu yöntemde de genellikle rasgeleleştirme uygulanır.

H.16 - Doz-Yanıt ilişkili klinik denemeler ne ifade eder?

Bu klinik denemelerde başlangıç dozu ile maksimal doz arasındaki uygulamaların yanıtlarını içeren çeşitli parametreler araştırılır.

H.17 - Onkoloji klinik denemelerinde kullanılan "basket", "umbrella" ve "platform" uygulamaları nasıl tanımlanır?

"Basket"(Sepet) veya "Bucket"(Kova) tipi denemelerde ruhsat almış veya o aşamada olan tek bir molekülün, çıkış kullanım alanı dışında, farklı endikasyonlarda (genellikle belirlenmiş bir biyobelirteç kullanılarak) uygulanması söz konusudur.

Örn. aynı tip mütasyonu gösteren melanom, akciğer veya kolorektal kanserlerine, patolojilerine bakılmaksızın idantik (özdeş) bir tedavinin uygulanması.

"Umbrella" (Şemsiye) tipi denemelerde farklı mütasyonlara göre belirlenmiş, farklı ilaç moleküllerinin tek bir endikasyonda (örn. Akciğer kanseri) kullanılması söz konusudur.

"Platform" tipi denemeler, birçok sayıda hedefe yönelik, öngörülen tedaviyi veya belli bir hastalığı değerlendirmek üzere, deneme süresince bu tedavilerin veya hasta popülasyonlarının dahil edilmeleri veya hariç tutulmalarını temel alan yaklaşımdır.

Bu klinik denemelerde genellikle "adaptiv"(uyarlanabilir) tasarım kullanılır. Bunların klinik denemeler şeklinde araştırılması, yönetmelik gereği olduğu kadar, hem katılanların güvenliliği hem de verilerin güvenliğini garantilemek adınadır.

İ. KLİNİK DENEMEDE İSTATİSTİK

İ.1 - Klinik denemede örneklem büyüklüğünün, önceden belirlenmesinin önemi nedir?

Klinik denemelerde, araştırma metodolojisinin modern kavramlarının oluşturulmasından önce, birçok klinik çalışma, nispeten az sayıda katılımcıyı içermekte idi. Az sayıda katılımcı ile yapılan denemelerde sorun, deneme grupları arasındaki tedavi etkisinin klinik öneminin gerçek bir farkını göstermesine rağmen, farkın her zaman istatistiksel olarak anlamlı olduğunun kanıtlanamamış olması idi (Yanlış negatiflik). Küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip o dönemde yapılan birçok deneme, yanlış negatif şeklinde sonuçlara, yani tip II hataya maruz kalmıştır ve bunlardan kesin bir yorum yapılamamıştır. Bu nedenle bugün, deneme katılımcılarının sayısı, öngörülen sorulara güvenilir bir yanıt verebilecek büyüklükte olan klinik sonuçlar, değerlendirilmeye alınmaktadır.⁷

Bugün, özellikle geç faz denemeleri için gerekli örneklem büyüklüğü, genellikle denemenin birincil son noktasına göre belirlenir. Örneklem büyüklüğü hesaplaması, genellikle klinik araştırmacının bir deneme protokolü geliştirmesinden sonra bir biyoistatistikçi tarafından gerçekleştirilir. Örneklem büyüklüğünü hesaplamak için seçilen denklem, iki tür istatistiksel hatanın her biri için seçilen değerlere dayandırılır. Tip I hata yani yanlış pozitif sonuç olasılığı, genellikle %5 olarak kabul edilir ve tip II hata yani yanlış negatif sonuç olasılığı geleneksel olarak % 10 veya % 20 olarak belirlenir.⁷

Ancak Tip I ve Tip II hatanın olabildiğince küçük olması yeğlenmelidir. (Bkz. Soru i.9 – i.10)

Böylelikle yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç olasılığı, bertaraf edilmeye çalışılır.

İ.2 - Klinik deneme sonuçlarının değerlendirilmesinde “Per protokol analiz” yaklaşımı ne anlama gelir?

Diğer bir deyişle protokole uygun analiz, yalnızca protokole göre başlangıçtan en sona kadar önerilen uygulamayı tamamlayan gönüllüleri içeren tedavi gruplarının değerlendirilmesidir. Bu kararın, yanlılığa yol açma tehlikesi vardır: örn. araştırma ilacının oluşturduğu advers etkiler nedeni ile deneme dışı kalan katılımcıların protokol gereklerini yerine getiremedikleri için analiz dışı kalmaları, advers etkilerin göz ardı edildiği anlamını taşıyabilir.

Diğer taraftan, bu analiz, protokolle tamamen uyumlu olan sadece belirli bir hasta topluluğu ile ilgili olduğundan, analiz edilen hastaların bu “analiz seçim” şekli,

kontrollü bir denemede tedaviler arasındaki farkın belirlenmesini desteklemektedir. Bu nedenle de, bu istatistiksel analiz şekli biyoeşdeğerlilik denemelerinde özellikle yeğlenir.

İ.3 - Klinik deneme sonuçlarının değerlendirilmesinde “Intent to treat” (İTT) analiz yaklaşımı ne anlama gelir?

Araştırmaya dâhil edilmiş, tedavi kollarından birine randomize edilmiş bütün gönüllülerin, araştırma ürününün tek bir dozunu almamış olsalar bile randomize edildikleri kolda değerlendirildikleri istatistiksel analiz olarak tanımlanır. Gruplar arası farklılıkları azaltan analizler olarak kabul edilirler. Bunun nedeni araştırma ürününü hiç almamış, kısıtlı süre almış ya da karşılaştırma koluna çapraz geçiş yapmış (crossover) olsalar bile olguların randomize edildikleri kol üzerinden değerlendirilmeye alınmasıdır.

Diğer bir deyişle klinik araştırmaya dâhil edilen tüm hastalar dikkate alınarak, randomize edildikleri andan itibaren, yani bir tedavi grubuna, bazı hastalarda protokolden sapmalar olsa bile, rastgele atanan bir denemenin sonucunun istatistiksel analizidir.

Bazı protokollerde, İTT analizinin, sadece en az bir deneme ürünü dozu alan ve randomize edildikten sonra araştırmacı tarafından en az bir kez görülmüş olan randomize hastaları dikkate alacağı, belirtilebilir.

Buna “değiştirilmiş İTT” (modified İTT) denir. Bir farkı saptamak için tasarlanan klinik çalışmalarda İTT analizi yeğlenir, çünkü bu yaklaşım, bu farkı tesadüfen bulma riskini azaltır.

İ.4 - Klinik denemede istatistiksel gücün önemi nedir?

“İstatistiksel güç” teriminin kullanımı, klinik araştırma alanında çok yaygındır. Bir klinik denemenin istatistiksel gücü, eğer bu etki gerçekten varsa, bir etkiyi tespit etme yeteneğidir. İstatistiksel bakış açısından, testin sıfır hipotezini reddetme olasılığını ifade eder. Bazı durumlarda, gerçek olmadığından ziyade var olan karşıt delillerin yetersizliği nedeni ile geçersiz hipotezin reddi mümkün değildir.

Bu durum denemenin sıfır hipotezini reddetmek için yeterince geniş olmadığı (örnek büyüklüğünün yetersiz olduğu) gerçeği ile açıklanabilir. Bu nedenle, bir testin gücü, Tip II hata vermeme olasılığı olarak da tanımlanabilir (yanlış olduğunda sıfır hipotezi reddedilmez).¹⁷

İ.5 - Klinik denemede tabakalandırma (stratification) ne anlama gelir?

Tabakalandırma, bir topluluk örneğini verilen kriterlerin dağılımına göre birkaç alt gruba ayırmaktır.

Klinik çalışmalarda, tabakalandırma hastaların ayrılması veya uygulanan tedavinin dışındaki başka kriterlere dayanan sonuçların analizidir. Tabakalandırma iki farklı anlama sahiptir. İlk anlamıyla alt gruplardaki hastaların doğal dağılımını tanımlar. Örneğin, hastalar yaş, hastalık şiddeti veya biyolojik belirteçlere göre tabakalanabilirler.¹⁷

İkinci anlamda, tabakalaşma, bir denemenin farklı gruplarındaki kişilerin rastgele atanmasını kontrol eder. Tabakalandırılmış randomizasyon, her bir grubun, bir girişime yanıtı etkilemesi beklenen bir özelliğe sahip aynı sayıda katılımcının atanmasını sağlamak için kullanılır. Diğer bir deyişle bu işlem, karşılaştırmalı klinik bir çalışmada hastaların randomizasyonu sırasında ilgili kriterlerin klinik araştırmanın farklı gruplarında eşit dağılımını sağlaması açısından önemlidir.¹⁷

İ.6 - Klinik denemede istatistiksel anlamlılığın önemi nedir?

İstatistiksel anlamlılık hipotez testinin temel bir görünümüdür. Nüfusun bir örneğini kullanan herhangi bir deneyde (örneğin, belirli bir hastalığı olan hastaların bir bölümü), gözlemlenen etkinin denemede kullanılan ilaçtan ziyade o bölüm ile tüm popülasyon arasındaki farklardan kaynaklanması mümkündür (örnekleme hatası). Bir test sonucu, sadece bir örnekleme hatası nedeniyle meydana gelme olasılığının neredeyse hiç olmadığı düşünülürse, olasılık düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir: Bu anlamlılık düzeyidir.

İstatistiksel anlamlılık, önemi veya pratik önemi ifade etmemektedir. Örneğin, klinik anlamlılık terimi, bir tedavinin etkisinin pratik önemine değinmektedir. Sadece sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını bulmayı amaçlayan araştırmacılar, uygulamada anlamlı olmayan sonuçları verebilirler. Ancak burada p değerinin mutlak değeri ile sunulması ve okuyucunun da istatistiksel anlamlılık değerlendirmesini, klinik anlamlılık değerlendirmesini göz ardı etmeksizin yapması her zaman daha doğru bir yaklaşım olur. Etkinin büyüklüğünün ölçüsü, bir etkinin gücünü belirler ve pratik çıkarımlar hakkında sonuç çıkarmayı kolaylaştırır.

İ.7 - Klinik denemede biyoistatistik biliminin katkısı ne önem taşır?

İstatistik, klinik araştırmalarda yaşamsal bir birlikteliktir. Bio, araştırma projesinin tasarımından sonuçların yayınlanmasına kadar klinik denemenin her aşamasını

da vazgeçilmez bir bilim dalıdır.

Klinik denemede bioistatistikten yararlanılacak dönemler aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- Projeye uygun çalışma tasarımı şemasını oluşturmak üzere, sorunun tanımlanması,
- Çalışma hedefine uygun örneklem büyüklüğünün hesaplanması,
- Tasarımın hedefleri ve değerlendirme kriterleri dikkate alınarak, tıbbi verileri işleme konusunda bilgişlem ve istatistik danışmanlık verilmesi,
- Katılımcı izleme tıbbi dosyalarının doğrulanması,
- Randomizasyon listesini oluşturma,
- Kullanılacak istatistiksel yöntemleri ve oluşturulacak tabloları açıklayan istatistiksel analiz planını yazma,
- Verilerin tutarlılığını kontrol etme, veri tabanını oluşturma,
- Verileri istatistiksel analiz planında tanımlanan istatistiksel yöntemlere göre, işleme ve analiz etme,
- Tablo ve grafikleri içeren istatistik raporunu yazma,
- Araştırmacı ile sonuçları değerlendirme,
- Özellikle istatistik bölümleri olmak üzere makale yazımına katkı verme.

İ.8 - Klinik denemede sıfır hipotezinin anlamı nedir?

“Sıfır” ifadesi “hiçbir değişiklik olmadığı” şeklinde değerlendirilir. Sıfır hipotezi, genellikle standart varsayım olarak değişkenler arasında etkileşimin olmadığı öngörüsü olarak tanımlanır.

Örneğin, sıfır hipotezi, yeni bir tedavi ile hastalığın belirtilerindeki bir azalma arasında neden-sonuç ilişkisi olmadığını belirtir. Başka bir deyişle, bu ifade, yeni bir tedavinin standart tedaviye göre bir gelişme göstermediği ve tüm iyileştirme gözlemlerinin şansa bağlı olduğu anlamına gelir.

Böyle bir iddia, klinik bir deneme ve yeterli istatistiksel testlerin uygulanması gibi bilimsel bir yaklaşım ile test edilebilir. Klinik bir çalışma aslında bir ilişki olduğunu ve yeni tedavinin iyileştirdiğini gösteriyorsa, boş hipotez çürütülür ve reddedilebilir. Bu durumda, araştırma hipotezi (seçenek hipotez) benimsenir. Bu da yeni işlemin standart işlemten daha üstün olduğu anlamına gelir.¹⁷

Burada beta: tip II hata, 1-beta: testin gücünü belirtir.

İ.9 - Klinik denemede “tip II hata” ne anlam ifade eder?

Bir istatistiksel hipotez testinde, sıfır hipotezi yanlışlıkla kabul edildiğinde, bir tip II hatası(beta) oluşur. Tip II hata aynı zamanda “yanlış negatif” olarak da bilinir, varlığında olumlu bir etki saptamadaki başarısızlığı temsil eder.

Tip II hata, potansiyel olarak yararlı araştırmaların kaybedildiği anlamına gelir. Olumlu bir etki algılanmadığından araştırma durdurulabilir. Bu araştırma faydalı olabilecek iken, buna karşın başka ek bir çalışma yapılmadığından hastalar zarar görmemiş olacaktır.

Tip II hata tamamen ortadan kaldırılamaz, bu nedenle araştırmacılar klinik denemeler tasarlanırken, kabul edilebilir bir Tip II hata riskine karar vermelidir. Tip II hata riskini kabul edilebilir seviyelere düşürmek için, örneklem büyüklüğü (bir çalışmaya katılan katılımcıların sayısı) arttırılabilir.¹⁷

İ.10 - Klinik denemede “tip I hata” ne anlam ifade eder?

Bir Tip I hatası (alfa), bir istatistik hipotez testinde, gerçekte doğru olan sıfır hipotezinin yanlışlıkla reddedilmesi durumunda ortaya çıkar. Tip I hata aynı zamanda “yanlış pozitif” olarak da bilinir, gerçekte hiçbir etki olmadığına pozitif bir etkinin belirlenmiş olduğunu gösterirler.

Çarpıcı örnek: Tip I hata katılımcı hastayı öldürebilir. Örneğin, eğer bir çalışma yanlış olarak standard bakımın, yeni tedaviden daha iyi olmadığını sonucuna varırsa ve yeni tedavinin hastalara verilmesi, felaket ile sonuçlanabilir.

Tip I hatalar tamamen ortadan kaldırılamaz, bu nedenle araştırmacılar klinik denemeler tasarlanırken, kabul edilebilir bir Tip I hata riskine karar vermelidir. Tip I hata oranını denetlemek için bazı istatistiksel yöntemler kullanılabilir. Klinik bir denemede kullanılacak yöntemler, deneme protokolünde veya istatistiksel analiz planında ayrıntılı olarak belirtilmelidir.

İ.11 - Klinik denemede hipotez nedir ve niçin önemlidir?

Hipotez veya varsayım, bilimsel yöntemde olaylar arasında ilişkiler kurmak ve olayları neden sonuç ilişkisi içinde bir sonuca bağlamak üzere tasarlanan ve ortaya atılan geçici bir önermedir. Bilimsel bir ifadenin hipotez olarak kabul edilebilmesi için sınanabilir olması gerekir. Bilimsel bir hipotez önceden kabul edilmiş ve araştırmaya açık bir olgudur.

İlaç gelişimi ile ilgili olarak, örneğin bir hastalıkta yeni bir tedavinin mevcut bakım standardından daha iyi olduğunun öngörüsü, bir hipotez şeklidir.

İ.12 - İstatistik biliminde olasılık ne anlama gelir?

Olasılık, belirli bir olayın oluşma olasılığının ölçüsüdür.

Olasılık, 0 ile 1 arasında bir sayı olarak ölçülür (burada 0 imkansızlığı ve 1 kesinliği belirtir). Bir olayın olasılığı ne kadar yüksek olursa, olayın gerçekleşebileceğinden o kadar emin olunulur. Basit bir örnek, sahte olmayan bir bozuk para ile yapılan yazı-tura çekilişidir. Her iki sonuç da eşit derecede olası olduğundan, "yazı" olasılığı "tura" olasılığına eşittir. Bu nedenle, "yazı" veya "tura" olasılığı 1/2 (veya % 50) dir.

İ.13 - Klinik denemede yararlanılan Biyoistatistik nasıl tanımlanabilir?

Biyoistatistik için, temel özelliği değişkenlik olan yaşam bilimleri verilerini tanımlamak ve yorumlamak için geliştirilmiş, özgün bilimsel yöntemler bütünüdür, denebilir.

İ.14 - Klinik denemede alfa ve beta riskleri ne ifade eder?

Alfa riski: Karşılaştırmalı bir fark denemesinde fark olmamasına karşın, hatalı olarak karşılaştırmada bir fark olduğu sonucuna varılması riskidir. Olasılık açısından, önceden seçilmiş seçenek bir hipotez lehine test edilen sıfır hipotezini yanlış reddetme olasılığıdır. % 5 lik bir riski öngörsel olarak kabul etmek gelenekseldir, yani benzeri çalışmanın 100 kez tekrar edildiği düşünülürse bunun 5'inde sıfır hipotezi yanlışlıkla red edilecek, diyebiliriz.

Beta riski: Karşılaştırmalı bir fark denemesinde hatalı olarak, bu fark bulunduğu da karşılaştırılanlar arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılması riskidir. Olasılık açısından, daha önce seçilen bir seçenek hipotez lehine test edilen sıfır hipotezini yanlış bir şekilde reddetmeme olasılığıdır.

Bu olasılığın tamamlayıcısı (1 - beta) çalışmanın gücünü temsil eder.

Alfa ve beta riskleri, karşılaştırmalı klinik bir denemeye dahil edilecek gönüllülerin sayısının hesaplanmasında kullanılır.²⁶

İ.15 - Klinik denemede etik onay almış protokole uygun veriler elde edildikten sonra protokolde yazılı istatistiksel analiz yöntemi değiştirilebilir mi?

Bu konu önemli protokol değişikliği olduğu için gerekçesi ile birlikte yeniden başvuru yapılarak etik onay ve TİTCK'ten izin alınması gerekir.

J. KLİNİK DENEMELERDE BİYOLOJİK ÖRNEK

- J.1 Bir araştırma için toplanan insan dokusu materyali sonradan başka amaçla kullanılabilir mi?
- J.2 İnsan üreme dokuları araştırma için kullanılabilir mi?
- J.3 İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri=Biyolojik Kaynaklı Beşeri Tıbbi Ürünler ile yapılacak klinik araştırmaların başvurusunda nasıl bir yol izlemek gerekir?
- J.4 Önceden toplanmış biyolojik materyel ile araştırma yapmak için nasıl bir yol izlenmelidir?
- J.5 İnsan biyolojik örneği ne demektir?
- J.6 “İnsan biyolojik örnekleri koleksiyonu” ne anlam ifade eder?
- J.7 Destekleyici, bir biyomedikal araştırma içinde biyolojik örnek toplamak isterse ne yapmalıdır?
- J.8 Toplanmış ve saklanmış örneklerde, yeni bir araştırma yapılmak istendiğinde örnek veren katılımcılar ile iletişim kurulamazsa nasıl bir yol izlenir?
- J.9 Toplanan insan biyolojik örnekleri ile, her durumda araştırma yapılabilir mi?
- J.10 Toplanan insan biyolojik örnekleri nasıl kimliklendirilebilir?
- J.11 Önceden toplanmış biyolojik örneklerde yeni bir araştırma yapmak için örnek sahiplerinden olur istemek gerekir mi?
- J.12 Biyolojik materyelin araştırma amaçlı kullanılmasında materyeli bünyesinde barındıran kişinin araştırmaya dahil edilmesi gerekir mi?
- J.13 Gönüllülerden hâlihazırda alınmış kan, idrar, dışkı, doku örnekleri üzerinde tıbbi cihaz performans çalışmaları için biyolojik örnek sahibinden BGOF almak gerekli midir?
- J.14 İnsan dokuları kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda etik sorunlar nelerdir?

J. KLİNİK DENEMELERDE BİYOLOJİK ÖRNEK

J.1 - Bir araştırma için toplanan insan dokusu materyali sonradan başka amaçla kullanılabilir mi?

Araştırmacı, dokunun kullanımının, araştırma için gerekli ve önemli olduğunu beyan etmelidir ve kanıtlamalıdır. Ayrıca araştırmacının, bireysel dokunulmazlığı korumak, zararları en aza indirmek ve gizliliği sağlamak için uygun önlemlerin alınacağını ve donörlerin doku toplamanın ilk aşamasında ikincil bir araştırma için kullanılmasına itiraz etmediklerini, bunun için ayrı olur formu verdiklerini beyan etmesi durumunda genellikle Etik Kurul, tanımlanabilir insan dokusunun ikincil kullanımını onaylamaktadır.⁷

J.2 - İnsan üreme dokuları araştırma için kullanılabilir mi?

Üreme dokuları içinde ele alınan insan fetüsleri ve fetal doku, embriyolar, kök hücreler ve gametler (yumurta / sperm) özgül etik kaygılar içeren araştırmalardır.⁷

İnsan üreme doku araştırmaları konusundaki etik düşünce, bu tartışmadaki ana unsurlardan birinin de din olması nedeni ile çok çeşitlidir. Bazı ülkeler, bu tür araştırmaların yasaklanması için çaba harcarken, diğerleri uzun süredir bunları, tıbbi kazançlar elde etmede ahlaki açıdan kabul edilebilir ve yararlı bulmaktadırlar. Bunu kabul eden ülkeler, insan üreme doku araştırmaları için kendi kılavuzlarını yayınlamışlardır.⁷

Ülkemizde “EMBRYONİK KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARI HAKKINDA SAĞLIK BAKANLIĞI GENELGESİ-2005/141” çerçevesinde bu doku ile yapılacak araştırmalara izin verilmemektedir.

Ancak 07.Mayıs.2018 tarihinde yayınlanan rehber 11 ile “doku ve hücreler ile yapılan klinik araştırmalar ve klinik denemeler rehberi” çerçevesinde bir düzenleme yapılarak bu tür araştırmaların önü açılmıştır.

J.3 - İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri=Biyolojik Kaynaklı Beşeri Tıbbi Ürünler ile yapılacak klinik araştırmaların başvurusunda nasıl bir yol izlemek gerekir?

Gen tedavisi tıbbi ürünleri (insan otolog ya da allojenik sistemini veya ksenojenik sistemi kullanan) , somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri, doku mühendisliği ürünleri, kombine ileri tedavi tıbbi ürünleri olarak adlandırılan bu ürünlerin klinik araştırmalarında aşağıdaki kılavuz çerçevesinde hareket edilir:

İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLERİNİN İYİ KLİNİK UYGULAMALARINA YÖNELİK İLKE VE ESASLARA İLİŞKİN KILAVUZ (17.04.2013)

Somatik bir hücre tedavisi ilacı, hastanın vücuduna uygulanmadan önce biyolojik özelliklerini değiştirmek için manipüle edilmiş hücreler veya dokular içerir. Bu hücreler veya dokular otolog (bireye özgü hücreler), allojenik (başka bir insan hücreleri) veya ksenogenik (başka bir türün vericisinden elde edilen hücreler) olabilir. Somatik hücre tedavisinin amacı hastalığın tanısı, tedavisi veya önlenmesidir.¹⁷

Rejeneratif tıp olarak da bilinen kök hücre temelli tedavi, bir hastalığın veya patolojik durumun tedavi edilmesi veya önlenmesi için kök hücrelerin kullanılmasını ifade eder. Laboratuarda oluşturulan kök hücreleri, uzmanlaşmış kalp kası hücreleri, kan hücreleri veya sinir hücreleri gibi belirli hücrelerde uygulanır. Seçilmiş hücreler daha sonra bir kişinin vücuduna implante edilebilir. Örneğin, bir kişinin kalp hastalığı varsa, hasarlı kalp kası içine hücreler enjekte edilebilir. Sağlıklı transplante kalp hücreleri, yetersiz kalp kasının onarılmasına yardımcı olabilir.¹⁷

Gen tedavisi, bir hücrede kusurlu bir genin yerini alan veya bir hastalığı tedavi etmek veya önlemek için yeni bir geni ekleyen deneysel bir tekniktir. Bu teknik gelecekte doktorların ilaca veya ameliyata gereksinim duymadan bir hastalığı tedavi etmelerine izin verebilir. Araştırmacılar şu anda, bir hastalığa neden olan mutasyona uğramış bir genin değiştirilmesi, düzgün çalışmayan mutasyona uğramış bir genin devre dışı bırakılması veya bir gene yeni bir genin dahil edilmesi gibi gen tedavisine yönelik çeşitli yaklaşımları test etmektedir. Gen tedavisi, bir dizi hastalık için umut verici bir tedavi seçeneği olma olasılığı olsa da, bu teknik, güvenli ve etkili olmasını sağlamak için hala araştırılmaktadır. Gen tedavisi şu anda sadece başka bir tedavi olanağı olmayan hastalıkların tedavisi için test edilmektedir.¹⁷

Gönüllülerin germline (eşey hattı) genetik kimliğinde değişikliklere neden olan hiçbir gen terapisi klinik araştırması, gerçekleştirilemez. (Avrupa tüzüğü)

J.4 - Önceden toplanmış biyolojik materyel ile araştırma yapmak için nasıl bir yol izlenmelidir?

Materyalin toplanması sırasında bu araştırma ile ilgili, katılımcılardan ayrı bir BGOF alınmışsa bunu da içerecek yeni başvuru ile sadece Etik Kurul izni alınarak bu araştırma yürütülebilir.

Aksi durumunda, her bir materyel sahibinden olur olacak şekilde yeni bir BGOF düzenlenerek Etik Kurul onayı için başvuruda bulunulacaktır. (Bkz. Soru j.11)

Materyalin anonimleştirilmesi konusu ise, ilgili yönetmelik çerçevesinde yapılacak değerlendirmeler ile karara bağlanacaktır.²⁹

J.5 - İnsan biyolojik örneği ne demektir?

İnsan biyolojik örnekleri, değişik kaynaklı nedenler (bakım, bağış, biyomedikal araştırmaların gereksinimleri için toplanan örnekler ...) ile toplanan ve “insan vücudu ve türevleri, organları, kanı ile bunların bileşenleri ve türevlerinden elde edilen dokular ve hücreler” olarak tanımlanır.

Örnek: kaslar, kemik parçaları, kordon kanı, kornea ...²⁰

J.6 - “İnsan biyolojik örnekleri koleksiyonu” ne anlam ifade eder?

“İnsan biyolojik örnekleri koleksiyonu”, bilimsel amaçla, klinik veya biyolojik özelliklerine göre seçilmiş ve tanımlanmış bir topluluğun, bir veya birçok üyesinden alınmış biyolojik örneklerin veya türevlerinin bir araya getirilmesini ifade eder.

- Biyolojik örneklerden oluşan bir koleksiyon, tutarlı amaç taşımalı ve farklı ve çeşitli örneklerin toplanmasından oluşmamalıdır.
- Koleksiyon her zaman bilimsel amaç (araştırma) çerçevesinde oluşturulmalıdır.
- Etik Kurul’un görevi, başvuruda, bu tutarlılık ve bilimsel amacı doğrulamaktır.²⁰

J.7 - Destekleyici, bir biyomedikal araştırma içinde biyolojik örnek toplamak isterse ne yapmalıdır?

Bir destekleyici, Etik Kurul’a sunduğu bir biyomedikal araştırma protokolü çerçevesinde biyolojik örnek koleksiyonu oluşturmayı istediğinde, sadece bu araştırma için kullanılması durumunda, Etik Kurul biyolojik örneklerin protokol çerçevesinde elde edilmesi gerekliliğini uygun bulursa, biyolojik örneklerin araştırma protokolü uygulaması ile aynı zamanda alınmasına karar verir.

Hastaların yazılı ve imzalı olarak verilen biyomedikal araştırmaya ilişkin ilk onayı, istenen biyolojik örneklerin alınması, gereklilikleri ve araştırma sonunda olası korunma biçimleri hakkında tam bilgi içermelidir (hedefler, yer, sorumlu, iletişim ...).

Bazı Etik Kurul’lar, toplanan örneklerin araştırmanın sonunda yeniden kullanılabilmesi ve bu nedenle saklanmasını sağlayabilmek adına, bu beklentilerin ilk onayda öngörülmesini önerebilir. Bu şekilde, diğer araştırma girişimlerinde bu yeniden kullanım için, hastaların yeniden onayının alınmasına gerek kalmaz. Burada göz önünde bulundurulması gereken nokta, ilk onayın alındığı aynı araştırma alanı yani çalışılan patoloji çerçevesinde yeni araştırmaların yapılabileceğidir.

Aksi halde hedef değişikliği nedeni ile destekleyici, örnek veren katılımcıları yeni araştırma alanı ile ilgili olarak yeniden bilgilendirmek ve bu yeni durum için onlardan, yeniden onay almak zorundadır. Bu yeni durum için yeniden Etik Kurul'a başvurulur.

J.8 - Toplanmış ve saklanmış örneklerde, yeni bir araştırma yapılmak istendiğinde örnek veren katılımcılar ile iletişim kurulamazsa nasıl bir yol izlenir?

Her yeni araştırma alanı için örnek veren katılımcıları yeniden bilgilendirmek ve onların olurlarını almak gerekir. Bu katılımcılar ile ölüm veya başka herhangi bir nedenle iletişim kurulamazsa, bu durumun belgelerle kanıtlanması (telefon çağrıları, ölüm bildirimini, adrese gönderilen mektupların ulaşmadığı kayıtları ...) gerekir.

Bu durumda Etik Kurul, etik kaygıları göz önünde bulundurarak ve bilimsel katkısı değerlendirilerek istisnai (kural dışı) olarak onay verebilir. Bu istisna sperm hücreleri örnekleri için uygulanmaz.²⁰

J.9 - Toplanan insan biyolojik örnekleri ile, her durumda araştırma yapılabilir mi?

Kan veya bileşenlerinin toplandıktan sonra, bir araştırma etkinliği çerçevesinde kullanılması olasıdır.

Bunlar üzerinde:

- tıbbi bir sonuç elde etmek,
- geçerli tıbbi bakım sonuçlarını değerlendirmek,
- biyomedikal araştırma yapmak,

gibi amaçlarla araştırma yapılabilir.

İnsan biyolojik örneklerinin toplanması isteği ile hamile kadınların, doğum yapanların veya emziren annelerin, küçüklerin veya hukuksal koruma altındaki yetişkinlerin alınan kan örneklerinde veya araştırma dışındaki amaçlar için sağlık veya sosyal bir kurumda bulunanların, kendi rızası olmadan hastaneye yatmış hastaların veya özgürlüklerinden yoksun bırakılmış kişilerin toplanmış kanları üzerinde araştırma yapılmak istendiğinde, Etik Kurul, bu araştırmanın karşılaştırılabilir özelliklere sahip popülasyonun başka bir kategorisinde, bu araştırmanın yapılamayacağı için bu toplanan koleksiyonun böyle bir araştırmada kullanılacağını gerekçeleri ile kabul ettiği durumda, böyle bir araştırmaya izin verebilir.²⁰

Ülkemizde de geçerli olan Biyotıp Sözleşmesi VII Bölüm Madde 22 de belirtildiği üzere “ bir müdahale sırasında insan vücudunun herhangi bir parçası alındığında bu parça yalnızca uygun bilgilendirme ve muvafakat alma süreçlerine uyulduğu takdirde, çıkarılma amacından başka bir amaç için saklanabilir ve kullanılabilir”, bilgisi de değerlendirilmelidir.²⁴

J.10 - Toplanan insan biyolojik örnekleri nasıl kimliklendirilebilir?

Bu konuda İnsan Genetiği Amerikan Derneği 4 tip kimliklendirme tanımlamıştır:

Anonim: herhangi bir kimliklendirme olmadan ve kaynağı ile bağlantısı bilinmeden saklanan biyolojik örnekler,

Anonimleştirilmiş: Başlangıçta kimliklendirilebilir olmasına karşın sonradan geri dönülmez şekilde kimliklerinden arındırılmış ve böylece kaynağı ile bağlantısı bilinmeden saklanan biyolojik örnekler,

Kodlanmış: Biyolojik örnekler araştırma projesi için kimliklendirilmemiş, ancak kaynak ile olan bağlantısı sadece bir kod aracılığı ile var olan ve fakat kod çözmesinin ancak araştırma ekibinin bir üyesi tarafından gerçekleştirilebildiği şekilde saklanan biyolojik örnekler,

Nominatif (yalın): hastanın belirleyici verilerine bağlı ve bu nedenle araştırmacılar tarafından erişilebilir olan ve araştırmadan çıkan biyolojik bilginin biyolojik örneğin alındığı kişiye bağlanabileceği biyolojik örnekler.²¹

J.11 - Önceden toplanmış biyolojik örneklerde yeni bir araştırma yapmak için örnek sahiplerinden olur istemek gerekir mi?

Evet, gerekir. Ancak bunun ne farklı zorluklar taşıyabileceği de öngörülmelidir. Etik açıdan bu konuda farklı düşünceler gelişmiştir. Örn. Bu materyelin toplandığı dönemde o örnek sahibinin yaşadığı sıkıntıları olur istemek adına o kişiye yeniden yaşatmak veya o dönemi anımsatmak etik ilkeler ile ne oranda bağdaşır? sorusu halen tartışılmaktadır. Başka etik sorunlar da ileri sürülebilir. Ancak bilimin ilerlemesi ve sonuçlarının insan yaşamına katkıları da göz ardı edilemez. Bu konu vak'a temelinde ele alınmalı ve bir çıkış yolu aranmalıdır.(Bkz. Soru j.4 – j.8)

J.12 - Biyolojik materyelin araştırma amaçlı kullanılmasında materyeli bünyesinde barındıran kişinin araştırmaya dahil edilmesi gerekir mi?

Hayır. Ancak kullanılan materyelin araştırma amacı ile çalışılması ve raporlanması durumunda (patoloji raporları gibi) kişi(ler) dahil edilmelidir. Materyeli saklamış

olmak ya da rutin sağlık hizmeti kapsamında çalışmak/raporlamış olmak ilgili araştırmada yer almak için yeterli görülmemelidir.

J.13 - Gönüllülerden hâlihazırda alınmış kan, idrar, dışkı, doku örnekleri üzerinde tıbbi cihaz performans çalışmaları için biyolojik örnek sahibinden BGOF almak gerekli midir?

rnek sahibinin kimliğinin belirlenmesinin mümkün olduğu biyolojik materyallerin kullanılacağı tüm çalışmalarda bilgilendirilmış gönüllü oluru alınmalıdır. (Bkz. J Grubu Soruları)

J.14 - İnsan dokuları kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda etik sorunlar nelerdir?

Klinik denemede insan doku örnekleri, araştırmanın sonucuna çok fazla ve önemli bilgiler kazandırır. Etik konular, doku kullanımına ve potansiyel gizlilik ve rilerine erişim ve bunları onaylamaya odaklanmaktadır. İnsan dokusu, kan gibi vücut sıvıları dahil herhangi bir biyolojik materyaldir. Bağışçının bilgisi temelinde tanımlanır: Tanımlanmış, tanımlanmamış veya anonim olabilir.⁷

Bu dokular belli bir araştırma amacına uygun olarak veya henüz tanımlanmamış araştırmalar için toplanmış olabilir. Bu iki kategori, etik bir ikileme karşılaşmamıza neden olur, çünkü gelecekteki araştırmalar için ikincil kullanım, toplama sırasında dikkate alınmamış olabilir.⁷

Doku toplanmasını içeren araştırmalar, ilk olarak bir Etik Kurul onayını ve doku vericisinin veya temsilcisinin rızasını gerektirir. Onay içinde, alınacak doku tipi ve miktarı, nasıl alınacağı; işlevlerin güvenliliği ve girişim şekli; ticari amaçlar dahil olmak üzere potansiyel kullanımlar; bireysel dokunulmazlık ve gizliliği korumak için önlemler; depolama süresinin uzunluğu; koruma yöntemi ve klinik olarak ilgili bilgilerin açıklanması planı gibi, çeşitli durumlar yer almalıdır.⁷

Olur formunun daha sonraki kullanımını mümkün kılmak için, gelecekteki kullanımları reddetme, yalnızca anonim kullanımı, tanımlanmış kullanımı olası kılma, gelecekteki diğer çalışmalar için izin alınmasına izin verme ve kodlanmış kullanım ve gelecekteki her türlü deneme için izin verme gibi gelecekteki kullanımla ilgili seçenekler sunulmalıdır.⁷

K. KLİNİK DENEMELERDE GENOMİK

- K.1 Mikroarray DNA analizi klinik denemede kullanılabilir mi?
- K.2 Farmakogenomik dayalı yeni ilaç keşfi, klinik denemelerde ne gibi sorunlar yaratacaktır?
- K.3 Farmakogenomik araştırmalar farmakoekonomiyi etkiler mi?
- K.4 Farmakogenomik yaklaşım ilaç ile tedaviye ne gibi yenilikler getirebilir?
- K.5 Farmakogenomik araştırmalar ne gibi gereksinimler doğurur?
- K.6 Farmakogenomik araştırmalar Bireyselleştirilmiş Tıbbıa ne gibi katkılar sağlar?

K. KLİNİK DENEMELERDE GENOMİK

K.1 - Mikroarray DNA analizi klinik denemede kullanılabilir mi?

Mikroarray DNA analizi, genlerin faal olduğunu veya olmadığını belirlemek için bilim adamları tarafından kullanılan bir tekniktir. Bir gen aktif ise, gen ekspresyonu olarak adlandırılır. Bilim adamları aynı anda binlerce genin ekspresyon düzeylerini ölçmek için DNA mikrodizileri kullanırlar. Sonuç ekspresyon profili olarak adlandırılır.

Bu teknik, biyolojik ve tıbbi araştırmaların birçok alanında kullanılmaktadır. Örneğin, belirli bireylerde tümör büyümesinden sorumlu olan genetik değişimlere veya bir kişinin ekspresyon profilinin tedaviye izin verip vermediğine dair önemli bilgiler sağlayabilir.¹⁷

K.2 - Farmakogenomik dayalı yeni ilaç keşfi, klinik denemelerde ne gibi sorunlar yaratacaktır?

Farmakogenetik, daha çok etkililik ve güvenilirlik çerçevesinde bir ilaca karşı yanıtı şekillendiren genetik etkenleri araştıran bilim dalıdır.

Farmakogenomik ise, bir hastalıkta belli bir ilaç için, hedef bir genin tanımlanması uygulamasıdır.

Biyomedikal araştırmalardaki ilerlemenin gereksinim duyulan konularda yeniden düzenlenmesinin yanı sıra, kalite ve güvenilirliğini sağlamak için, bazı uygulamaların iyileştirilmesine yardımcı olmak üzere, biyoetik mevzuatın da gözden geçirilmesi gerekir.

Farmakogenomik alanında, ele alınacak etik konular özellikle biyolojik örneklerin depolanması ve kullanılması ile ilgilidir. Gerçekten de, biyoetik yasaların gözden geçirilmesi bağlamında gelişen düşünce, bir yandan, bir biyolojik örneğin genetik bir araştırma için örneğin alındığı hastalardan istenen özgürce verebileceği, gönüllü ve aydınlatılmış rızaya ilişkindir. Öte yandan, katılımcılara etik açıdan örneklerin saklama ve kullanma koşulları hakkında verilecek bilgilerdir.

Ülkemizde biyolojik örnek toplama gerektiren bir araştırmacının araştırmacıları için, yetkili makamın iznini almak ve buna ait özgül bilgilendirilmiş olur formunu elde etmiş olmak zorunluluğunu getiren bir kılavuz yürürlüktedir. Buna göre toplanan bu örnekler etik ilkelere saygılı kalınarak ulusal veya uluslararası kuruluşlar tarafından araştırma için kullanılabilir.¹⁹

Buradaki başka bir tartışma şudur: insan vücudundan izole edilen veya bir genin

sekansı veya kısmi sekansı dâhil olmak üzere bir teknik işlemle başka şekilde üretilen bir eleman, patentlenebilir bir buluş oluşturamaz.

Diğer önemli bir nokta da şudur: Klinik uygulamaya girişinden önce, farmakogenomik araştırmının doğrulanması önemli bir adımdır. Burada Etik Kurul ve/veya yetkili makamın rollerinin belirlenmesi önem taşır.

Farmakogenomik yoluyla ilaç keşfi için gerekli olan beceri ve bilgi, araştırma ve geliştirme aşamalarında ilaç endüstrileri, biyoteknoloji şirketleri ve araştırma kurumları arasında, yakın işbirliği gerektirir.

Etik konulara çözüm bulmada en temel yaklaşım, sağlık profesyonellerinin, yasa koyucuların (ve daha genel olarak ülke yönetiminin) ve aynı zamanda tüm halkın bilim ve genetik konusunda eğitimidir. Gerçekten de farmakogenomik, sağlık profesyonelleri arasında sadece bunların eğitimi ve yetkinlik kazanması yoluyla mümkün olabilecek, bir tutum değişikliği gerektirir.

Genomik ve bu yeni disiplin tarafından gündeme gelen etik konular alanında sadece ayrı uzman ekipler oluşturmak, sağlık çalışanlarını sorumsuzluğa itecektir.

Farmakogenomik, sorgulamayı cesaretlendiren bir alandır. Etik açıdan bakıldığında, düzenleyici kurumlar, bir ilacın seçimi ve kullanımı için özgül bir gen profili, oluşturabilir mi? Bir kişi sigorta yaptırmadan önce genetik profilini vermeye zorlanabilir mi? Ender görülen genetik profili olan insanlar araştırmaya alınma riski altında mıdır? Bu yeni teknolojilerden kim yararlanacaktır? Büyük ilaç şirketleri birkaç yıl içinde her tip hipertansiyon için ayrı bir ilaç geliştirme korkusu altında mı faaliyetlerini sürdürecektir? Yoksa bu yola başvurmamak yolunu mu seçeceklerdir.

Farmakogenomik, farmasötik araştırmının umududur ve sonuçta ortaya çıkan sosyal ve etik sonuçlar, kamuoyunda tartışmaya ve devam eden değerlendirmeye konu olmaya devam etmelidir. Halkın endüstri, sağlık profesyonelleri ve medya aracılığıyla farmakogenomik ve biyoteknolojilere bazen çok fazla coşkuyla bel bağlaması ve halkın farmakogenomiğin tüm hastalıklara çözüm bulacağına inandırılması etik değildir. Bununla birlikte, geniş bir farmakogenomik alan, araştırmaların ön saflarında olmaya devam etmektedir.

K.3 - Farmakogenomik araştırmalar farmakoekonomiyi etkiler mi?

Farmakogenetiğin istenmeyen etkiler üzerindeki ilk farkoekonomik etkisi, ilaçların piyasadaki güvenilirliğini artırmak olacaktır.

Farklı tedavilerin ve teknolojilerin maliyetlerini ve yararlarını araştıran farmakoekonomi, ilacın geçerliliğinin, maliyetlerinin ve sağlık sistemleri üzerindeki etkisinin

incelenmesine ve analiz edilmesine olanak tanır. Bu farmakoekonomik çalışmalar, bugün küresel ekonomik baskıların önemli olduğu bir zamanda, kaçınılmazdır.

Bu nedenle farmakoekonomi, özellikle ilaç geliştirme aşamasında önemli bir rol oynayacaktır. Nitekim, bazı ilaç şirketleri, hedefleri belirlemeye ve belirli sorunları çözmeye yardımcı olan farmakoekonomik analizlere daha fazla önem vermeye başlamıştır.

Olumsuz etkilerin tedavi maliyetlerindeki çarpıcı artış yanı sıra, önemli baskılar ve olası yararların belirlenmesindeki istek, genotip temelli ilaç tedavilerinin geliştirilmesi ve kullanımı için önemli bir gerekçe oluşturmaktadır.

Daha etkin ve daha ucuz genotipleme tekniklerinin geliştirilmesi ile birlikte, ilaç endüstrisi, araştırma ve geliştirme sürecinin ekonomik yapısı üzerinde önemli bir etkiye sahip olacak olan farmakogenomiğin kullanımı konusuna odaklanmaktadır.

Bir yandan, farmakogenomikler, bireye özel ilaçların geliştirilmesi ve kullanımı için fırsatlar üretirken, bazı kişilerdeki bilinen yan etkileri nedeniyle piyasadan kaldırılmış olan eski ilaçların, etkili olabilecek bazı hastalarda yeniden kullanılmasına izin verecektir.

Öte yandan, genomik tabanlı bir ilaç araştırma ve geliştirme yaklaşımı, belirli bir ilacı kullanacak hastaları ve gereksiz kullanımı azaltmayı doğru bir şekilde belirleyecektir. Bu da, endüstrinin belirli bir tedavi için yatırım yapmasını sağlayacaktır.

Bu son nokta, yasa koyucu için genomik temelli gereksinimlerin varlığına ilişkin etik soruları gündeme getirmektedir: nitekim, ilaç endüstrileri klinik denemeler yürütürken veya bir ilacı piyasaya sürerken; hastaya bir genotipleme önerme mecburiyetinde ve böylece potansiyel pazarlarını azaltma zorunda kalır mı? sorusunu gündeme getirecek midir?

Farmakogenomik gelişiminin diğer kazananları, olasılıkla, etkisiz kalan veya yan etkiler oluşturan tedaviler için ödeme yapmak zorunda kalmayarak, sağlıklı ilişkili giderlerde önemli bir azalma sağlayacak olan sağlık sigortası kuruluşları olacaktır.²¹

K.4 - Farmakogenomik yaklaşım ilaç ile tedaviye ne gibi yenilikler getirebilir?

Klinik farmakogenomik, aşağıda sıralanan yararlar ve özellikler nedeni ile firmalara geliştirmekte oldukları tüm moleküllerin üretkenliğini ve yeni ilaçların sayısını artırma ve kalitesini geliştirme fırsatı yaratacaktır:

- Genomik olarak değişik ilaç hedeflerini daha yüksek kalitede doğrulamak,

- Olabildiğince erken ve ilaç geliştirmenin daha az maliyetli dönemlerinde aday ilaçları ve uygun olmayan aday ilaç hedeflerini hızla dışlamak,
- Güvenliliğİ, etkililiğİ ve uygunluğİ arttıracak klinik deneme tasarımlarına olanak sağlayarak klinik gelişmeyi hızlandırmak,
- En uygun bir yarar/zarar dengesi olan ilaçları geliştirerek hedef hasta topluluklarında daha iyi tıbbi sonuçların oluşmasına olanak sağlamak.²¹

K.5 - Farmakogenomik araştırmalar ne gibi gereksinimler doğurur?

Farmakogenomik araştırmalar, biyolojik örnek alma şekilleri, depolama, kullanım ve gen araştırması veya geri dönüş düzeyi ve sonuçların kullanımı açısından olsun, araştırmanın tüm aşamalarında doğrulanması gereken iyi tanımlanmış protokollerin oluşturulmasını gerektirir. Bu araştırmanın her aşamasında belirsizlikler ve sorular ortaya çıkabilir ve bilimsel ve etik bir bakış ile değerlendirilmiş ve doğrulanmış süreçlerin uygulanmasını gerektirir.

Ek olarak, farmakogenomik araştırma alanı iki önemli unsurun varlığını gerektirir: çok sayıda hasta ve yüksek verimli sıralama teknikleri ve biyoinformatik araçlar gibi gelişmiş teknolojiler.

Bununla birlikte, biyoinformatik aynı zamanda etik soruları da gündeme getirmektedir, zira bilgisayar bilimi ve bilimindeki son gelişmeler insan beyninin depolanmasının istatistiksel gücünü çok yakında açacaktır. Gelecek için zorluk, sonuçları öngörmek, hedefler üzerinde fikir birliğı oluşturmak ve etkili stratejiler tasarlamaktır.

Ayrıca, herkes, genetik bilginin kullanımı üzerindeki eylemlerinin sonuçlarını tartmak konusunda bir sorumluluğİ olduğu bilincini taşımalıdır. Ek olarak, biyoinformatiklerin geliştirilmesi ile veri tabanlarının oluşturulması, bireyler ve olasılıkla aileleriyle ilgili verilerin gizliliğı hakkında soru işaretleri de doğurmaktadır.²¹

K.6 - Farmakogenomik araştırmalar Bireyselleştirilmiş Tıbbı ne gibi katkılar sağlar?

Farmakogenomik araştırmaların sonuçları, önemli metabolizma polimorfizmlerine maruz kalan ilaçlar için klinik çalışmalara dayanan standartların oluşturulmasına olanak sağlamaktadır. Böylece bireyselleştirilmiş tıp için aşağıdaki olanaklar kullanılabilir:

- Bir ilaçla beklenen etkinin elde edilme olasılığının daha yüksek olması,

- Olumsuz etkilerin meydana gelme olasılığının daha düşük olması,
- Önleyici tedavi stratejileri geliştirilebilmesi,
- Hedefe yönelik tedavilerin yapılabilmesi,
- Maliyetlerin düşürülmesi,
- Daha iyi bir sağlık ve bakım hizmetinin sunulması.

L. TIBBİ CİHAZ KLİNİK DENEMELERİ

- L.1 Tıbbi cihazlarda CE işareti ne anlam ifade eder?
- L.2 Tıbbi Cihaz klinik denemelerinde ilaç klinik denemelerinde olduğu gibi faz ayrımı var mıdır?
- L.3 Tıbbi Cihaz klinik denemelerinde eş zamanlı başvuru olası mıdır?
- L.4 Biyolojik materyel bir Tıbbi Cihaz'ın validasyonu için kullanılacak ise Kurum'a başvurulması gerekir mi?
- L.5 İlaçlı Tıbbi Cihaz ile yapılacak klinik denemede Kurum izni için nereye başvurulur?
- L.6 Klinik denemesi yapılacak Tıbbi Cihaz için sigorta gerekli midir?

L. TIBBİ CİHAZ KLİNİK DENEMELERİ

L.1 - Tıbbi cihazlarda CE işareti ne anlam ifade eder?

Nasıl ki ilaç ürünleri ruhsat aldıktan sonra insanların genel istifadesine sunuluyorsa, tıbbi cihazlar da uygunluk değerlendirilmesi ile bu sembolü kazandıktan sonra, bir şekilde ruhsatlanmış olarak genel kullanıma sunulabilmektedir.³²

L.2 - Tıbbi Cihaz klinik denemelerinde ilaç klinik denemelerinde olduğu gibi faz ayırımı var mıdır?

Hayır. Tıbbi Cihaz klinik denemeleri tek bir klinik araştırma olarak yapılır.³²

L.3 - Tıbbi Cihaz klinik denemelerinde eş zamanlı başvuru olası mıdır?

Hayır. İlaç klinik denemelerinin aksine bu denemelerde, Etik Kurul onayı alınmadan izin için Kuruma başvuru yapılamaz.³²

L.4 - Biyolojik materyel bir Tıbbi Cihaz'ın validasyonu için kullanılacak ise Kurum'a başvurulması gerekir mi?

Evet.³²

L.5 - İlaçlı Tıbbi Cihaz ile yapılacak klinik denemede Kurum izni için ne-reye başvurulur?

Gerek Tıbbi Cihaz ve gerekse tıbbi ürün başvurularının ikisinin de yapılması gerekir. Kurumda bir daireye bu iki başvuru ile başvurmak yeterlidir.³²

L.6 - Klinik denemesi yapılacak Tıbbi Cihaz için sigorta gerekli midir?

Araştırılacak Tıbbi Cihazın CE belgesi var ise sigorta gerekmez, yok ise gerekir.

M. GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARI KLİNİK DENEMELERİ

- M.1** Bitkisel ürünlerle yapılacak klinik denemelerde Bakanlık onayı gerekir mi?
- M.2** Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları kapsamında, hangi bilimsel alanlarda klinik denemeler yapılabilir?
- M.3** Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları klinik denemeleri, hangi yönetmelik kapsamında değerlendirilir?
- M.4** Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları klinik denemeleri için sigorta istenir mi?

M. GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARI KLİNİK DENEMELERİ

M.1 - Bitkisel ürünlerle yapılacak klinik denemelerde Bakanlık onayı gerekir mi?

Klinik araştırma dendiğinde, bitkisel kökenli araştırma ürününün de aynen sentetik veya biyolojik ilaç adayları gibi mevzuatın bütün önkoşullarını ve gerekliliklerini karşılaması öngörülür. Burada kaynak standardizasyonundan iyi imalat uygulamalarına, klinik öncesi verilerden klinik sonuçlara kadar birçok gerekliliklerin kanıta dayalı verilerle destekleniyor olması beklenir. Bu koşulları sağlayan araştırma ürünleri için de aynen ilaç ve biyolojik ürünler yönetmeliği hükümleri uygulanarak klinik araştırma Etik onayı ve Bakanlık izni alınmalıdır.

Burada dikkat edilmesi gereken ve bazen ayrıntı gibi gözükten iyi imalat uygulamaları(İU) belgesinin TİTCK tarafından verilmiş olmasıdır.

Bitkisel kökenli ürünler için yukarıda sayılan gereklilikleri yerine getirmiş etkin bitkisel ürünlerin monograflar şeklinde ESCOP adı verilen "Fitoterapi üzerine Avrupa Bilimsel Kooperatifi" adlı kitapta yer almış olması önemli bir kabul şartıdır.

M.2 - Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları kapsamında, hangi bilimsel alanlarda klinik denemeler yapılabilir?

27/10/2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliğinde yer alan geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının klinik denemeleri yapılabilir. Bu uygulamalar arasında: Akupunktur, Apiterapi(arı ve arı ürünleri), Fitoterapi(geleneksel bitkisel tıbbi ürünler - TİTCK ruhsatlı olanlar hariç), Hipnoz, Sülük Uygulaması, Homeopati, Kayropratik(kas, omurga ve iskelet sisteminin biyomekanik bozuklukları için destekleyici uygulamalar), Kupa Uygulaması, Larva Uygulaması(Lucilia sericata steril larvalarının biyodebridman amaçlı kullanılması), Mezoterapi(bitkisel veya farmakolojik ajanların bölgesel, küçük dozlarda, özel iğneler ve özel teknikler ile cilt içi enjeksiyonu), Proleterapi(proliferatif ve iritan solüsyonların eklem bağ dokusu içine uygulaması), Osteopati(kas-iskelet sistemini güçlendirmeye yönelik invaziv olmayan uygulama), Ozon Uygulaması, Refleksoloji (refleks alanlarına sadece basınç uygulaması), Müzikterapi... yer alır.

Ancak geleneksel bitkisel ürünler aynı zamanda " İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" kapsamında da ele alınmaktadır.

M.3 - Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları klinik denemeleri, hangi yönetmelik kapsamında değerlendirilir?

9 Mart 2019 tarihli ve 30709 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarının Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” çerçevesinde değerlendirilir.

Bu klinik denemelerin etik onayı, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan; uygulama izni, Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nden alınır.

Bu Klinik denemeler Bütün Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları için ilgili yönetmelik “Sertifikalı” tabip veya bunun gözetimi önkoşulu ile sağlık mensubunun uygulamasını öngörmektedir.

Bunun dışında aşağıda tanımı yapılan klinik denemeler Sertifikalı tabip olmaksızın da yapılabilir.

n) Girişimsel olmayan klinik araştırma: Gözlemsel araştırmalar, anket çalışmaları, retrospektif araştırmalar, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliğinde belirlenen şartlarda uygulanmaları kaydıyla bir hekim veya diş hekiminin doğrudan ilgilenmesini veya müdahalesini gerektirmeyecek yöntemler kullanılarak yapılacak geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları araştırmalarını ifade eder.

M.4 - Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları klinik denemeleri için sigorta istenir mi?

9 Mart 2019 tarihli ve 30709 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarının Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” bu konuyu aşağıdaki maddeler kapsamında ele alır.

Gönüllülerin sigortalanması

MADDE 29 –(1) aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir:

a) Girişimsel olmayan klinik araştırmalar sigorta kapsamı dışındadır.

(Aynı yönetmelik Tanımlar Madde 4 bölümünde :

n) Girişimsel olmayan klinik araştırma: Gözlemsel araştırmalar, anket çalışmaları, retrospektif araştırmalar, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliğinde belirlenen şartlarda uygulanmaları kaydıyla bir hekim veya diş hekiminin doğrudan ilgilenmesini veya müdahalesini gerektirmeyecek yöntemler kullanılarak yapılacak geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları araştırmalarını,

şeklinde ifade ile bunu teyid etmektedir.

Ancak burada sıkıntı yaratan bazı durumlar söz konusu olmaktadır:

Bütün Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları için ilgili yönetmelik "Sertifika" tabip veya bunun gözetimi önkoşulu ile sağlık mensubunun uygulamasını öngörmektedir. Halbuki yukarıdaki tanımda " bir hekim veya diş hekiminin doğrudan ilgilenmesini veya müdahalesini gerektirmeyecek yöntemler kullanılarak yapılacak geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları araştırmaları," ifadesi yer almaktadır. Ancak yönetmelik bu uygulamalar için mutlaka tabip veya onun gözetiminde sağlık mensubu vurgusu yapmaktadır.

Diğer bir çelişki, bu uygulamaların tümünün " Girişimsel olmayan klinik araştırma " kapsamına alınmış olmasıdır. Bakıldığında bu uygulamaların bir çoğunda girişim uygulaması vardır.

Konunun klinik deneme kapsamında ele alınması durumunda ise girişim bulunan uygulamaların Helsinki Bildirgesine göre ancak hekim sorumluluğunda yapılabileceğinin göz ardı edilmiş olmasıdır. Aşağıdaki b) bendi son cümlesi belki de bu çelişkiyi önlemek için, düşünülmüş olabilir. Ancak bu durumun sınırlarının, önceden yönetmelik içinde kesin olarak çözümlenmiş olması gerekir.)

b) Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliğinde belirtilen uygulamalarda ve şartlarda yapılması şartıyla geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının araç ve yöntemleri ile yapılacak klinik araştırmalar sigorta kapsamı dışındadır. Ancak, etik kurul ve/veya Genel Müdürlük, gerekçesini belirtmek şartıyla bu bentte belirtilen araştırmalar için de sigorta yapılmasını isteyebilir.

c) Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun ruhsatlandırdığı veya izin verdiği beşeri tıbbi ürün, geleneksel bitkisel tıbbi ürün, bitkisel ürün, tıbbi cihaz, kozmetik ürün veya homeopatik ürünlerle yapılacak geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının klinik araştırmaları, bu ürünlerin ruhsatlarındaki endikasyonlarda, dozlarda ve popülasyonlarda yapılması şartıyla sigorta kapsamı dışındadır, aksi takdirde sigorta yaptırılması zorunludur.

ç) Sağlık kurum veya kuruluşlarında rutin olarak yapılan kan, idrar, tükürük ve benzeri materyalin alınması işlemleri sigorta kapsamı dışındadır.

N. ONKOLOJİ KLİNİK DENEMELERİ

- N.1 Onkoloji'de klinik denemeler neden önemlidir?
- N.2 Onkoloji'de klinik denemeler hangi alanları kapsar?
- N.3 Hastaların onkoloji klinik denemesine katılmasının gerekçesi nedir?
- N.4 Kanser klinik denemelerinde plasebo kullanılır mı?
- N.5 Onkoloji klinik denemeleri konusunda yeni gelişmeler nelerdir?

N. ONKOLOJİ KLİNİK DENEMELERİ

N.1 - Onkoloji'de klinik denemeler neden önemlidir?

Klinik denemelerde uygulanan yeni tedavilerin, var olan tedavilerden daha güvenli ve etkili olduğu yönündeki başarılı sonuçları ile günümüzde kanserli insanların daha uzun yaşamalarını sağlayabilirler.

Klinik denemeler ayrıca kanseri önleme ve belirlemenin yeni yollarını bulmama-za ve tedavi sırasında ve sonrasında insanlar için yaşam kalitesini iyileştirmemize yardımcı olurlar. Klinik denemeler, kansere karşı ilerleme kaydetmenin en geçerli yolu ve anahtarıdır.

N.2 - Onkoloji'de klinik denemeler hangi alanları kapsar?

Kanser tedavisi

Kanseri bulma ve tanılama

Kanserden korunma

Kanser belirtilerini ve tedavisindeki yan etkileri yönetme

N.3 - Hastaların onkoloji klinik denemesine katılmasının gerekçesi nedir?

Hastaların klinik denemelere katılması, yeni tedavilerin ve konumuz olan kanserden etkilenen çok sayıda insanın yararına olacak yeni stratejilerin keşfi için vazgeçilmez bir katkıdır. Klinik denemeye katılma, kanser hakkındaki bilgilerimize önemli katkılar sağlayarak gelecekteki hastalar için önemli bir umut kaynağı olmaktadır. Bu arada olası bu yeni tedaviden kendisinin de biran evvel yararlanması olanağı da göz ardı edilemez.

Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalarda bu olasılık şansa bağlı olsa da, referans ürün de hastanın tedavi edilme olasılığını sürdürür.

Ayrıca olağan bakıma oranla katılanın daha titiz ve yakından izlenmesi yanında bu izleme, olağan bakıma oranla katılanın yararına fazladan danışmalar ve incelemeler içerebilir.

Diğer taraftan klinik denemeye katılan hastanın herhangi bir zamanda, bir gerekçe göstermeden klinik denemeden ayrılma hakkı geçerlidir. Bu durum onun sonraki tedavisinde bir zaaf oluşturmaz.

N.4 - Kanser klinik denemelerinde plasebo kullanılır mı?

Plasebo ancak,

a) bilimsel olarak gerekli,

b) etik olarak uygun,

(c) ve hastalar bir plasebo alacakları ve klinik deneme sırasında bir noktada hemen aktif ilaç almayacakları konusunda (çapraz tasarım) açıkça bilgilendirildikleri, koşulda kullanılabilir.⁶⁵

Aşağıdaki durumlarda plasebo kullanımını haklı görülebilir:

- Plasebo yanıt oranları yüksek hastalıklarda yeni bir tedavinin etkinliğini kanıtlamak gerektiğinde,
- Seçenek olarak daha kötü ya da daha iyi koşullarda, kendiliğinden remisyona (kanserin belirti ve semptomlarının ortadan kalkması, ancak mutlaka ille de tüm hastalığın olmaması değil) olması veya belirsiz ve öngörülemeyen bir seyir izlemesi durumunda,
- Varolan tedavilerin asgari düzeyde etkili veya ciddi yan etkileri olduğunda,
- Etkili bir tedavinin yokluğunda.

Ayrıca, rastgele şekilde bir plaseboya atanan hastalar, aktif tedavi grubundakilerden daha fazla: ölüm; geri dönüşü olmayan hastalıklar, sakatlıklar veya diğer önemli zararlar; geri dönüşümlü fakat ciddi zararlar; veya ciddi konforsuzluklar, ile karşı karşıya kalmamalıdır.

Bu nedenle, plasebo kontrollü çalışmalar aynı zamanda, hastaların çalışmaya katılmaları sırasında üstün ve daha destekleyici bakım almalarını sağlamalıdır.

Ayrıca hastanın plasebo alma şansını en aza indirmek için, özgül klinik deneme tasarımları kullanılmalıdır. Örneğin, klinik çalışma, lezyonun büyümeye veya yayılmaya devam ettiği yani hastalığın ilerlemesi sırasında çapraz olarak aktif ilaca geçmeye izin verebilir. Bu tür klinik çalışmalarda, bazılarının diğerlerinden daha erken olsa bile, tüm hastalar yeni tedaviyi alma fırsatına sahip olacaktır.⁶⁵

Mutlak yapılmak isteniyorsa, add-on yöntemi kullanılabilir. (Bkz. Soru A.10)

Klinik denemelerde plasebo kullanımını bir güvenilirlik garantisi olarak kabul edilse bile bazen denemeye katılanlar için sakıncalı olabilir. Hatta FDA yaşam kalitesi gibi öznel klinik denemeler dışında bunun kullanımını yasaklamıştır. Ayrıca onkoloji Klinik denemelerinde körlüğün bile kaldırılmasından yana bir tavır sergilemektedir.

N.5 - Onkoloji klinik denemeleri konusunda yeni gelişmeler nelerdir?

Artan bilgiler ve gelişen teknolojik olanaklar yeni tasarımlar ortaya koymuştur. Bunlar “hedefe yönelik tedaviler” ile “Bireyselleştirilmiş Tıp” ve bunlara özel klinik denemelerdir:

Hedefe Yönelik Tedaviler

Hedefe yönelik tedavi, normal hücrelere zarar vermeden, ilaç ya da diğer maddeleri kullanarak belirli kanser hücrelerini tanımlamak ve bunları tedavi etmek amaçlı bir yöntemdir. Bunlar, kanser hücrelerinin büyümesinde ve yayılmasında rol oynayan örneğin bazı enzimlerin, proteinlerin veya diğer moleküllerin etkisini engelleyerek etki gösterir.

Farklı bir etki mekanizması da bağışıklık sisteminin doğrudan kanser hücrelerini öldürmesine veya onları öldürmek için doğrudan kanser hücrelerine toksik maddeler göndermesine yardımcı olmaktır. Bu yaklaşım, diğer kanser tedavisi türlerinden daha az yan etkiye neden olabilmektedir.

Önceleri sadece histopatolojik olarak araştırılan kanserler, sonraları anatomopatolojik (makroskopik ve mikroskopik) ve buna eklenen immunohistokimyasal, sitogenetik ve moleküler biyoloji test yöntemleri ile değerlendirilerek tümörün tipi ve şiddet derecesi belirlenince organ işlevlerine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır.

Buradan moleküler anomali sınıflamasına geçilmiş bu da kanserlerin gelişmesi ve metastazların oluşumunda rol oynayan bazı hedeflerin (reseptörler...) bulunmasına yol açmıştır. Bu hedeflere özgü tedaviler bu tedavi sınıfının ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Bireyselleştirilmiş tedavi

Hassas tıp, hastalık tedavisi ve/veya önlenmesi için her insanın gen, çevre ve yaşam tarzındaki bireysel değişkenliği dikkate alan yaklaşımdır. Doktorların ve araştırmacıların, belirli insan gruplarında belirli bir hastalık için tedavi ve/veya önleme stratejilerini daha doğru tahmin etmelerine olanak sağlar. Bu yaklaşım çoğunluğa uygulanan geleneksel uygulamadan farklı olarak bireye yöneliktir.

Örneğin bireyin onkolojik özelliklerini, genomik, moleküler, histokimyasal... gibi değişik temel araştırmalar ile harmanlayarak o birey için en uygun tedavinin belirlenmesi ile yapılan tedavi şeklidir.

Genomik profillemeye, bir kişinin veya hücre tipinin genetik yapısını ve bu genlerin birbirleriyle ve çevre ile etkileşimlerinin nasıl şekillendiği hakkında daha fazla bilgi edinmek için kullanılan laboratuvar yöntemidir.

Moleküler profillemeye, genetik özelliklerin yanı sıra, kanserli bir tümörün kendine

özgü biyobelirteçlerini test etme yöntemidir. Sonuçlar, belirli kanser tümörü profilleri için en etkili şekilde test etmek üzere tasarlanmış hedefli tedavileri tanımlamak ve oluşturmak için kullanılır.

Histokimya, vücuttaki hücrelerin ve dokuların kimyasal kompozisyonu ile ilgilenen ve bunun için biyokimya ve histoloji tekniklerini birleştiren bir bilim dalıdır.

Bireyselleştirilmiş Tedavi Temelli Çevrimiçi klinik denemelerin kabul görmüş bazı uygulamaları bugün için gerçekleştirilmektedir:

Örneğin bunlardan iki tanesi ön plana çıkmaktadır.

“Basket” Denemeleri (Bkz. Soru H.17)

Bireysel Tıp Temelli “Umbrella” Denemeleri (Bkz. Soru H.17)

O. DİĞERLERİ (SINIFLANDIRMA DIŞI KALANLAR)

O.1 - Çok merkezli/çok uluslu ilaç klinik denemelerinde, merkezin sorumlu araştırmacısı farklı gerekçeler ile (alınan hasta sayısı ve diğer katkılar sebebi ile) bu bilimsel yayında yazar olarak yer alma isteğinde bulunabilir mi?

Çok merkezli, çok uluslu ilaç/tıbbi cihaz denemelerinde araştırmacının araştırma ürününün kullanımına ilişkin belli bir bilgi birikimi ve deneyim sahibi olacağı açıktır. Her ne kadar çoğu ilaç denemesi randomize çift kör tasarıma sahip olsa da araştırmacı araştırma ürününe ilişkin farmakodinamik etkileri ya da advers reaksiyonları öngörebilir. Bu noktada, araştırmacı destekleyiciye ve düzenleme komitesine kendi klinik gözlemine ilişkin değerli bilgiler sunabilir. İlgili bilgiler, araştırmacı broşüründe mevcut olmayan bilgileri içerebilir. Böylesi durumlarda araştırmacının, destekleyiciden konuya ilişkin bilimsel süreçlerde yazar olarak yer alma isteği makul bir gerekçe olarak karşılanabilir. Genelde uygulanan yöntem alınması öngörülen gönüllü sayısının oldukça üstünde bir alım gerçekleştiren araştırmacıya böyle bir önerinin yapılmasıdır. Bunun dışında, genel uygulama olarak, klinik çalışmalara başlamadan önce ulusal koordinatör ve merkezin sorumlu araştırmacısı, destekleyici ile bir "yayın politikası paylaşım ilkelerine" yönelik bağlayıcı bir sözleşme imzalar.

O.2 - Araştırmacı tarafından başlatılan (Akademik) çalışmalarda, araştırmacının endüstriden ya da kamu dışında herhangi bir tüzel kişiden finansal ya da lojistik destek alması araştırmanın endüstri destekli çalışma olarak tasnif edilmesi için yeterli bir gerekçe midir?

Hayır. Araştırmacının araştırmasını gerçek ya da tüzel kişilerden destek bularak gerçekleştirmesi, ilgili araştırmanın endüstri destekli çalışma olduğu anlamına gelmez. Bununla birlikte başvuru aşamasından yayım aşamasına dek olası çıkar çatışmaları, bütçe süreçleri net ve ayrıntılı olarak belgelenmelidir.

O.3 - Destekleyici (Sponsor) ile finansör (Funder) arasındaki kavramsal farklılık nedir?

Destekleyici ve finansör kavramları sıklıkla birbirine karıştırılmakta ve birbirinin yerine kullanılabilmeyle beraber bu iki kavramın birbirinden ayrılmasında yarar vardır. Nitekim, FDA görüşü bu düşüncüyü desteklemekte ve ayrımı aşağıdaki şekilde yapmaktadır⁵¹:

Araştırmacı: Klinik araştırmayı yürüten kişi (Gerçek Kişi)

Destekleyici: Klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluştur.

Destekleyici-Araştırmacı (sponsor-investigator); Yalnızca gerçek kişi olabilir.

Bu tanım ile hastane, akademik kuruluş, farmasötik endüstri; gerçek kişi olmadıklarından destekleyici araştırmacı olarak kabul edilmemektedir.

Sadece kaynak sağlayan kişi/kuruluşlar, destekleyici olarak kabul edilmemektedir. (Funder ≠ Sponsor)

Bununla birlikte destekleyici ve finansör arasındaki ayırım Avrupa ve ülkemiz düzenlemelerinde bu kadar net değildir. Ancak lkemizde son zamanlarda TUBİTAK bu yönde destekler vermeye başlamıştır. Bu yönü ile yukarıdaki "finans sağlayıcı (funder)" tanımını karşılamaktadır.

Araştırmacılar tarafından başlatılan çalışmalara ilişkin bir TÜSEB dökümanında araştırmacılar tarafından başlatılan çalışmalarda "afilie sponsor" ifadesine yer verilmektedir.⁵² Ancak bu ifadenin FDA tanımı ile bağdaşmadığı gzlmektedir.

Dolayısı ile destekleyici klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu iken, finansör araştırmaya çıkar ilişkisi olmaksızın kaynak sağlayan ve destekleyicinin sorumluluklarını taşımayan kişi, kurum ya da kuruluş olarak tanımlanabilir.

O.4 - özellikle biyofarmasötikler gibi yüksek maliyetli ilaçlardan klinik deneme sırasında yarar gördüğü belirlenmiş bir hasta, söz konusu ilaç pazar erişim sürecini tamamlamış ve eczane raflarında yerini almış olduğu halde geri ödeme kapsamında değilse, ilacı temin etmek için hangi kuruma başvurmalıdır?

Mevcut mevzuat gereği ruhsat aldıktan sonra destekleyicinin ilacı tedarik etme yükümlülüğü ortadan kalkmaktadır. İlacın geri ödeme kapsamında olmaması destekleyiciye herhangi bir yükümlülük getirmemektedir. Soruda tarif edilen durumlarda hastaların ne yapacağına, ilaçlarını nasıl temin edeceğine ilişkin belirli bir düzenleme yoktur. Her ne kadar cepten ödeme bir seçenek olsa da maliyeti yüksek ilaçlar için uzun süreli sürdürülebilirlik zor olacaktır. Bu konuya çözüm getirilmesi yararlı olacaktır.

O.5 - Bir farmasotik ürünün klinik denemelerine başlanabilmesi için primatlarda denenmiş olması isteği bir gereklilik midir?

Primatlar, filogenetik olarak insana en yakın omurgalılar olduklarından en iyi deney hayvanı modeli olarak kabul edilirler. Geçmişte oldukça yaygın kullanılsalar da güncel yaklaşımlar primatların kullanımının azaltılması yönündedir. Avrupa Komisyonu ve ilgili birimi SCHEER (Scientific Committee on Health Environmental and Emerging Risks) primat kullanımının bir zorunluluk olmadığı gibi kullanımın sınırlandırılması yönünde detaylı bir rapor hazırlamıştır.⁵⁴

Bu raporda primat kullanımının sınırlandırılması gereken biyomedikal araştırma sahaları ayrıntıları ile açıklanmaktadır. Ayrıca rapor, kullanımın kaçınılmaz olduğu durumlarda 3R prensibine (Replacement, Reduction, Refinement) uyulmasının önemine vurgu yapmaktadır.⁵⁴

Bununla birlikte özellikle biyofarmasötik ürünler ile yapılan prelinik araştırmalarda primatlara başvurmak gerekli olabilmektedir.

O.6 - Klinik denemelerde, klinik araştırmalardan farklı olarak BGOF'da bu araştırmanın bir "deneme" olduğu vurgulanmalı mıdır?

Evet. Söz konusu çalışmanın bir klinik deneme olduğu vurgulanmalıdır. Bununla birlikte elbette gönüllülere "kobay ya da denek" oldukları ifade edilmemelidir. Araştırma ürününe ilişkin klinik öncesi ve klinik bilgiler mümkün olduğunca yalın bir dil ile aktarılmalıdır.

O.7 - Klinik deneme nedir?

Klinik deneme, bir ilacın piyasaya sürülmeden önce etkililiğini, güvenliliğini ve toleransını değerlendirmek için gönüllü insanlar üzerinde yapılması gerekli bir araştırmadır.

O.8 - Klinik denemeler neden gereklidir?

Klinik denemeler, hastalıkları önlemek, tanımlamak veya tedavi etmek için yeni olanaklar sağladıklarından tıbbın ilerlemesi için önemlidir. Patolojileri daha iyi anlamayı, yeni tedaviler sunmayı, ayrıca en etkili oldukları hasta topluluklarını tanımlamayı olası kılar.

İlacın pazarlama iznini almak için klinik denemeler kaçınılmaz ve zorunludur. Diğer taraftan klinik denemelerin Etik kurallarını belirleyen Helsinki Bildirgesi de klinik denemeler yapılmadan yeni tedavilerin insanlık hizmetine sunulamayacağını söyler.

İlaç adayının etkililiği ve güvenliliğinin doğrulanması yanı sıra, klinik denemeler hastaların temel araştırmalardaki gelişmelerden yararlanmalarını olası kılar.

Kronik veya ciddi hastalıkları olan hastalar, etkilendikleri hastalık için yeni tedavilerin geliştirilmesinin kendilerine de yardımcı olacağı umuduyla klinik denemelere katılmak için genellikle isteklidirler.

Diğer taraftan, klinik denemelerin insan hastalıkları ve ilaçları hakkında yadsınmaz bilgiler sağladığı kabul edilir.

Ayrıca yarının geçerli tedavileri bugün yapılan klinik denemeler ile bulunacaktır. Diğer taraftan her geliştirilen ilaç var olan tedavilerden yarar görmeyen bugünün hastalarına bir umut'tur.

0.9 - Klinik denemelerin amacı nedir?

Aslında birincil amacı tıbbi bilgilerin geliştirilmesi ve buna bağlı olarak, insanlığın bilimsel olarak kanıtlanmış bu bilgilerle daha sağlıklı yaşaması, hastalıklardan korunması, daha hızlı ve doğru tanılanmanın ve daha uygun ilaçlar ile daha kolay ve hızlı tedavi edilmesinin sağlanmasıdır.

0.10 - İlaç geliştirilmesinde klinik denemeler, ülkemiz için neden önemlidir?

Bugün için elimizin altında bu kadar çok ilaç varken yeni ilaç geliştirmeye niçin gerek görülür? Gerçekten de ilk bakışta elimizde var olan ilaçların hastalıkların önemli bir bölümünün tedavisinde çok başarılı sonuçlar verdiği bilinir. Ancak konuyu biraz derinlemesine incelediğimizde bu ilaçları kullanan insanların yaklaşık % 20'sinin kullandığı ilaçlardan yarar görmediği, ancak ilacını değiştirip başka bir ilaca geçildiğinde tedavi olabildiği gerçeği de hepimizin malumudur. Bunun gayet doğal olduğu kabul edilmelidir. İlaçlar geliştirilirken yapılan klinik denemelerde oldukça etkili olduğu gösterilen ilaçlardan bahsederken bu denemelere katılan hastaların genel olarak % 75-85 inin yarar sağladığı bu yeni ilaçlar için "çok etkili" olduğu görülmüştür, ifadesi kullanılır. Aslında geriye kalan hastaların yani yaklaşık % 15-25'i bu ilaçlardan yararlanmamıştır. Ayrıca bu klinik denemeler sınırlı sayıda, önceden belirlenmiş dâhil etme/hariç tutma ölçütlerine uygun olarak seçilen gönüllülerde/hastalarda gerçekleştirilir. Bu nedenle söz konusu klinik denemenin sonuçları toplum genelinde birebir aynı olmayabilir. Yarar görmeyen bu hastaların kaderlerine terkedilmesi herhalde düşünülemez. İşte bu hastalar için yeni ilaçlar geliştirilmelidir.

Diğer taraftan elde mevcut ilaçları kullanan hastaların belli bir bölümünün de ilaca bağlı yan etkiler nedeni ile ilacı kullanamadıkları ve ilaç değiştirdikleri de bir gerçektir. Bu hastalar için de yan etkisi daha az veya olası ise hiç yan etki göstermeyen ilaçlara gereksinim duyulur. Bu nedenle yeni ilaçlar geliştirilmelidir.

Son zamanlarda gelişen bilim ve farmasötik teknoloji olanakları ile çok daha etkili ve güvenli ilaçların bulunması da ilaç geliştirilmesi gereğini gündemde tutmaktadır.

Bunun yanında tıbbın ilerlemesi ile sürekli yeni hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Çoğu zaman bu yeni hastalıklar için elde var olan ilaçlar bir yarar sağlamaz. Bu hastalıklara yakalanan hastalar için de yeni ilaçlar geliştirilmelidir. İlaç geliştirilmesinde önemli eksikliklerimize örnek olarak kanser hastaları için bu kadar çabaya rağmen henüz birçoğu için gerçek bir tedavi bulunamaması gösterilebilir. Bu hastalar için de yeni ilaç geliştirme çabaları devam etmelidir.

Önemli bir sorunumuz da bilindiği üzere antibiyotiklere karşı gelişen rezistans nedeni ile bazı enfeksiyonlarda elimizin, kolumuzun bağlı kalmasıdır. Doğal veya yapay koşullar altında sürekli mutasyon geçiren virüslerin küresel bir tehdide yol açarak toplumda tıbbi, sosyolojik, ekonomik ve psikolojik yıkıma yol açabileceği yakın zamanda yaşadığımız pandemi süreci ile de net bir şekilde ortaya çıkmıştır. Bu süreç; tüm toplumda yeni ilaç geliştirilmesine olan gereksinimin, acı bir tecrübe yolu ile anlaşılmasına ve ilaç AR-GE sürecinin ne derece kaçınılmaz bir gereksinim olduğunun doğrulanmasına neden olmuştur.

Bu durumlar için de yeni ilaç geliştirme mecburiyetimiz vardır. Bunlara bir de nadir hastalıkları ve bunlar için gerekli tedavi ilaçlarını eklemeliyiz. Ayrıca tedavi gereksinimlerimiz dışında tanı koyucu ve koruyucu ilaç konusundaki eksiklerimizi de göz ardı edemeyiz.

Görüldüğü gibi var olan ilaçlarımız çok sayıda gözükse bile yine de, yeni ilaç gereksinimlerimiz devam etmektedir. Yeni ilaç geliştirilmesi uzun ve zahmetli bir yoldur. Bunun yanında önemli bir finansal yatırımı gerektirir. Yeni ilaç geliştirilmesinin temel olarak iki aşaması vardır: Birinci aşama, yeni bir molekülün bulunması ve bunun insanlarda kullanılmadan önce hem etkililiği hem de güvenliliği açısından insan dışındaki canlılarda denenerek bir umut vadedecek bilgilerin elde edildiği dönemdir. Ancak bugünkü bilgilerimiz, bu dönemde elde edilen veriler ile bu yeni molekülün doğrudan ve hemen insanların istifadesine sunulmasına olanak vermemektedir. Bu durumda ilaç geliştirilmesinin ikinci aşaması devreye girmektedir. İnsanlar üzerinde klinik denemelerin yapıldığı bu aşamada, bulunan yeni molekül elde edilen bilgiler çerçevesinde, insanlar üzerinde denir. Uluslararası mevzuatın geçerli olduğu bu aşamada birçok etik ve bilimsel gereklilikler yanında kalite unsurları da devreye girer.

Her şeyden önce bu denemelere katılacak gönüllülerin güvenliliğinin sağlanması en temel unsurdur. Burada bizlere “Helsinki Bildirgesi” ve “İyi Klinik Uygulamaları” kılavuzu rehberlik eder. Her ikisinin de temel amacı, katılımcıların esenliği ve güvenliliğinin öncelikli olarak benimsenmesidir. Toplumun menfaati veya bilimin geleceği, hiç bir zaman gönüllünün bu haklarının üstünde tutulamaz. Bunun garantisi ülkemizde, yapılması öngörülen klinik denemenin etik onayını verecek Etik Kurul ve gerçekleştirme iznini verecek olan Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından sağlanır. Sözü edilen, ulusal olarak da kabul ettiğimiz her iki uluslararası belge bu denemelerde izlenecek ve özen gösterilecek en ince ayrıntıları bile gayet net bir şekilde ortaya koymuştur. Klinik denemenin sürdürülmesinin kalite gereklilikleri de, bu belgelerdeki uyulması gereken standartlar ile belirlenmiştir. Bunlara uyulmaması durumunda cezai yaptırımları öngören kanun maddeleri de yürürlüktedir.

Diğer taraftan bu klinik denemelere katılacak gönüllülerin kendilerine konu ile ilgili olarak yapılan ayrıntılı yazılı açıklamalar sonrası özgürce ve özerk bir şekilde yazılı onay vermesi halinde bu çalışmalara kabulü olası olur. Kaldı ki bu onaya rağmen, gönüllü istediğinde hiç bir şekilde bir sorgulamaya tabi olmadan ve tedavi edilme hakkını kaybetmeden bu denemeden ayrılabilir. Bu klinik denemeler birbirini izleyen bir kaç safhada yapılır. Bulunduğu safhaya göre bu klinik denemeler, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alınmış özel donanımlı yerlerde veya yeterli donanıma sahip Üniversite veya Eğitim ve Araştırma Hastaneleri’nde gerçekleştirilebilir.

Ülkemiz,1993 yılından bu yana uluslararası mevzuatın gerektirdiği bütün yaptırımları yerine getirmiş ve ülkemizde bu klinik aşamanın bütün safhalarının gerçekleştirilebilmesi olanağını yaratmıştır. Başlangıcından bu yana bu denemelerin ülkemizde yapılabilmesi için başta Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu olmak üzere Üniversiteler, İlaç Firmaları ve birçok başka kuruluş bu denemelerin gerektirdiği bilgi birikimi ve deneyimin oluşturulmasına verdikleri eğitimler ile çok önemli katkılarda bulunmuşlardır. Bugün itibari ile Ülkemiz bu araştırmaları yürütebilecek çok sayıda bilgili ve deneyimli araştırmacıya sahiptir.

Bu araştırmaların gerçekleştirilebilmesi ancak yeterli ve uygun hasta bulunması ile yapılabilir. Ülkemiz bu açıdan çok zengin ve değişik hasta profiline sahiptir. Batılı ülkelerde çok uzun zamandan beri gerçekleştirilen bu denemeler çok sayıda yapıldığı için bu ülkeler çoğu zaman yeterli ve uygun hasta bulmakta zorlanmakta ve başka ülkeler arayışı içine girmektedirler.

Bu çerçevede ülkemiz var olan potansiyeli ile önemli adaylar arasında sayılmaktadır.

Bu denemelerin yapıldığı ülkelerde, bu girişimlerin oluşturduğu bilgi birikimi ve deneyimi ile, araştırma kültürünün gelişmesinde önemli katkıları olduğu her

kesim tarafından tartışmasız kabul edilmektedir. Diğer taraftan bu denemelerin ülkemizde yapılması hastaların en hızlı bir şekilde yeni tedavi fırsatlarından yararlanmasını yanında özenli ve daha ilgili bir bakım ile karşılaşmaları anlamını da taşımaktadır.

Konunun bir başka önemli noktası ise ilaçların farmakogenetik açıdan da farklı etkililik/güvenlilik profilleri sergileyebilmeleridir. Her toplumun kendine özgü farklı genetik alt yapısı ve özellikleri bulunmaktadır. Bu farklılıklar öncelikle ilacın farmakokinetik özelliklerini etkileyerek ilacın etkililiğinin ve güvenliliğinin toplumdaki topluma farklılık göstermesi ile sonuçlanabilir. Bu bağlamda bir ilacın etkililik ve güvenliliğin kendi toplumumuzda yapılacak bir deneme ile de test edilmesi hastalar ve hekimler açısından da ek bir güvence anlamına gelmektedir. Aksi takdirde, yaygın şekilde görüldüğü üzere, ülkemizin bir parçası olmadığı çok uluslu bir Faz 3 klinik deneme sonuçlarına göre ruhsatlandırılmış bir ilaç daha önce toplumumuzun hiçbir ferdi üzerinde denenmeden eczane raflarında yerini alacaktır.

Bilindiği gibi bu tür denemelerin bütün masrafları bu denemeleri yaptıran destekleyici tarafından karşılanmak durumundadır. Kaldı ki önemli bir döviz girdisi de bunun yanında kar kalmaktadır.

Klinik denemelerin sayısının artması görüleceği üzere birçok bakımdan ülkemize önemli yararlar sağlayacaktır. Bu denemelerin gerçekleştirilmesi, çok sıkı ulusal ve uluslararası kurallar ile denetlenmekte ve katılımcılara çok ciddi güvenceler verilmektedir. Ülkemizin de bu olanaklardan yararlanması gerek hastalarımız gerekse bilimsel performansımız ve ciddi maddi girdileri ile her bakımdan çok yararlı sonuçlar verecektir. Bu konuda en önemli görev yazılı ve görsel medyamıza düşmektedir. Maalesef geçmiş yıllarda bazı medya organlarımız bu konuda olumlu bir sınav verememiştir. Konuyu bilinçsizce çarpıtmış ve sansasyon yaratmak uğruna çok farklı boyutlara taşımıştır. Bu konuda gerçekte hiç bağdaşmayacak şekilde bu klinik denemelere katılan sağlıklı veya hasta gönüllüleri “Kobay İnsanlar” olarak tanımlamış (aslında bu geçmiş zamanda kullanılmış uluslararası bir ifadedir) ve gereksiz bir korku yaratmıştır. Bilindiği gibi “kobay” adı verilen hayvanın bugünkü deneysel uygulamalarda da zaten yeri yoktur. Bu klinik öncesi denemelerde başka deney hayvanları kullanılır. Bunların kullanılması da ulusal ve uluslararası mevzuatta çok sıkı kurallara bağlanmıştır. Bunların kullanımı da etik ve bilimsel gereklilikler yanında kalite standartları çerçevesinde gerçekleştirilmek durumundadır.

Aslında yukarıda belirtilen gerçekler, özellikle ulusal medyamız tarafından sağduyu ile değerlendirilecek olursa bu konuda ülkemizin ve insanımızın her açıdan ne kadar kazançlı çıkacağı gayet rahat anlaşılacaktır. Diğer taraftan son zamanlarda sayıları giderek artan hasta dernekleri de web sayfalarına ilaç klinik denemelerinin sağlayacağı yararlar konusunda aydınlatıcı ve teşvik edici bilgiler yerleştirir-

İlerse zannederim ki kamuoyu oluşturmak açısından yararlı olacaktır.

Bu denemelerin getirdiği bu yararları birçok ülke fark etmiş ve bütün olanaklarını bu konuya odaklamıştır. Nitekim bu konuda son zamanlarda Güney Kore, İsrail ve Polonya ve hatta Balkan ülkeleri gibi birçok ülkenin gösterdiği gayretler araştırılacak olursa bu düşüncenin ne kadar gerçekçi olduğu gayet kolaylıkla anlaşılacaktır.

Unutulmamalıdır ki yarının ilaçları, bugün gerçekleştirilen bu klinik denemelerin sonuçlarına göre şekillenecektir. Geliştirilen bu yeni ilaçlara da kimin gereksinim duyacağı önceden kestirilemez.

Ülkemizde de aynı yaklaşımların sergilenmesi ve Ülkemiz insanının da bu olanaklardan daha fazla yararlanacağı ortamların yaratılabilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Recommendations for European Ethics Committees, European for Good Clinical Practice, Revised Edition 1997 EFGCP.
2. Crawley F.P, Hoet J.J. Excellence and adaptability in the ethical review of pharmaceutical research: The needed international perspective of competence and independence. International Journal of Pharmaceutical Medicine 1997,11:121-123.
3. Biyomedikal Araştırmaları Değerlendiren Etik Komiteler için Uygulama Kuralları, Dünya Sağlık Örgütü Cenevre 2000. Çeviri Prof. Dr. Şefik GÖRKEY, Prof. Dr Özdemir AKTAN, Prof Dr. Filiz ONAT. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji Anabilim Dalı.
4. Araştırma Etik Kurulu Üyeleri Kılavuzu (Avrupa Konseyi Biyoetik Yürütme Kurulu -CDBI) CDBI/İNF (2011) Türkiye Biyoetik Deneği Yayını, Kasım 2011.
5. Herbal medicine research and global health: an ethical analysis.Jon C Tilburt and Ted J Kaptchuk.Bull World Health Organ. 2008 Aug; 86(8): 594–599.
6. 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 (Text with EEA relevance)
7. Editors: Johan PE Karlberg and Marjorie A Speers. Reviewing Clinical Trials: A guide for the Ethics Committee.2010.Publisher: Karlberg, Johan Petter Einar.
8. Kamu Görevlileri Etik Davranış İlkeleri İle Başvuru Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik Hediye alma ve menfaat sağlama yasağı.Madde 15
9. İLAÇ VE BİYOLOJİK ÜRÜNLERİN KLİNİK ARAşTIRMALARI HAKKINDA YÖNETMELİK 13/9/2015 . Madde 27
10. The ICH Topic E10 . Choice of Control Group in Clinical Trials states.
11. Doku ve hücrelerin kullanıldığı klinik araştırmalar ve klinik denemeler rehberi 07.Mayıs. 2018 https://organ.saglik.gov.tr/icerikler/DosyaYoneticisi/Belgeler/DuyuruEkleri/KOKHUCRE/KOKHUCRE_REHBERI_20170607.docx
12. <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/comite-d-etique/etudes-cliniques/suivi-dun-projet-d-etude-clinique-ou-aut-0>

13. <http://www.leem.org/sites/default/files/questions%20sur%20les%20essais%20cliniquesVF.pdf>
14. La mission des Comités de protection des personnes en France : ni éthique, ni scientifique ? http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5607/MS_2005_10_876.html?sequence=7
15. http://www.leciss.org/sites/default/files/Guide_CPP-CISS-web.pdf
16. https://www.guidelines.kaowarsom.be/fr/annexe_dimension_qualite_scientifique
17. <https://www.eupati.eu/fr/glossary/biais/>
18. http://www.ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/synthese_these_n_leroux.pdf
19. İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
20. http://cppouest1.fr/mediawiki/index.php?title=CPP_Ouest-1:NOD0126
21. http://www.ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/these_m_bouquier.pdf
22. http://www.ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/these_aboumrad.pdf
23. <https://www.medikaynak.com/klinik-calismalar/klinik-arastirmalar-sozlugu>
24. <http://www.turkhukuk sitesi.com/showthread.php?t=6582>
25. <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/nouvelles-approches-des-essais-cliniques-methodologies-adaptatives/>
26. <http://urcest.com/lexique/A-Z>
27. <http://www.klinikarastirmalar.org/New/2558/yargitaydan-cok-onemli-karar-rutin-islemler-destekleyiciye-odettirilemez>
28. İKU Dergisi sayı 19, 2008. s.18-19
29. Kişisel verilerin silinmesi, yok edilmesi veya anonim hale getirilmesi hakkında yönetmelik. Resmî Gazete, 28/Ekim/2017 Cumartesi, Sayı:30224

30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405771>
31. Chosidow O, Chastang C, Brue C, et al. Controlled study of malathion and d-phenothrin lotions for *Pediculus humanus var capitis*-infested schoolchildren. *Lancet* 1994; 344 : 1724–7.
32. http://www.kaduzem.org/OnlineTv/76/Etik_Kurullar_Soruyor_2018
33. <https://www.tbmm.gov.tr/kanunlar/k5013.html> (Biyotıp Sözleşmesi)
34. <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPageAttachment/b607e1a453003.pdf> (İKU)
35. <https://titck.gov.tr/storage/legislation/vjlxelN.pdf>
36. <http://conventions.coe.int/Treaty/FR/Reports/Html/195.htm>
37. http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_ROMANETTO_JULIEN.pdf
38. TÜBA-Klinik Araştırmalarda Faz Çalışmaları ve Etik Kurullar Çalıştayı Raporu. 13-14 Ocak 2017.
39. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete Tarihi: 13.04.2013 Resmî Gazete Sayısı: 28617
40. <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/KlinikArastirmalar/KlinikArastirmalarSS.pdf>
41. Ergün Y. Klinik Araştırmalar: Türkiye’deki Mevzuatın Kronolojisi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2017;26(3):378-426.
42. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
43. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Alkhalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients

with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.

44. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369: 2093–2104.

45. Camm AJ, Fox KAA, Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. *Europace*. 2018 Jan 1;20(1):1-11.

46. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):31-40.

47. Klinik Araştırmalar Ve Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmaları Etik Kurullarının Standart Çalışma Yöntemi Esasları. 13 Kasım 2015. <https://www.titck.gov.tr/>

48. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf

49. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria *Stat Med* 8:431–440,1989.

50. <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2018/legislation/a232d324-6ae5-4df9-a88e-e1fabba4d9a8.pdf>

51. U.S. Government Publishing Office. Electronic code of federal regulations: Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 312.

52. TÜSEB, Prof. Dr. İlhan Satman, 12-13 Eylül 2018, İstanbul.

53. Helsinki Deklarasyonu. 2013: Yedinci revizyon; 64. Toplantı, Fortaleza.

54. https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/Scheer_may2017.pdf

55. Singal AG, Higgins PD, Waljee AK. A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014 Jan; 5(1): e45.

56. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):454-63.

57. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ* 2015; 350: h2147.

58. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during STsegment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1587-97.

59. Davies NM, Holmes MV, Davey S. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ*. 2018 Jul 12;362:k601.

60. Takagi S, Baba S, Iwai N, et al. The aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for hypertension in Japanese but does not alter the sensitivity to pressor effects of alcohol: the Suita study. *Hypertens Res* 2001;24:365-70.

61. Sedgwick P, Greenwood N. Understanding the Hawthorne effect. *BMJ*. 2015 Sep 4;351:h4672.

62. Del Paggio JC, Tannock IF. The fragility of phase 3 trials supporting FDA-approved anticancer medicines: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2019 Aug;20(8):1065-1069.

63. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14564.pdf>

64. Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* 1982;38:143-51.

65. Placebos in cancer clinical trials. Cancer.Net website. [cancer.net/research-and-advocacy/clinical-trials/placebos-cancer-clinical-trials](https://www.cancer.net/research-and-advocacy/clinical-trials/placebos-cancer-clinical-trials). Published April 2018. Accessed January 29, 2020.

66. WHO Technical Report Series, No. 927, 2005. Annex 1. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines

67. <https://www.titck.gov.tr/duyuru/2745>

68. Av. Arb.Bilge Aydın Temiz, LL.M. www.vonahukuk.com Tel no: +90 532 4122816

69. Karlberg JPE, Speers MA. Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee. Publisher: Karlberg, Johan Petter Einar. ISBN 978-988-19041-1-9. March 2010.

70. <http://htaglossary.net/essai+clinique+%28n.m.%29>

71. <https://www.mediapart.fr/journal/international/021013/des-cobayes-humains-au-rabais-une-ong-suisse-enquete?onglet=full> (07.04.2020)
72. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/jenner-vaccination-antivariolique/> (07.04.2020)
73. <http://www.slate.fr/story/112839/conversation-experimentations-homme> (07.04.2020)

İNDEKS

A

- Açıklayıcı (explanatory) denemeler: H.7
Adalet (equipose): A.6
Adaptif (uyarlanabilir) yöntemler: H.10 - H.11 - H.12 - H.13
Akademik araştırmalar: B.60 - B.6A rınma dönemi (wash-out): A.42
Alfa ve beta riskleri: i.14
Anlaşmazlık üst makamı: B.57 - C.12
Araştırma ekibi: B.39 - E.1
Araştırmacı broşürü: B.54 - E.6
Araştırmanın duyurusu: B.6 - B.64
Araştırma bütçesi: B.34 - B.44 - B.51 - B.60 - C.7 -C.11
Araştırmanın kaydı: B.49
Araştırma ürünü: D.4 - D.8
Ardışık soralı = (sequentiel) klinik deneme: H.5
Aritmik etki testi: G.3

B

- Bağımsız Veri İzleme Kurulu: B.7
Bakıma gelen hastalar: B.21
Basket tipi denemeler: H.17
Belge saklama süresi: B.45
BGOF: B.29 - B.35 - B.43 - C.19 - C.26 - C.27 - J.13 -O.6
Bilimsel bütünlük (uygunluk=integrity): A.12
Bilimsel kalite: A.13
Blinded Endpoint) klinik deneme: A.29
Bireysel dokunulmazlık (privacy): C.3
Biyobelirteç: A.18 - A.48 - F.5 - F.6
Biyostatistik: i.7 - i.13
Biyomedikal araştırma: A.49
Biyomedikal Araştırma: A.61
Biyolojik materyel: C.1 ve J grubu sorular
Biyolojik Kaynaklı Beşeri Tıbbi Ürünler: J.3
Biyotıp Sözleşmesi: B.33

C

- CiOMS: B.70

Ç

Çıkar çatışması: A.5

Çoklu hedefli klinik deneme: A.20 - i.10

D

Deneyisel plan: A.31

Deneme ilacına devam: B.22 - C.20 - C.21 - O.4

Değerlendirme kriterlerinin özellikleri: A.37

Destek ürünleri: B.36

Doz-Yanıt ilişkili klinik denemeler: H.16

E

Etik kurul misyonu: A.52

Etkinlik (effectiveness): A.26

Etkilenebilir (savunmasız) özneler: A.53

Etkililik (efficacy): A.26

Eşdeğerlik (equivalence): A.9 - H.15

F

Farmakoeconomik araştırmalar: H.6

Farmakovijilans: A.23

Faz 0 klinik denemeleri: H.1

Faz I risk-yarar değerlendirilmesi: B.4 - B.5

G

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp klinik denemeleri: M grubu sorular

Genomik araştırmalar: C.2 ve K grubu sorular Gizlilik: B.18

Gizlilik (confidentiality): C.3

Gönüllüler: B.68

Gönüllü çiftler: A.35

Gönüllüye para ödemesi: B.3 - B.55 - D.24

H

Hayvan çalışmaları: B.2

Hemşireler ve klinik deneme: B.27 - E.2

Hileli (manipülatif) klinik deneme: A.24

i

İç geçerlilik (internal validasyon): A.1

İkili değerlendirme kriteri: A.17

İntent to treat analiz: i.3
İstatistiksel analiz yöntemi: i.15
İstatistiksel anlamlılık: i.6
İstatistiksel güç: i.4
İstatistiksel olasılık: i.12
İzleme: B.25

K

Kalite güvencesi: B.8 - B.23
Kalite kontrolü: B.23
Klinik Araştırma: A.46 - A.61
Klinik çalışma (Study): A.62
Klinik denemenin gerekçelendirilmesi (justification): A.41
Klinik Deneme: A.46 - A.55 - A.61
Klinik deneme (Trial): A.62 - B.37 - B.38 - O.7
Klinik deneme bilimsel yayını: D.13
Klinik denemeyi askıya alma-durdurma: B.50
Klinik denemede hipotez: i.11
Klinik deneme standardı: B.19 - B.69
Klinik deneme süreçleri: B.9 - B.67
Klinik olmayan(non-clinical): A.56
Klinik öncesi(pre-clinical): A.56 - O.5
Kobay gönüllü: A.63
Kod zarfları: A.39
Kontrol grubu: G.1
Koordinatör: B.26
Körlük: A.34 - C.23 - C.24
Küme randomizasyonlu klinik deneme: A.45

M

Mendelian Randomizasyon: A.57
Merkezi randomizasyon: A.32
Merkezi olmayan randomizasyon: A.33
Merkezin kapatılması: B.40
Minimal risk: A.4
Minimal yük: A.4

O Onkoloji klinik denemeleri: H.17 ve N grubu sorular
Oviedo sözleşmesi: B.47

Ö

Ön gereklilikler: G.4

Örneklem büyüklüğü: i.1

Özerklik: A.2

P

Pilot klinik deneme: A.27

Pivotal klinik deneme: A.27

Plarform tipi denemeler: H.17

Plasebo: A.54 - B.24 - B.48 - B.59 - D.28

PROBE (Prospective Randomized Open

Prospektif (ileriye dönük) klinik deneme: A.29

Protokolde sapma/ihlal: F.1 - F.4

R

Rastgeleleştirme(randomizasyon): H.14

Referans ilaç: A.43 - D.4

Retrospektif araştırmalar: B.32 - C.19 - D.22

S

Sağlıklı gönüllüler: B.16

Seçme yanlılığı: A.16

Sıfır hipotezi: i.8

Sigorta poliçesi: B.1 - B.20 - B.56

Son Nokta/ Çıktı: A.11

Sonuç raporu: B.28

Sorumlu Araştırmacı: B.26 - B.27 - E.1 - E.3 - E.5

Sosyal değer: A.50

T

Tabakalandırma (stratification): A.44 - i.5

Tıbbi cihaz klinik denemeleri: L grubu sorular

Tip I hata: i.10

Tip II hata: i.9

TİTCK izni: D.23

Translasyonel araştırma: C.10

U

Ulusal İKU: B.12

Ulusal mevzuat: B.63

Umbrella tipi denemeler: H.17

Ü

Üstün olma (superiority): A.8

Üstüne eklemeli (add-on): A.10

V

Vaka takdimi: C.16

Y

Yanlılık(bias): A.14

Yenilikçi tedavi ürünleri: A.19 - J.3

Yenilikçi tedavi ürünleri: A.19 - J.3

Yeni ilaç geliştirme: B.13

Yapılabilirlik olasılığı: A.40

Yarar: A.15 -

Yararsızlık (futility): A.25

Yararlı olma: A.3 - D.2

Yerine koyma belirteci: A.38 - F.5 - F.6

Yasal Temsilci: B.31

Yaşam kalitesi: A.11

Z

Zarar vermeme: A.3 - D.2