

# DOKU VE HÜCRELERİN KULLANILDIĞI KLİNİK ARAŞTIRMA VE KLİNİK DENEMELER REHBERİ

## **Amaç**

Bu rehber rutin tıbbi uygulama aşamasına gelmemiş olan doku, hücre ve bunlara dayalı ürünlerin uygulamaları hakkındaki bilimsel ve teknolojik gelişmelerin ülkemizde ihtiyacı olan hastaların yararına kullanılabilmesi, araştırma-geliştirme sonucu yeni endüstriyel ürünlerin ortaya çıkabilmesi için gerekli klinik denemelerin ilgili mevzuata uygun olarak yol göstermesi amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanmıştır.

## **Kapsam**

1. Bu rehber, insan doku, hücreleri ve bunlara dayalı ürünlerin kullanıldığı klinik deneme ve klinik araştırma başvurusu yapmayı düşünenlere, başvuru yapanlara ve çalışmalarını yürütmekte olanlara yol göstermek amacıyla sahip olduğu gibi Bakanlık tarafından bu başvuruların değerlendirilmesi ve yürütülmesi aşamalarında da bir kontrol listesi işlevi görmektedir. Bu rehber, hiç bir mevzuatın yerine geçmeyeceği gibi mevzuatın kısmi veya tam yorumu olarak da anlaşılmalıdır. Gerekli doğru bilgiye erişmek ve mevzuata uygun davranmak başvuru sahibinin sorumluluğundadır.
2. Dünyada ve Türkiye’de yaygın rutin uygulamaya geçmemiş insan doku, hücreleri ve bunlara dayalı ürünler (kök ve progenitor hücreler, somatik hücreler, gen ürünleri, kombine ürünler, doku ve hücre mühendisliği ürünleri) kullanılarak yapılacak klinik araştırmalar ve klinik denemeler bu rehber kapsamındadır.
3. Bu rehber insan doku, hücreleri ve bunlara dayalı ürünlerin kullanıldığı klinik araştırma ve klinik denemeler ile ilgili mevzuat hükümlerinin açıklamasını içermektedir. Rehberde yer almayan durumlarda ilgili mevzuat hükümlerinin uygulanması esastır.

## **Genel Esaslar**

İnsan doku, hücreleri ve bunlara dayalı ürünlerin kullanıldığı uygulamalar genel olarak standart tedaviler ve deneysel çalışmalar olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilirler.

Deneysel çalışmalar ise klinik denemeler ve klinik araştırmalar olarak ikiye ayrılırlar. Her iki grup da 26.09.2004 tarihli ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanununun 90. Maddesi kapsamında tanımlanmıştır. Bu rehberde TCK 90. Maddesinde yer alan “bilimsel deney” ifadesinin karşılığı olarak “klinik araştırma”, “tedavi amaçlı deneme” ifadesinin karşılığı olarak ise “klinik deneme” ifadesi kullanılmıştır. Bu çalışmalarla ilgili değerlendirmeler Bakanlığımız bünyesinde kurulan Bilim Kurulları tarafından yapılmaktadır.

## **İnsan doku, hücreleri ve bunlara dayalı ürünlerin kullanıldığı klinik denemeler :**

Rızaya dayalı, bilimsel ve etik yöntemlere uygun, Sağlık Bakanlığı’ndan onay alınarak yapılan tedavi amaçlı deneme uygulamaları olup;

- a) Bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşıldığı hastalarda,
- b) Ya da bu bilinen tedavi yöntemlerinin yüksek riskli olduğu ve uygulanamayacağı durumlarda,
- c) Bilimsel araştırma sonuçlarının henüz kesin nitelik taşımadığı durumlarda, hastalığın tedavisi konusunda elde edilmiş klinik ve klinik dışı araştırmaların somut bazı faydalarından yola çıkılarak,
- d) Bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceği anlaşılan, hastanın yaşam süresinin klinik veya klinik dışı araştırmaların sonuçlarını bekleyemeyecek kadar kısa olması, standart tedavi yöntemlerinin gelişmesini beklenmesi halinde yaşamı tehdit veya ağır fiziksel sorunlara neden olması durumlarında,
- e) Denemenin hasta üzerinde ve hukuka uygun rıza alınarak yapılması,
- f) Uzman hekim tarafından, hastanede yapılan, bilimsel kurallara uygun, bilgilerin kayıt edildiği ve yayına dönüştürülmesi beklenen uygulamalardır.

**İnsan doku, hücreleri ve bunlara dayalı ürünlerin kullanıldığı klinik araştırmalar:**

TCK 90'da belirtilen aşağıdaki şartları yerine getirmek koşuluyla;

- a) Deneyle (klinik araştırma) ilgili olarak yetkili kurul veya makamlardan (Sağlık Bakanlığı) gerekli iznin alınmış olması,
- b) Klinik araştırmanın öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması,
- c) İnsan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılması,
- d) Klinik araştırmanın, insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması,
- e) Klinik araştırma sırasında kişiye insan onuruyla bağdaşmayacak ölçüde acı verici yöntemlerin uygulanmaması,
- f) Klinik araştırmayla varılmak istenen amacın, bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması,
- g) Klinik araştırmanın mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak açıklanan rızanın yazılı olması ve herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması, durumunda müsaade edilen uygulamalardır.



## Gereklilikler

1. Bu rehber Bakanlığın bir taahhütü olarak algılanmamalıdır. Bilimsel Danışma kurulunun görev ve esaslarını belirlemez. Bu rehber değişmez kurallar dizisi değildir ve hastaya sunulan hizmetlerin hukuki standartlarını oluşturmaz. Bakanlık tarafından her başvuru bilimsel ve etik kriterler açısından ve kendi özel koşulları içerisinde değerlendirilir.
2. Klinik denemelerde ve klinik araştırmalarda kullanılacak doku, hücreler ve bunlara dayalı ürünler Bakanlık tarafından ilgili mevzuata göre ruhsatlandırılmış merkezlerden sağlanmalıdır.
3. Bu ürünlerin, vericilerin veya hastaların testleri yurt içinde Bakanlık tarafından ilgili mevzuata göre ruhsatlandırılmış merkezlerce veya yurt dışında Bakanlıktan izin almak koşuluyla yapılmalıdır.
4. Bir ürün sadece Bakanlıkça izin verilen klinik deneme/klinik araştırma hastası/hastaları için özel olarak hazırlanmış olmalıdır.
5. Henüz güvenliği ve tedavi etkililiği bilinmeyen ve tıbben kanıtlanmamış girişimlerde, bilimsel ve tıbbi açıdan azami verimi alabilmek için, yapılmak istenen girişim öncelikle klinik araştırma projesi olarak tasarlanmalıdır. Yapılacak başvuruların bir hasta için değil, uygun şekilde gruplandırılmış hastalar için yapılması beklenmektedir. Ancak klinik deneme başvurusu yapılacak ise; aynı uygulama merkezinden/kurumdan gelecek benzer hedef etkiyi amaçlayan, benzer hastalık gruplarında ve benzer uygulama yöntemlerini içeren klinik deneme başvurularında, Kurul tarafından uygun görülmesi durumunda başvuruyu yapan merkezin belirleyeceği en fazla 3 vaka için uygulama izni verilebilecektir. Bu 3 vakanın sonuçlarının Bakanlığa sözlü (sunum) ve yazılı olarak bildirilmesi sonucunda Bilimsel Kurul tarafından sonuçlar değerlendirilecek ve buna göre sonraki talepler konusunda karar verilecektir. Belirlenen süre içerisinde geribildirimde bulunmayan merkezin/kurumun sonraki başvuruları geri bildirim yapılana kadar kabul edilmeyecektir.
6. Uygulamalar hastanelerde ve hastanın tıbbi tedavisinden sorumlu uzman hekiminin tam tıbbi ve yasal sorumluluğu altında yürütülür. Başvurularda bu hekim klinik araştırmayı/denemeyi yürütecek sorumlu hekimdir. Klinik araştırma/deneme sorumlusu hekim yapılacak ürünün ve ürün için kullanılacak başlangıç doku ve hücrenin seçilmesinden sorumlu olup son ürünün içeriğini, spesifikasyonlarını ve kalite kontrol test sonuçlarını takip etmekle yükümlüdür. Klinik uygulama sorumlu hekimi, uygulanacak ürünün üretim süreçlerinde görev alamaz.
7. Bir üretim metodu ve/veya ürün ile ilgili bir güvenlik çalışması devam ederken Bakanlık tarafından uygun görülmeden aynı ürün veya üretim metodu kullanılarak aynı veya başka bir üretici merkezin dahil olduğu bir başka klinik deneme veya klinik araştırma yapılamaz.
8. Bir hekimin aynı anda 2 klinik denemenin ya da klinik araştırmanın sorumlusu iken yeni bir klinik deneme ya da klinik araştırma başvurusu yapmadan önce çalışmalarından en az birisinin ara ve/veya sonuç raporunun Bakanlık tarafından uygun bulunmuş olması beklenmektedir.



9. Başvuruda advers olay ve etkilerin bildirimi, incelenmesi ve raporlanması, kayıt altına alınması süreçlerini içeren biyovijilans Standart Uygulama Yöntemi (SUY) sunulmalıdır. Klinik deneme/klinik araştırma yürütücüsü tüm advers reaksiyonların ve ölümlerin kaydını tutmalı, ciddi advers reaksiyonları ve ölümleri derhal Bakanlığa bildirmelidir. Tüm advers reaksiyon ve ölümlerin nedenleri araştırılarak sonucu ve yapılan müdahaleler ile alınan önlemler en kısa zamanda Bakanlığa bildirilmelidir.
10. Gerek üretici gerekse uygulayıcı merkez ürün ve hastanın tüm bilgilerini izlenebilirlik açısından kayıt altına almalı, kayıtları 30 yıl süreyle saklamalı, Bakanlık tarafından talep edildiği durumda kolay erişilebilir durumda bulundurmalıdır.
11. Başvuru formu eksiksiz doldurulmalı, talep edilen bilgiler mutlaka sağlanmalıdır.
12. Çalışmaya dayanak oluşturacak bir Kaynak Listesi verilmeli, bu listedeki tüm kaynaklar pdf formatlı dosyalar biçiminde sağlanmalıdır. Başvuruya konu olan dünyadaki klinik çalışmaların listesi verilmeli (elektronik bağlantılarıyla birlikte), bu çalışmalar özetlenmeli ve erişilebiliyorsa sonuç raporları sunulmalıdır. SCI/SCIE kapsamında yer almayan dergilerdeki kaynaklar dikkate alınmayacaktır. Üçüncü faz çalışma başvurusu için bu dergilerde en az 1 adet derleme makalesi kaynaklar arasında yer almalıdır.
13. Klinik deneme/klinik araştırma başvurusuna hazırlanan klinik deneme yürütücüsü/klinik araştırma ekibi tavsiye almak üzere Bakanlıktan randevu alabilir. Bu durumda yapılacak sunumlar en fazla 15 dakika olmalı, soru ve cevaplar 15 dakikayı geçmemelidir.
14. Son raporlarda ve sunumlarda test ve tetkiklerin ham sonuçları ve orijinal raporları da yer almalıdır.
15. Bakanlıkta klinik deneme/klinik araştırma ara raporlarını ve sonuç raporlarını izleyen sunumlar 20 dakikayı, tartışmalar 30 dakikayı geçmemelidir.
16. Başvuru sahibi hekim ve kurumlar başvuruları onaylansa da onaylanmasa da başvuruda yer alan kurum kategorisi, konu, alan, ürün kategorisi, başvuru başlığı gibi başlıkların uygulama yöntemi hariç olmak üzere Bakanlık tarafından yayın ve sunumlarda kullanılabilmesine onay verirler.
17. Bakanlık, başvurusu yapılan klinik deneme ve klinik araştırmaların içerik ve yöntemi hakkında üçüncü şahıslara bilgi vermez, üçüncü şahısların içerik ve yöntem hakkında bilgi talepleri kabul edilmez.
18. Başvuru sahibi hekim ve kurumlar yıllık raporda bildirilen başarı sonucunun Bakanlık tarafından yayın ve sunumlarda isim ve adres verilerek kullanılabilmesine onay verirler.
19. Başvuru sahibi hekim ve kurumlar klinik deneme ve klinik araştırma sırasında ortaya çıkan ciddi advers reaksiyonlar ve ölümlerle ilgili olarak benzer klinik çalışmaları yapan kuruluş ve kişilerin Bakanlık tarafından bilgilendirilmesine onay verirler.
20. Klinik denemeler ve klinik araştırmalar hastalara tedavi veya tedavi seçenekleri olarak sunulamaz. Bilgilendirme ve başvuru formlarında da tedavi veya tedavi seçeneği olarak belirtilemez. Bu çalışmalara katılacak adayların kendilerine, bireyin reşit olmaması veya malul olması durumunda yasal yakınına uygulamanın deneysel uygulama özelliği vurgulanmalı, uygulamanın yaratabileceği tehlikeler ile tıbbi, psikolojik, ailevi ve sosyal



sonuçları hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgilendirme yapıldıktan sonra eğer katılıma karar verdilerse yazılı onamları alınmalıdır. Onamda hastaya klinik uygulamada bulunacak tüm hekimlerin ve uygulama sorumlusu hekimin imzası bulunmalıdır.

21. Klinik denemelerde ve klinik araştırmalarda Bakanlıktan izin almadıkça, çalışma sonuçlanmadan ve sonuçlar Bakanlığa bildirilmeden, şahıs ve kurumlar tarafından ürünlerin isimleri ve sonuçlarıyla ilişkili reklam veya halkla ilişkiler çalışmalarını yapılamaz; bilimsel verilere dayanmayan, insanları yanıltıcı, paniğe sevk edici davranış ve açıklamalarda bulunulamaz. Bunlarla ilgili televizyon, gazete ve sosyal medya gibi iletişim araçları aracılığıyla umut verici açıklamalarda bulunulamaz.

22. Kök hücre klinik deneme/ araştırma başvurusu yapan herkes bu rehberde yer alan bütün şartları kabul etmiş sayılır.

23. Başvurunun rehberlerdeki ayrıntılara dikkat edilerek eksiksiz doldurulmaması halinde usulen geri çevrilecektir.

24. Hastane bilim kurulundan /ilgili uzmanlar kurulu/ uzmanlık derneğinden endikasyon ile ilgili görüş alınması tavsiye edilir.

25. Hastanın onam formunun hastaya yapılacak uygulamaya özel, açık, ayrıntılı bilgi içermesi (Bkz. TİTCK Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda Olması Gereken Asgari Bilgiler, Tarih: 06.03.2017 Versiyon:2)

26. Formdaki dil ve üslup bilimsel olmalı, sübjektif ve spekülatif olmamalı, kanıta dayalı önermeler ve çıkarımlar bulunmalıdır. Uygulamaya spesifik gerekçeler sıralanmalı ve referanslara dayandırılmalıdır. Gerekçe olarak referans listesi verilmesi uygun değildir, literatürün ve klinik çalışma sonuçlarının poz ve neg yanlarını değerlendiren başvuru yapılan vakalar açısından tartişılması gerekmektedir.

27. Literatürün sadece listesi verilmemeli, mevcut talep açısından pozitif ve negatif yönleriyle irdelenmelidir.

28. Referans literatür varsa, mevcut endikasyon ve mevcut ürün türü için olmalıdır.

**İnsan doku, hücreleri ve bunlara dayalı ürünler ile yapılan klinik araştırma başvurularında yukarıda belirtilen gerekliliklere ek olarak aşağdaki hususlar göz önünde bulundurulmalıdır:**

29. Yapılacak tüm yayınlarda Sağlık Bakanlığından alınan onay tarih ve sayısı belirtilmelidir. Klinik araştırmaların uluslararası kayıtlarının yapılması beklenmektedir.

30. Klinik araştırmaların temel amacı yeni bir tıbbi ürün veya hizmet geliştirerek ihtiyacı olan hastaların rutin kullanımına sunmaktır. Bu nedenle kişilerin ve kurumların, çalışma sonucunda ortaya çıkabilecek olan yayın, patent, hak paylaşımı veya endüstriyel uygulama ile ilgili "Fikri Mülkiyet ve Gizlilik Sözleşmeleri" ni başvuru öncesinde yapmış olmaları önerilir.

31. Sonuç raporu üzerinden 12 ay geçtiği halde çalışma sonuçlarını yayına göndermeyen veya neden yayına göndermediği Bakanlıkça geçerli bulunmayan veya endüstriyel üretim sürecine geçmeyen klinik araştırma yürütücülerinin başka klinik araştırma ve klinik deneme başvuruları kabul edilmeyebilir.

32. Klinik araştırmalarla ilgili olarak hasta ve yakınlarından herhangi bir ücret veya herhangi bir maliyetin karşılığı alınmaz. Bu çalışmalara katılan kişiler ödüllendirilemez.

### **Klinik Araştırmaya Esas Dosyada Bulunması Gerekli Belgeler**

Klinik araştırmaya esas başvuru dosyasında bulunması gerekli asgari bilgiler aşağıdadır:

- a. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne hitaben yazılmış, talebin amacını ve klinik araştırmanın kısaca tanımını içeren izin başvurusu dilekçesi.
- b. İnsan Doku, Hücreleri Ve Bunlara Dayalı Ürünler İle İlgili Klinik Araştırmaları Başvuru Formu.
- c. Yapılacak uygulamanın detayını içeren tedavi protokolü (çalışmaya katılacak merkezler ve araştırmacılar, kabul, dışlama ve sonlandırma kriterleri, hasta sayısı, çalışma grupları, hücre türü, hücre dozu, hücre nakil yolu, uygulama sayısı ve aralıkları).
- d. Klinik denemenin konusu ve yöntemiyle ilgili kaynak listesi ve aynı konuda yapılmış klinik çalışmaların listesi ve özetleri.
- e. Yerel klinik araştırmalar etik kurulu karar veya başvuru belgesi.
- f. Hasta ve velisine/vasisine yapılan bilgilendirilmiş onam belgesi örneği.
- g. Klinik araştırmayı yürütecek olan ekip üyelerinin özgeçmişleri.
- h. Uygulanacak insan doku, hücreleri ve bunlara dayalı ürünlerin hazırlanacağı üretim tesisi ile yapılan ön sözleşme.
- i. Üretici ve klinik uygulayıcı merkezin biyovijilans Standart Uygulama Yöntemi (SUY)
- j. Klinik araştırmanın finansal kaynağını gösterir belge veya beyan.
- k. Klinik araştırmanın tarafları ve ekibin karşılıklı görev ve sorumluluklarını düzenleyen imzalı, iş protokolü.

**İnsan doku, hücreleri ve bunlara dayalı ürünler ile yapılan klinik deneme başvurularında ilk 21 maddeye ek olarak aşağıdaki hususlar göz önünde bulundurulmalıdır:**

33. Başvuru tek bir hasta için "klinik deneme" kapsamındaysa hastanın klinik durumu (tanısı, hastalığının düzeyi) ile verilecek hücrelerin özelliği (tür, sayı vb.) ve veriliş şekli en az Faz 2 özelliği olan ve daha önce yayınlanmış bir çalışmada yer almış olmalıdır. Bu çalışma(lar)ın yayınları dosyaya eklenmelidir.



## **Klinik Denemeye Esas Başvuru Dosyasında Bulunması Gerekli Belgeler**

Klinik Denemeye esas başvuru dosyasında bulunması gerekli asgari bilgiler aşağıdadır:

- a. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne hitaben yazılmış talebin ne olduğunu ve klinik denemenin kısaca tanımını içeren izin başvurusu dilekçesi.
- b. İnsan doku, hücreleri ve bunlara dayalı ürünleri ile ilgili Klinik Denemeleri Başvuru Formu.
- c. Yapılacak uygulamanın detayını içeren tedavi protokolü (çalışmaya katılacak merkezler ve araştırmacılar, kabul, dışlama ve sonlandırma kriterleri, hasta sayısı, çalışma grupları, hücre türü, hücre dozu, hücre nakil yolu, uygulama sayısı ve aralıkları).
- d. Klinik denemenin konusu ve yöntemiyle ilgili kaynak listesi ve aynı konuda yapılmış klinik çalışmaların listesi ve özetleri.
- e. Hastanın daha önce uygulanan tüm tedavilerini (daha önce uygulanan standart tedavilerin farmakolojik isim ve dozlarla belirtilmesi) ve mevcut tıbbi tedavi seçeneklerinin tüketildiğine dair bilgiyi içeren detaylı epikriz.
- f. Hasta veya velisine/vasisine yapılan bilgilendirmiş onam belgesi.
- g. Klinik denemeyi yürütecek olan sorumlunun özgeçmişi.
- h. Uygulanacak hücrelerin üretimiyle ilgili merkezin beyanı.
- i. Uygulanacak hücresel ürünün daha önce yapılmış faz 1 ve 2 çalışmalarda kullanılan ürün ile spesifikasyonlarının benzer olduğunu gösterir belge.
- j. Klinik deneme tarafları ve ekibinin karşılıklı görev ve sorumluluklarını düzenleyen imzalı, iş protokolü.

## **Klinik Araştırma ve Klinik Denemelerin Sonlandırılması**

Bakanlık her türlü klinik araştırma ve deneme için gözlemci atayabilir.

Klinik araştırma ve denemelerin sonlandırılması şu hallerde olur;

- a. Bakanlık, yapılan benzer klinik araştırma ve denemelerin sonuçlarına veya tıbbi gelişmelere istinaden klinik araştırmayı/denemeyi durdurabilir ya da yöntem değişikliği talep edebilir.
- b. Klinik araştırmayı veya klinik denemeyi yürüten hekim, bir gerekçe sunması ve ilgili Bilimsel Danışma Komisyonunda gerekçenin uygun bulunması halinde klinik araştırmayı veya klinik denemeyi sonlandırabilir.
- c. Klinik araştırma ve denemelerde hastanın her aşamada vazgeçme hakkı mevcuttur.

## **Bildirim**

Klinik deneme ve klinik araştırmanın yürütücüsü olan hekim ilgili bilimsel danışma kurulunca belirlenen aralıklarla çalışmaya ilişkin ara raporu, çalışmanın bitiş tarihini, çalışmanın sonuç raporunu ve eğer çalışma sonucuyla ilgili yayın, patent, endüstriyel ürün ortaya çıkmışsa ilgili belgeyi Bakanlığa bildirmek ve göndermekle yükümlüdür.

## **İdari Yaptırımlar ve Cezai Müeyyideler**

Rehbere aykırı davranışta bulunan kişi ve kurumlar hakkında ilgili mevzuat hükümlerine göre idari cezalar uygulanır, gerekli görüldüğü durumlarda suç duyurusunda bulunulur.

## **Diğer Bilgiler**

### **İlgili mevzuat:**

26.09.2004 tarihli ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu

2238 numaralı 03.06.1979 tarih ve 16655 sayılı Organ Ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması Ve Nakli Hakkında Kanun

27.10.2010 tarih ve 27742 sayılı İnsan Doku Ve Hücreleri İle Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite Ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik

04.04.2014 tarih ve 28962 sayılı İnsan Doku Ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması Ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama Ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ

01.05.2006 tarih ve 8647 sayılı 2006/51 Genelge