

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

22 AĞU 2005

Sayı: B.10.0.İEG.0.11.00.11
Konu:Klinik Araştırmalar

042909

GENELGE

128 / 2005

Bilindiği üzere, 29 Ocak 1993 tarih 21480 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe girmiş bulunan “İlaç Araştırmaları Hakkındaki Yönetmelik” kapsamında yer almayan ancak çeşitli ülkelerde uygulamada olan ticari olarak mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş ve çok az sayıda tedavi seçeneği kalmış yaşamı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalara ulaşma şansı olmayan ancak hekimin uygun gördüğü hastalara ilacın temin edilmesi amacı ile hazırlanan programlara **İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı (Compassionate Use)** adı verilmektedir.

Ülkemizde konuyu düzenleyen bir mevzuatın bulunmaması nedeniyle, hastalar bu tip ilaçlara erişememekte, kimi zaman da firma bağışı olarak elde edilebilecek bu tip ilaçların reçete onayı yolu ile geri ödeme kurumlarına ödettilmektedir.

Bu çerçevede Bakanlığımıza bağlı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü’ne yapılmış ve ileride yapılacak başvuruları değerlendirmek ve uluslararası normlara göre programın gerçekleştirilmesini sağlamak amacı ile ekte sunulan kılavuz hazırlanmıştır. Buna göre; “İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı” konusunda Genel Müdürlüğümüze yapılacak başvurular Merkezi Etik Kurul’da değerlendirildikten sonra verilecek izin doğrultusunda yürütülebilecek ve başvurular ekteki belgeler doğrultusunda yapılacaktır.

Ülkemiz koşulları dikkate alınarak hazırlanan söz konusu programın ekteki kılavuz doğrultusunda uygulanması ve konunun duyurulmasının gereğini rica ederim.

Ek: 1 Kılavuz

Prof Dr. Necdet ÜNÜVAR ✓,
Bakan a.
Müsteşar

**İNSANİ AMAÇLI
İLACA ERKEN ERİŞİM PROGRAMI
KILAVUZU**

“COMPASSIONATE USE”

Tanım

Bu program ülkemizde, Bakanlıkça ruhsatlandırılmış ve ulaşılabilir mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş ciddi veya acil olarak yaşamı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalara ulaşma şansı olmayan hastalara, ülkemizde ruhsatlı olmayan, diğer ülkelerde ruhsatlı olan veya olmayan ilaç(lar)ın, ilacı geliştiren firma tarafından insani gerekçelerle ücretsiz temin edilmesini sağlayan bir düzenlemedir.

Bu program klinik ilaç araştırması değildir. Bu programlarda ilacın etkililiği ile ilgili bilgi toplanılması amaçlanmaz ve bu tür bilgiler toplansa dahi, bu bilgiler Sağlık Bakanlığı tarafından ilacın ruhsatlandırılmasıyla ilgili prosedürlerde kullanılmaz.

Programın Uygulanacağı Hastalar

“Tanım” kısmında da belirtildiği üzere, bu program ülkemizde mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş, ciddi veya acil olarak yaşamı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalara ulaşma şansı olmayan, hastalığı hekim tarafından teşhis edilerek program dahilinde tedaviye alınması sorumluluğu yazılı olarak üstlenilmiş ve Bakanlığa bildirilmiş olan hastalara uygulanır.

Programa Alınacak Araştırma İlacına Ait Klinik Araştırma Fazı

Dünyada en az Faz II çalışmaları tamamlanmış ve Faz III çalışmaları başlamış olan ilaçlar bu programa alınmaktadır. Bir ilacın bu programa alınabilmesi için ülkemiz dahilinde Faz çalışmaları yapılması şartı aranmaz.

Programa Başvurmak İçin Gerekli Koşullar

1. Programın uygulanacağı hasta vasıflarına uygun kişiler adına firma ya da hekim başvuruda bulunabilir.
2. Başvuru sahibi firma ya da hekim, ilaçla ilgili en az Faz II çalışmaların tamamlanmış ve Faz III çalışmaların başlamış olduğuna ilişkin bilgi vermelidir.
3. İlaç Türkiye’de ruhsatlı olmamalıdır.

Programın Yürütülme Şekli

Bu program “tek bir hasta” veya “hasta grubu” için uygulanabilir.

Bu program eğitim hastanelerinin yanısıra, uygulama yapılacak yerin yeterliliği onaylanmış devlet hastaneleri ile A1 sınıfı özel hastanelerde de uygulanabilir. Ancak polikliniklerde, özel muayenehanelerde ve dispanserlerde uygulanması mümkün değildir.

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nden İzin Alma Yöntemi

Söz konusu molekülün “İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı”na girmesini öngören firmalar, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (İEGM) Klinik Araştırmalar Şubesine, bu molekülün söz konusu programa alınması için başvururlar. Yerel Etik Kurul başvurusu eş zamanlı olarak yürütülebilir.

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’ne yapılacak başvuruya ilacı geliştiren firma ya da uygulamayı planlayan hekim tarafından hazırlanmış ve ilaçla ilgili gerekli bilgileri (ilacın formülü, etki mekanizması, şimdiye kadar ilaçla yapılan prelinik ve klinik çalışmalar, söz konusu hastalıkta önerilen dozu, güvenliliği, ilaç etkileşimleri, yurtdışında “compassionate use” programı çerçevesinde kullanılıyorsa buna ilişkin bilgi vb.) içeren dosya ile “bilgilendirilmiş gönüllü olur formu” örneği eklenmelidir.

Bu başvuru, Bakanlıkça uygun görüldüğü takdirde, firma yurda getirmeyi düşündüğü ilaç miktarını belgelemek suretiyle “ithal izni” için başvurur.

Programın Yürütüleceği Kurumdan İzin Yöntemi

Program başvurusu tek bir hasta ya da bir hasta grubu için yapılabilir.

“Tek bir hasta” için uygulamalarda:

(Örnek: Diğer antifungallere yanıt vermeyen ciddi bir mantar enfeksiyonunda “İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı”na girmiş yeni bir antifungalın kullanımı)

1. Söz konusu firma ya da hekim;
 - i. bahse konu ilacı,
 - ii. uygulamayı yapacak hekim tarafından hazırlanmış ve söz konusu hastada ilacın kullanılmasının gerekçesiyle ilgili bir formu ,
 - iii. hastada kullanılacak ilaç miktarınıbelirtilen bilgi ve belgeleri içeren dosya ile İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’ne başvurur.
2. Hasta tarafından “bilgilendirilmiş gönüllü olur formu” doldurulmalıdır.
3. Tedavi sırasında ortaya çıkan advers etkiler, advers etki bildirim formu doldurularak Klinik Araştırmalar Şubesine, yürürlükteki ilgili mevzuatta tanımlanan sürelerle uymak kaydı ile bildirilmelidir.
4. Yerel Etik Kurul kararı gönderilmelidir.
5. İlacın kullanımı sırasında yapılacak rutin tetkikler haricindeki hiçbir tetkik ücreti hastaya ya da geri ödeme kurumuna ödettilmemelidir.
6. Hekimin sorumlulukları ve uyacağı kuralları gösteren matbu bir yazı hekim tarafından imzalanmalıdır.
7. İlacın kullanımı bittikten sonra tüm bu belgeler bir dosya halinde İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’ne teslim edilmelidir.

“ Hasta grubu” için uygulamalarda:

(Örnek: Mezotelyomalı hastalarda etkili yeni bir kanser ilacının kullanılması)

1. Söz konusu firma ya da hekim bahse konu ilacı için, İEGM'den “İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” izni almış olmalıdır.
2. İlacı geliştiren firma tarafından hazırlanmış “dosya” ile yapılmış Yerel Etik Kurul onayı içeren dosyada;
 - a) İlaçla ilgili gerekli bilgiler (ilacın söz konusu hastalık grubunda kullanılış gerekçesi, ilacın formülü, etki mekanizması, şimdiye kadar ilaçla yapılan prelinik ve klinik çalışmalar, söz konusu hastalıkta önerilen dozu, güvenliliği, ilaç etkileşimleri, yurtdışında “compassionate use” programı çerçevesinde kullanılıyorsa buna ilişkin bilgi vb.),
 - b) Programla ilgili gerekli bilgiler (programın hangi merkez veya merkezlerde yapılacağı, merkez veya merkezlerdeki olası hasta sayısı, olgu rapor formları vb.)
 - c) İEGM, Klinik Araştırmalar Şubesi tarafından hazırlanan ve hekimin sorumlulukları ve uyacağı kuralları gösteren sorumlu araştırmacı tarafından imzalanmış matbu bir yazı bulunmalıdır.

Her üç ayda bir, tedaviye alınan hastaların özellikleri, tedaviden yarar görüp görmedikleri, ortaya çıkan advers etkiler sıralama listesi halinde Klinik Araştırmalar Şubesine bildirilmelidir.

“Hasta grubu” için yapılan başvurularda; uygulamaya alınması düşünülen hastaya yetecek kadar (her ithalat için maksimum iki aylık doz) ilaç ithal edilebileceği gibi, gerek görüldüğünde uygulama protokolü dahilinde tedaviye alınacak her hasta için ayrı ayrı ilaç ithalatı yapılabilir. Yalnız tedavi edilmesi düşünülen tüm hastalar için ilaç getirilmese de, belli sayıda hasta için başvuru anında hemen kullanılmak üzere ilacın getirilmiş olması gerekmektedir. Her iki durumda da uygulamada kullanılmayan ilaçların ne yapılacağı konusunda İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğüne bir tutanak ile bilgi verilmelidir. Kullanılmayan ilaçların imhası ile ilgili olarak, “ İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” hükümlerine uyulur.

Uygulama Sırasında İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne Verilecek Bilgiler

Uygulama sırasında ilacın kullanıldığı hastalarda ortaya çıkan ölümler (program ilacı ile ilgisi olsun veya olmasın) ve diğer ciddi advers olaylar en kısa sürede Klinik Araştırmalar Şubesine bildirilmelidir.

Uygulama Sonunda Sunulacak Sonuç Raporu

Uygulama sonunda “Sonuç Raporu” Klinik Araştırmalar Şubesine bildirilmelidir. Sonuç Raporu içeriğinde en az:

- i) Programa alınan tüm vakaların
 - adı soyadı
 - yaşı
 - cinsiyeti
 - ağırlığı
 - tanısı

- evresi
 - daha önce kullanılmış tedavi yöntemleri
 - kullanılan toplam ilaç sayısı
 - ilaca başlanma evresi
 - ilaçtan yarar görüp görmediği [mümkün olduğunda yarar, anlaşılabilir klinik ve laboratuvar parametreler ile ifade edilmelidir (örn. patolojik laboratuvar bulgusu düzeyinde azalma, lezyonların küçülmesi, hasta yaşam kalitesinde göreceli gelişme vb)]
- ii) Sıralama listesi içeriği özet cetveli
 - iii) Programın yürütülmesinde fayda sağlanıp sağlanmadığı ile ilgili genel kanaat
 - iv) Sonuç, gözlem ,öneriler.

Programın Sonlandırılması

1. Hastanın yarar gördüğü hekimi tarafından belirtilen program, firma tarafından tek taraflı olarak sonlandırılmaz.
2. İlacın güvenliliği ile ilgili risk/yarar profili hakkında olumsuz kanaat oluşması durumunda uygulama firma, hekim ve/veya İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nce sonlandırılır.
3. İlk başvuruda belirtilen süreden en az 15 gün önce, firma ya da hekim programı uzatmak için başvuruda bulunmazsa, program sonlandırılır. Bu durumda, Bakanlıkça programdan yarar gördüğü saptanan hastaların ilacını firma temin etmeye devam eder.
4. İlacın ruhsat alması durumunda, ilacın firma tarafından temin edilerek sürdürülmesi koşulu ile program sonlandırılır.

**İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı ile İlgili
Yerel Etik Kurul Kararı**

1. Kurumun adı:
2. Kurumun adresi:
3. Telefon, fax, e-mail:
4. Tarih:
5. Programa ait protokolün gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelendiği belirtilerek uygun bulunduğu; ya da bulunmamış ise gerekçelerinin belirtildiği karar:*
6. Yerel Etik Kurul üyelerinin adı soyadı, ünvanı, imzası:
7. Yerel Etik Kurul başkanının adı soyadı, ünvanı imzası:
8. Programın tam adı:
9. Programın, varsa kodu/protokol numarası:
10. Sorumlu araştırmacının adı, soyadı, ünvanı:
11. Çalışma çok merkezli ise koordinatörün adı, soyadı, ünvanı ve kurumu:
12. Çalışmaya katılan merkez sayısı:
13. Programa katılan araştırmacılarından biri aynı zamanda yerel etik kurul üyesi ise, o çalışmanın incelendiği toplantıya katılmadığı, karara iştirak etmediğine ilişkin bilgi:
14. İmzası bulunmayan üyelerin imzasının neden bulunmadığına dair açıklama:
15. Kurum sorumlusu (Dekan/Dekan yardımcısı veya Başhekim) nun adı soyadı, ünvanı, imzası:

* Karar aslı ya da aslının aynı olduğunu gösterir onaylı fotokopi olmalıdır.
Karar için gerekli imza sayısı, Yerel Etik Kurul çalışma yönergesine uygun olmalıdır.

Çok merkezli programda, tüm merkezler tarafından yapılan bildirimler toplanarak, sadece koordinatör merkezin Yerel Etik Kurul kararı ile, tüm verileri içerecek şekilde Bakanlığımıza gönderilmesi gerekmektedir.

II. Program ile ilgili 6 aylık bildirim

a) Tüm merkezlerde gözlemlenen yan etkiler ve bunları gösteren hasta sayısı

Yan etki	Yan etki gösteren hasta sayısı
.....
.....
.....
.....
.....

Bildirim süresi içinde incelenen toplam hasta sayısı:

b) İlacın terapötik veya incelenen diğer tür etkinliğinin bildirim süresi içindeki gözlemlere göre değerlendirilmesi

- Etkisiz
- Bütün olgularda etkili
- Kısmen etkili

Etki derecesi: Zayıf
 Orta
 İyi

Değerlendirilen terapötik veya incelenen diğer tür etkinlik hakkında kısa açıklama:

.....
.....
.....
.....

III. Açıklanmasında yarar gördüğünüz diğer bilgiler (varsa) :

.....
.....
.....
.....

Program Yürütücüsü
(çok merkezli programda koordinatör)
Adı ve İmzası

Yerel Etik Kurul Başkanı
Adı ve İmzası

Bildirim Tarihi:
.../.../20..

**Gönderileceđi Adres: Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü
Klinik İlaç Araştırmaları Şubesi
Çankırı Cad. No:57 Dışkapı- ANKARA**