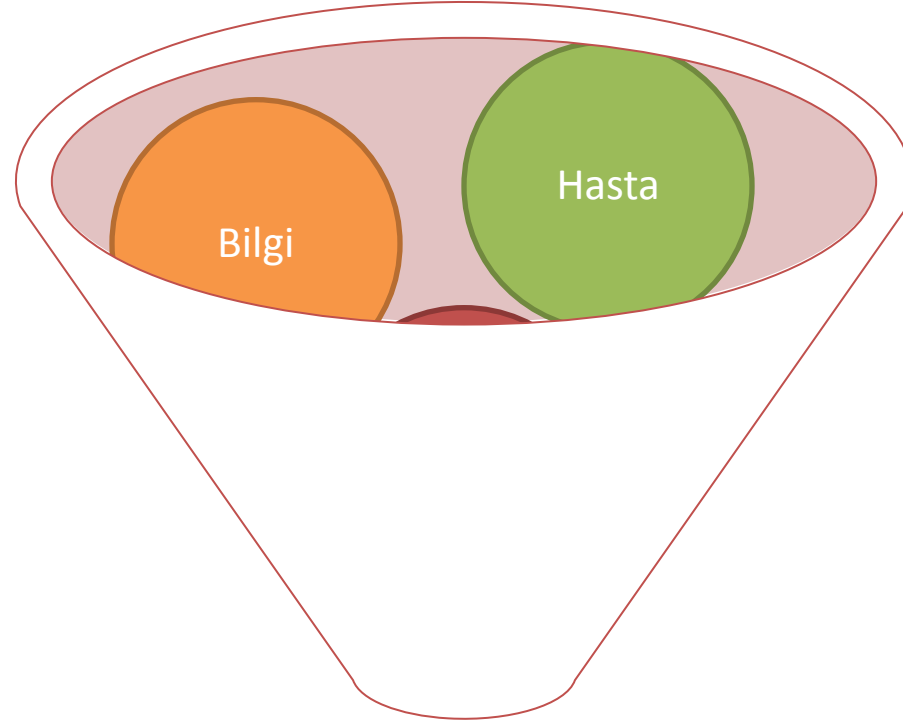


Tıbbi Cihazlarla Klinik Araştırma

Prof. Dr. Hakan S. Orer
Koç Üniversitesi Tıp Fakóltesi
17.03.2016
TUCRIN, İzmir

Karar verme süreci

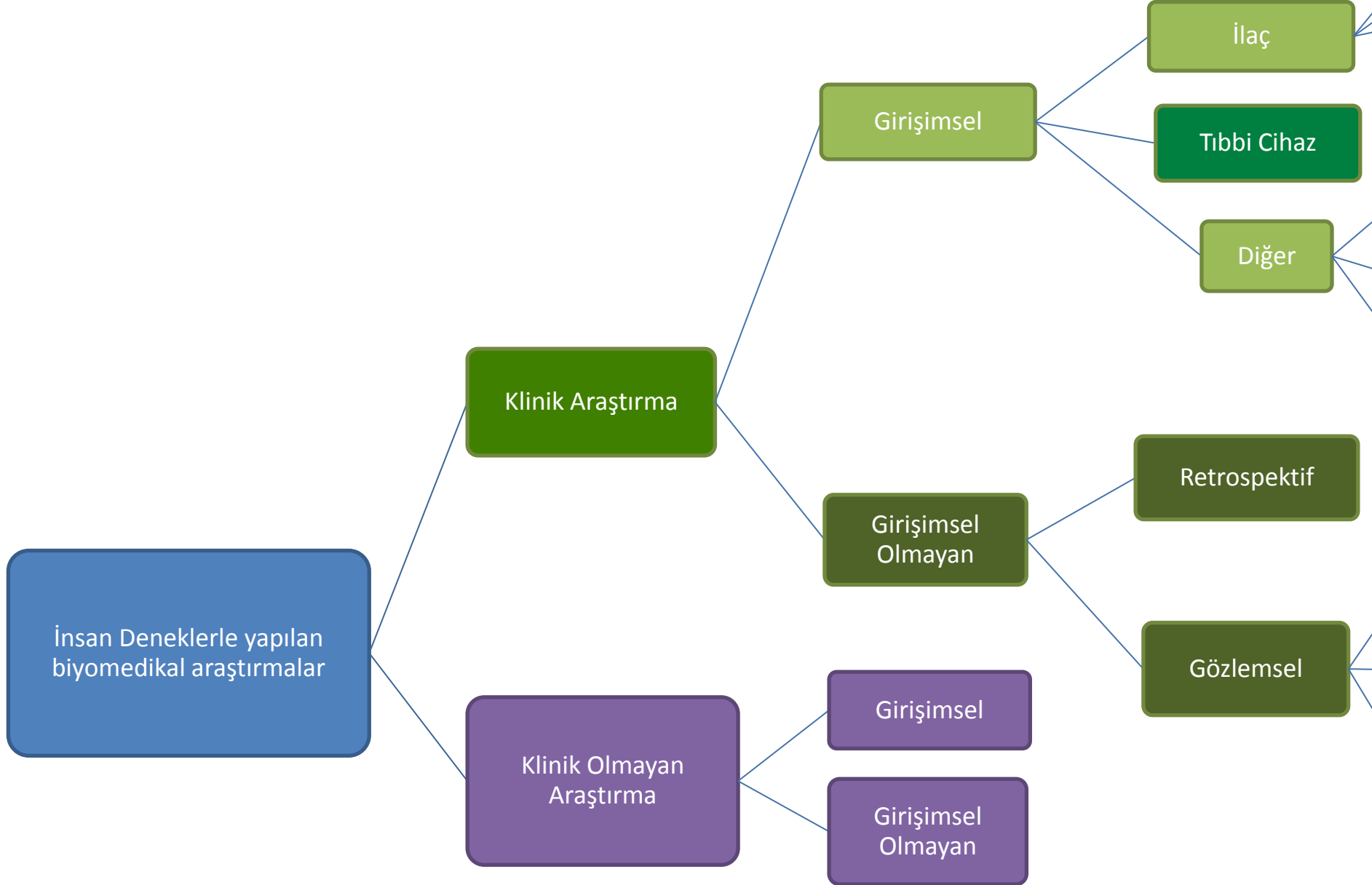


Tıbbi karar

Araştırmadan rutin uygulamaya...



İnsan üzerinde araştırma



Tıbbi Cihaz Mevzuatı

- Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (06/09/2014)
- Tıbbi Cihaz Yönetmeliği (93/42/EEC) (07/06/2011)
- Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği (90/385/EEC)
- Vücut Dışında Kullanılan (In Vitro) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliği (98/79/EC)

Tıbbi cihaz

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

- 1) Hastalığın tanısı, önlenmesi, izlenmesi, tedavisi veya hafifletilmesi ya da
- 2) Yaralanma veya sakatlığın tanısı, izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya mağduriyetin giderilmesi ya da
- 3) Anatomik veya fizyolojik bir işlevin araştırılması, değiştirilmesi veya yerine başka bir şey konulması veyahut
- 4) Doğum kontrolü

amacıyla kullanılmak üzere imal edilmiş, tek başına veya birlikte kullanılabilen, imalatçısı tarafından özellikle tanı ve/veya tedavi amaçlı kullanılmak üzere imal edilmiş ve tıbbi cihazın amaçlanan işlevini yerine getirebilmesi için gerekli olan yazılımlar da dahil, her türlü araç, alet, teçhizat, yazılım, aksesuar veya diğer malzemeleri,


Neleri kapsamaz?

- İn vitro tıbbi tanı cihazları,
- Ayrı yönetmeliğe tabi ürünler:
 - Vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihazlar (9/1/2007 tarih ve 26398 sayılı Resmî Gazete),
 - İlaçlar (19/1/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazete),
 - Kozmetik ürünler (24/3/2005 tarih ve 5324 sayılı Kozmetik Kanunu kapsamına giren ürünler),
 - İnsan kanı türevleri hariç olmak üzere; insan kanı, kan ürünleri, insan kaynaklı plazma veya kan hücreleri ile insan hücresi, dokusu, nakil organları veya bunlardan imal edilen ürünler,
 - Cansız hayvan dokuları ve cansız hayvan dokularından imal edilen ürünleri içeren tıbbi cihazlar hariç, hayvan kökenli doku ve hücreler.

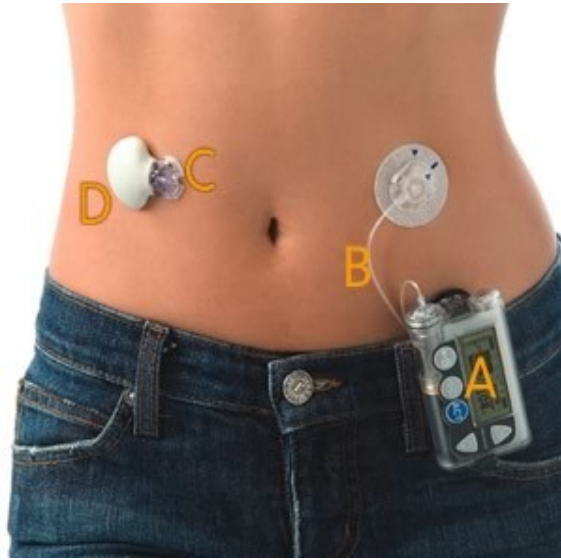
Temel ilkeler

- Bir ürünün hangi yönetmelik kapsamında olduğuna karar verirken ürünün asli fonksiyonuna bakılır.
- Birden çok yönetmeliğin kapsamına giren durumlarda, ilgili tüm yönetmeliklerde yer alan temel sağlık ve güvenlik gerekleri yerine getirilir.
- Uygunluk değerlendirmesine tabi tutulan cihazlar bakımından, 24/10/2007 tarihli ve 26680 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Elektromanyetik Uyumluluk Yönetmeliği hükümleri aranmaz.
- Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinde yer alan hükümler, radyasyon güvenliği ve tıbbi ışınlamalara ilişkin düzenlemelerin uygulanmasını etkilemez.

Tıbbi Cihaz...

- Yara bantları
 - Kan şekeri ölçüm cihazları
 - Kalp pilleri
 - EKG cihazları
 - Mesane stimülatörleri
 - Cerrahi aletler
 - Röntgen makinaları
 - Gözlükler
 - Kan torbaları
 - Diş implantları
 - Hemostatik yara kapama malzemeleri (koagülasyon kaskadına etki yapmayan)
- 

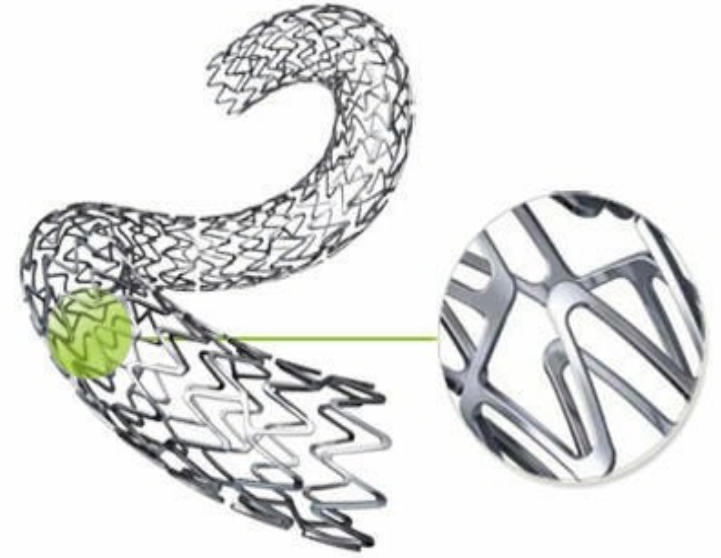
İlaç mı, Cihaz mı?



CİHAZ



İLAÇ



CİHAZ

İlaç mı? Cihaz mı?

- Organ transplantasyonunda, taşıma sırasında kullanılan solüsyonlar ve kaplar **cihaz** mı? ilaç mı? Sayılmalı
- IVF solüsyonları ilaç mı? **Cihaz** mı?
- Antiseptik olarak kullanılan tek kullanımlık alkollü spançlar?
- Enjeksiyonluk su ampulleri
- Spermisid krem/jel
- Spermisid kaplı prezervatif
- Nebülizör

İlaç mı? Cihaz mı?

- Organ transplantasyonunda, taşıma sırasında kullanılan solüsyonlar **cihaz** mı? ilaç mı?

CİHAZ

- IVF solüsyonları?

CİHAZ

- Antiseptik olarak kullanılan tek kullanımlık alkollü spançlar?

CİHAZ

Yazılım cihaz olabilir mi?

- ✓ MRI görüntü çözünürlüğünü artırıcı yazılım
- ✓ Organ hacmini ölçen yazılım
- ✗ Hasta dosyası yazılımı

Cihaz mı? Değil mi?

- ✗ Renkli lensler
- ✗ Diş Fırçaları
- ✗ Bebek bezleri

Tıbbi bir kullanım amacı yoksa, tuvalet malzemesi ve hijyenik malzemeler tıbbi cihaz sayılmaz

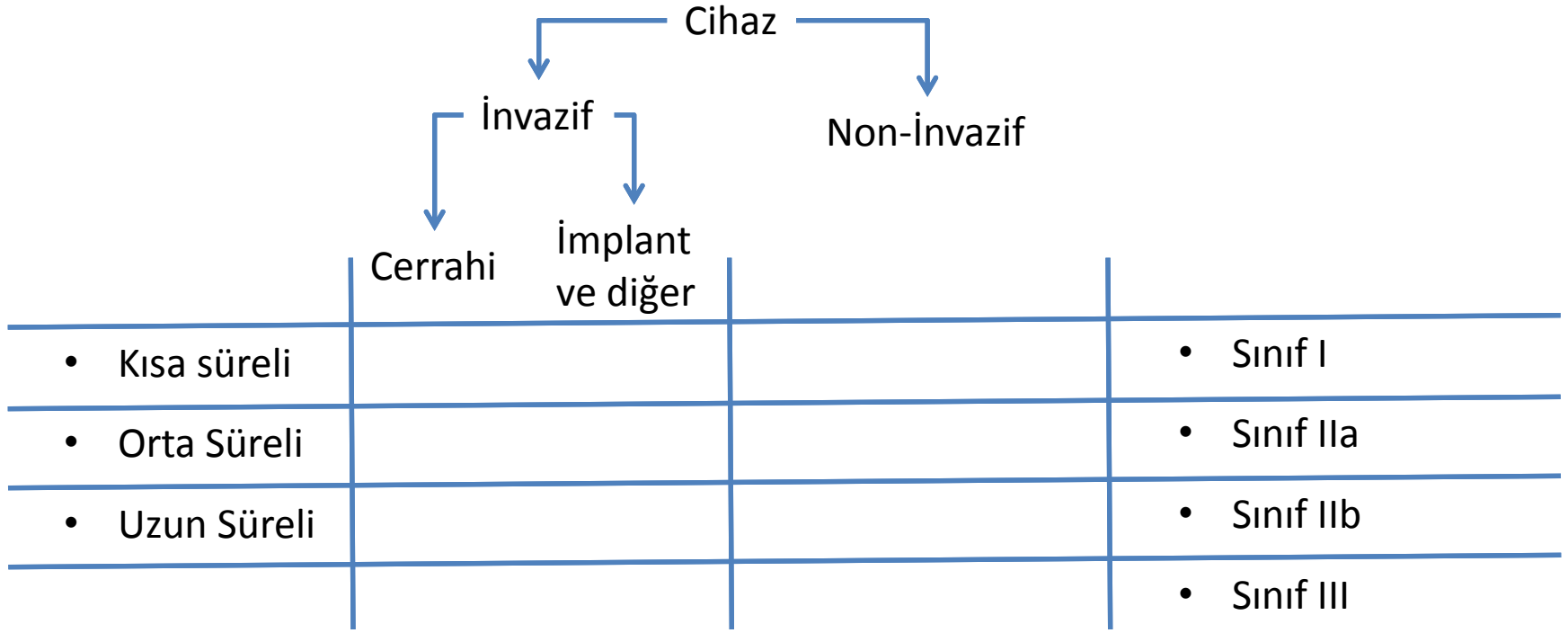
Sınıflama

- Süre esasına göre
 - Geçici süreli: <60 dk. Devamlı kullanım.
 - Kısa süreli: <30 gün. Sürekli kullanım.
 - Uzun süreli: 30+ gün. Sürekli kullanım.

Sınıflama

- **İnvazif** cihazlar *Non-İnvazif...*
 - Cerrahi invazif cihaz
 - İmplant cihaz
- Tekrar kullanılabilir cerrahi aletler
- **Aktif** tıbbi cihazlar *Aktif olmayan...*
 - Aktif tedavi edici cihazlar
 - Teşhis amaçlı aktif cihazlar

Sınıflama



- **Sınıf I:** İdrar torbası ve bağlı plastik boru
- **Sınıf IIa:** Göğüs tüpü
- **Sınıf IIb:** Derin yanıklarda kullanılan yara örtüsü
- **Sınıf III:** Sistemik dolaşıma takılan stentler

Kalpte veya merkezî dolaşım sistemindeki bir bozukluğu vücudun bu bölümlerine doğrudan temas ederek kontrol eden, teşhis eden, izleyen veya düzelten cerrahi invaziv cihazlar

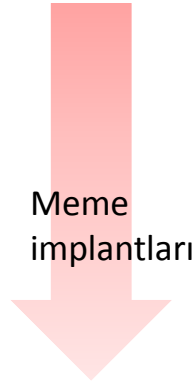
Özellikle merkezi sinir sistemine doğrudan temas ederek kullanılan cerrahi invaziv cihazlar

Omuz, diz ve kalça eklem protezleri

Sadece sağlam deri ile teması amaçlanan tıbbi cihazlar hariç, hayvan dokuları veya ölü doku parçaları kullanılarak imal edilen bütün tıbbi cihazlar

Implant veya uzun süreli invaziv cihaz olması halinde, doğum kontrolü veya cinsel temasta geçen hastalıkların bulaşmasını engellemek amacıyla kullanılan bütün tıbbi cihazlar

Tıbbi cihazın insan üzerindeki etkisini destekleyen bir ilaç ihtiva eden bütün tıbbi cihazlar



Meme implantları

Merkezi sinir sistemine doğrudan temas ederek kullanılan cerrahi invaziv cihazlar

Kalpteki veya merkezî dolaşım sistemindeki bir bozukluğu vücudun bu kısımlarına doğrudan temas ederek kontrol eden, teşhis eden, izleyen veya düzelten tıbbi cihazlar

İnsan kanı türevi ihtiva eden tüm tıbbi cihazlar

Diş içine yerleştirilenler hariç, vücutta kimyasal değişime uğrayan veya ilaç vermede kullanılan tıbbi cihazlar

Biyolojik etkiye sahip veya tamamı ya da büyük bir çoğunluğu absorbe edilen cerrahi invaziv cihazlar

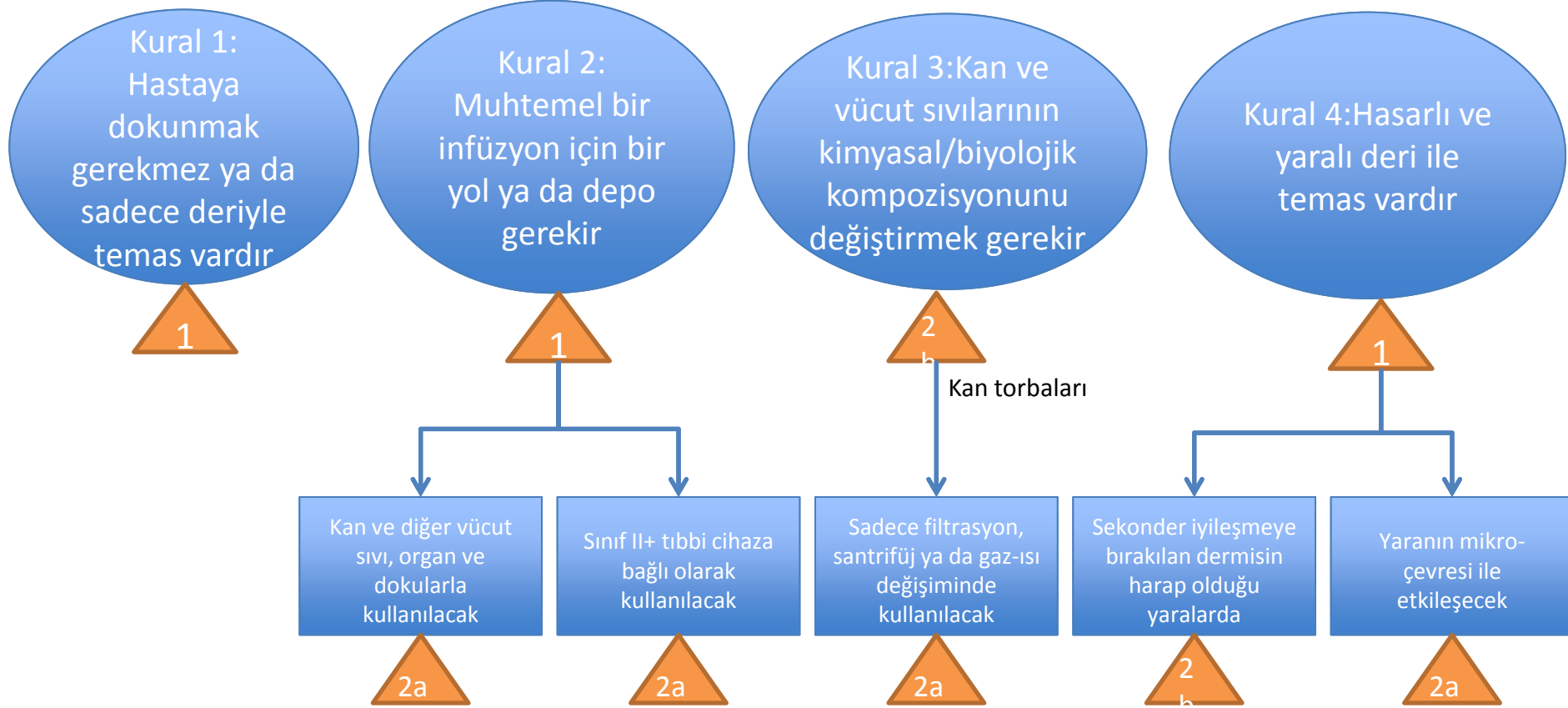
Kalp, merkezî dolaşım sistemi veya merkezî sinir sistemiyle doğrudan temas edecek şekilde kullanılan tıbbi cihazlar

Biyolojik etkiye sahip veya tamamı ya da büyük bir çoğunluğu absorbe edilen tıbbi cihazlar



SINIF III

Non-invazif cihazlar için sınıflama



Sınıflama

- **Sınıf I: Geçici süreli**
- **Sınıf IIa: Kısa süreli.** *Cihaz sadece ağız boşluğu, dış kulak yolu veya nazal kavitede kullanılıyor ise → Sınıf I*
 - Sınıf IIa: *Sınıf II tıbbi cihaza bağlanıyorsa*
- **Sınıf IIb: Uzun süreli.** *Cihaz sadece ağız boşluğu, dış kulak yolu veya nazal kavitede kullanılıyor ve mukoza tarafından absorbe edilmiyorsa → Sınıf IIa*

Araştırma Çeşitleri

1. Gözlemsel (“tanımlayıcı”) araştırmalar
 - ✓ Olgu bildirimini
 - ✓ Olgu serisi
 - ✓ Olgu-Kontrol araştırması
 - ✓ Kesitsel araştırma
 - ✓ Kohort
2. Deneysel (“girişimsel”) araştırmalar

Araştırma tipleri ve ana kullanım amaçları

| Araştırma tipi | Kategori | Birincil Amaç | Esas Soru? |
|----------------------------|-----------|---------------------------------------|---------------|
| Olgu bildirimi | Gözlemsel | Dikkat çekmek, duyurmak | Ne? |
| Olgu serisi | Gözlemsel | Eğilimleri saptamak | Ne oldu? |
| Olgu-kontrol | Gözlemsel | Sebep-sonuç ilişkisi kurmak | Neden oldu? |
| Kesitsel | Gözlemsel | Prevalans belirlemek, evrelemek, tanı | Ne oluyor? |
| Kohort | Gözlemsel | İnsidans ve risk belirlemek | Ne olacak? |
| Kontrollü klinik araştırma | DeneySEL | Etkinlik ve güvenliliği belirlemek | Ne yapılacak? |
| Basit deneysel araştırma | DeneySEL | Mekanizma belirlemek | Nasıl oluyor? |

Gözlemsel/Deneysel Karşılaştırması

| Prospektif Gözlemsel | Prospektif Deneysel |
|---|--|
| Kohort, kesitsel | Kontrollü klinik araştırma |
| Daha geniş bir topluluğu kapsayabilir | Gruplar daha küçük ama daha homojendir |
| Gözlemci hastaya müdahale etmez | “Müdahale” esas bileşenlerden biridir |
| Etkinliği kuşkulu ama yaygın uygulamalara dair veri elde edilir | |
| Randomizasyon yapılması etik olmayan gruplar hakkında veri elde edilebilir | Randomizasyon |
| Benzer durumlar için farklı uygulama yapan hekimlerin hastaları farklı gruplara girebilir (<i>bias</i>) | İç tutarlılık güçlü ama dış tutarlılık o kadar değil |
| RKKA'ya göre daha az kontrollü bir ortam vardır | |

Gözlemsel mi, Deneysel mi?

- İyi tasarlanmış bir prospektif tanımlayıcı araştırma, majör bir klinik araştırma kadar önemli bilgi sağlayabilir!

Tıbbi cihaz klinik araştırması

- Bir veya daha fazla merkezde, tıbbi cihazın güvenlilik ve/veya performansını değerlendirmek için gönüllüler üzerinde yürütülen sistematik araştırma veya alışmalar.

Gözlemsel tıbbi cihaz çalışması

- CE işareti taşıyan ve tıbbi cihaz kullanım kılavuzunda belirtilen kullanım amacı doğrultusunda, spontan olarak kullanılan cihaza ait verilerin toplandığı **epidemiyolojik** çalışmalar

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma:

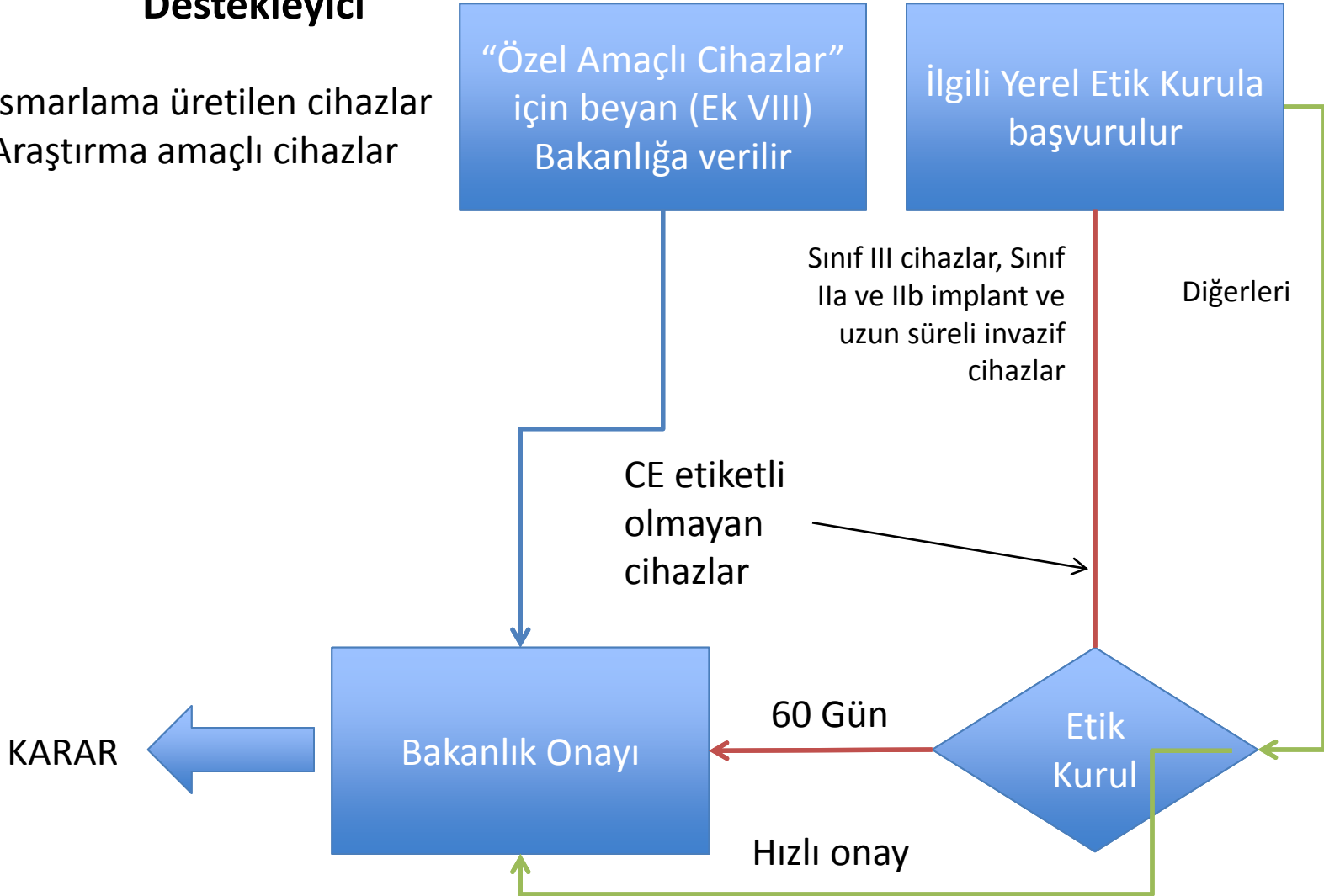
İnsana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak tüm araştırmalar

- Gözlemsel çalışmalar
- Anket çalışmaları
- Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları
- Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle yapılan araştırmalar
- Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar
- 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
- Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları

Klinik araştırmalar MADDE 15

Destekleyici

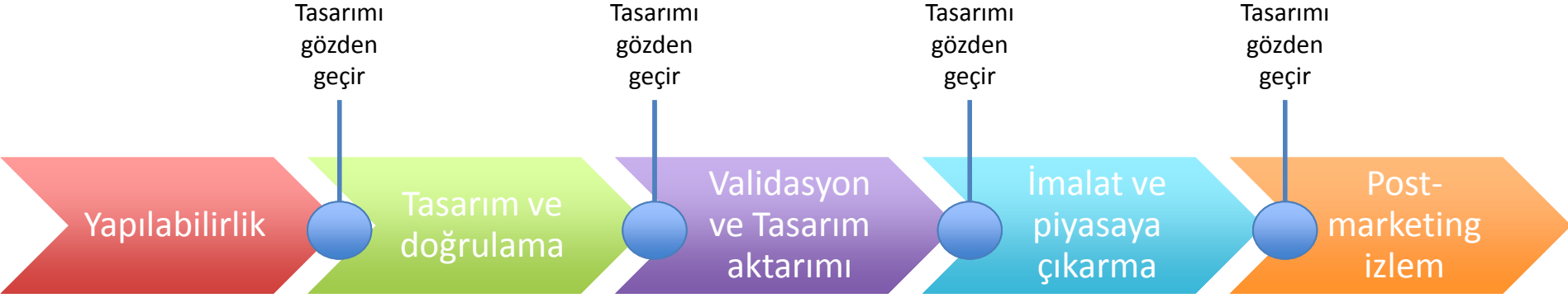
- İsmarlama üretilen cihazlar
- Araştırma amaçlı cihazlar



Tıbbi cihazlarla klinik araştırmanın amacı

- Tıbbi cihazın normal performansının imalatçı tarafından öngörölen performansa ulaşıp ulaşmadığı ve “tıbbi cihaz” tanımında belirtilen işlevlerin biri veya birden fazlasına uygun olup olmadığının değerlendirilmesi,
- Normal kullanım koşullarında ortaya çıkacak istenmeyen etkiler ve fayda/risk oranı.

Tıbbi cihaz geliştirme süreci



- Mevzuat ve prelinik değerlendirme
- Teknolojik değerlendirme
- Fikri mülkiyet hakları
- Tıbbi ve ekonomik analiz
- Müşteri ihtiyaç analizi
- Ürün özellikleri ve geliştirme planı

- Test yöntemlerinin geliştirilmesi
- "Hazard" analizi
- MRI kompatibilitesi
- **Prelinik test**
- Maliyet analizi
- Biyokompatibilite, trombozistans

- Rakip ürünlerle karşılaştırma
- Risk analizi
- **Klinik araştırma**
- Mevzuata uyum

- Üretim planlaması
- Kalite güvencesi
- Diğer ürünlerden farklılaştırma
- Ruhsat başvurusu
- Sağlık hizmetlerinde cihazın kullanımı
- Ambalajlama, etiketleme

- Güvenlik ve performans değerlendirmesi
- Ürün geri çağırma
- Raporlama
- Sağlık ekonomisi

Risk yönetimi, veri analizi, teknik dosya-tasarım dosyası

Toksikoloji, epidemiyoloji, güvenlilik izlemi, ruhsatlandırma, sağlık ekonomisi

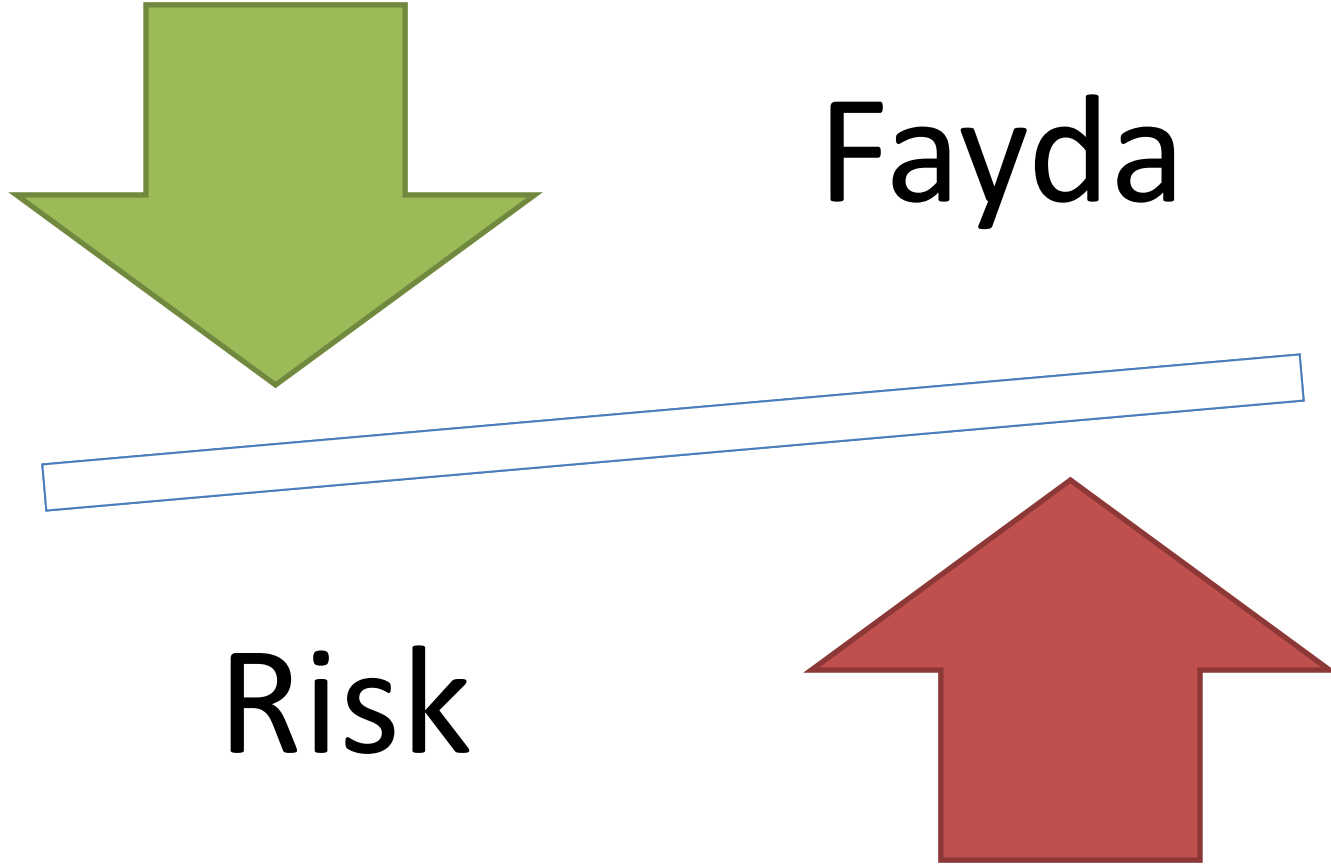
Madde 5: Araştırmanın genel esasları

- İnsanda denenmeden önce, deney hayvanları ve/veya in vitro ortamlarda test edilmiş olmalı
- Gönüllüye ait germ hücrelerinin genetik yapısını bozmaya yönelik araştırmalar yapılamaz
- “CE” işaretli ve cihazın imalatçısı tarafından belirtilen kullanım amacı doğrultusunda yapılan araştırmalarda gönüllülerin sigortalanması gerekmeyebilir

Araştırmaya Katılacak Gönüllülerin Korunması

- Gönüllü, araştırma konusuna hâkimiyeti olan:
 - Araştırma ekibinden bir sorumlu araştırmacı veya,
 - Hekim ya da dış hekimi olan bir araştırmacı tarafından bilgilendirilir
- Gönüllünün takip ve tedavisi ile ilgili kararlar, hekim veya dış hekimine aittir.
- Gönüllüye insan onuruyla bağdaşmayacak ölçüde acı verecek yöntemlerin uygulanması yasaktır.
- Araştırma acıyı, rahatsızlığı, korkuyu, hastanın hastalığı ve gelişim safhası ile ilgili herhangi bir riski mümkün olan en alt düzeye indirecek biçimde tasarlanır.

Fayda/Risk Oranını değerlendirecek bir analitik bakış olmalıdır



Hem risk sınırının hem de rahatsızlık derecesinin özellikle tanımlanması ve sürekli kontrol edilmesi gerekir.



Tıbbi cihazlarda plasebo kontrollü tasarım mümkün müdür?

Etik Kurula Bildirim

- Değişiklik Bildirimleri
 - Önemli Değişiklik
 - Değişiklik
- Advers Olay Bildirimleri
 - Ciddi Advers Olay
 - Ciddi Beklenmeyen Şüpheli Advers Olay (SUSAR)
- Sonlandırma
- Görevlendirme ve Yetkilendirmeler
 - Yardımcı Araştırmacı
 - Araştırma Hemşiresi
 - Araştırma Eczacısı
 - İzleyici (Monitör)
 - Saha Görevlisi
- Raporlar
 - Yıllık Rapor
 - Yıllık Güvenlik Raporu

Son Durum

- Son değişikliklerle, mevzuat AB müktesebatına uygun hale gelmiştir.
- Ancak, bazı terim ve tanımların bütün ilgili taraflarca aynı anlaşılması için zaman gereklidir.

Terimler ve tanımlarda iyi odaklanmak gerek

- **Kaynak tanım (İngilizce):**

- **Medicinal product:** (a) Any substance or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings; or
- (b) Any substance or combination of substances which may be used in or administered to human beings either with a view to **restoring, correcting or modifying** physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action, or to making a medical diagnosis.

- **Türkçe tercümesi:**

- ◆ İlaç/beşeri tıbbi ürün: Hastalığı önlemek, teşhis etmek ve/veya tedavi etmek, fizyolojik bir fonksiyonu **düzeltilmek, düzenlemek veya değiştirmek** amacıyla insana uygulanan doğal, sentetik veya biyoteknoloji kaynaklı etkin maddeyi veya maddeler kombinasyonunu

- **Resmî geri tercümesi:**

- ◆ Medicinal Product for Human Use/Product: Any natural and/or synthetic origin active substance or combination of substances administered to human beings with a view to treating and/or preventing a disease, making a diagnosis, correcting or modifying a physiological function,

Son Durum

- Etik kurullar ve etik kurul üyeleri arasında frekans uyuşmazlıkları giderilmeli.
- Yeni ürün geliştirmeye yönelik “yenilikçi” araştırmalar hakkında “ortak kültür” geliştirilmesi ihtiyacı var.
- Etik Kurul “onayı” ile Bakanlık “izni” aynı imiş gibi algılanıyor, oysa aynı değiller.

Teşekkür ederim.