

Klinik Araştırmalarda Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Destekleri

Health Institutes of Türkiye Support in Clinical Research

Yeliz DOĞAN MERİH^{a,b},
Batuhan YEŞİLYURT^c,
Kazım Yalçın ARĞA^{d,e},
İlhan SATMAN^{a,f}

^aTürkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı,
Türkiye Halk Sağlığı ve
Kronik Hastalıklar Enstitüsü,
İstanbul, Türkiye

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi
Hamidiye Hemşirelik Fakültesi,
İstanbul, Türkiye

^cTürkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı,
Proje Yönetimi ve
Destek Daire Başkanlığı,
İstanbul, Türkiye

^dMarmara Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi,
Biyomühendislik Bölümü,
İstanbul, Türkiye

^eMarmara Üniversitesi
Genetik ve Metabolik Hastalıklar
Araştırma ve
Uygulama Merkezi,
İstanbul, Türkiye

^fİstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD,
İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:

İlhan SATMAN
Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı,
Türkiye Halk Sağlığı ve
Kronik Hastalıklar Enstitüsü,
İstanbul, Türkiye
satmandiabet@gmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Doğan Merih Y, Yeşilyurt B, Arğa KY, Satman İ. Klinik araştırmalarda Türkiye sağlık enstitüleri başkanlığı destekleri. Özet A, Tunçok Y, Özdemir N, Yazıcı O, editörler. Klinik Araştırmalar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.126-35.

ÖZET Klinik araştırmalar yeni geliştirilen ilaç, tıbbi cihaz, tedavi yöntemleri gibi girişimsel sağlık ürünleri ve yaklaşımların sağlık sistemine kazandırılmasından önceki önemli bir aşamadır. Klinik araştırmaları niceliksel ve niteliksel olarak artırmak için ulusal düzeyde stratejiler geliştirilmesi ve kamu-sanayi-üniversite işbirliğine olanak tanıyan destek süreçlerinin düzenlenmesi kritik önem taşımaktadır. Klinik araştırmalarda toplanan veriler ve rapor edilen sonuçlar doğru ve güvenilir olmalıdır. Kayıt sistemleri klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, performansı, izlenmesi, denetlenmesi, kaydedilmesi, analizi ve raporlanması için etik ve bilimsel standartları sağlar. Katılımcıların haklarının, mahremiyetlerinin ve esenliklerinin korunmasını sağlamak için tüm klinik araştırmaların ulusal kayıt sistemine kaydedilmesi gereklidir. Türkiye Sağlık Enstitüleri (TUSEB), sağlık bilim ve teknolojileri alanında ülke ve insanlığa hizmet etmek, planlı ve sürdürülebilir kalkınmaya katkı vermek ve sağlık ekosistemindeki paydaşlara destek sağlamak amacıyla kurulmuştur. TUSEB, Klinik Araştırmalar Koordinasyon Merkezi ile iç ve dış paydaşların ihtiyaçları doğrultusunda hareket ederek metodolojik ve sistematik olarak bilgiyi sosyoekonomik, kültürel ve çevresel faydaya dönüştürmeyi amaçlamaktadır. Merkezin öncelikli hedeflerinden birisi de ülkede yürütülen tüm girişimsel ve gözlemsel klinik araştırmaların kayıt altına alınması için ulusal bir kayıt sistemi geliştirmektir. TUSEB, aşı, ilaç ve tıbbi cihaz geliştirilmesi ile ilgili stratejik konulardaki projelerin yanı sıra, nadir görülen hastalıkları olanlar, yaşlılar ve çocuklar gibi korumasız popülasyonlara yönelik tarama, tanı, tedavi ve izlem yöntemleri geliştirmeyi amaçlayan projelere öncelik vermekte ve bu amaçlara özel çağrılar açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Destekler; faz çalışmaları; klinik araştırmalar; randomize kontrollü klinik araştırmalar; kayıt sistemi; Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TUSEB)

ABSTRACT Clinical research serve as an important stage before introducing interventional health products and approaches such as newly developed drugs, medical devices, and treatment methods into the health system. It is critical to develop strategies at the national level and to organize support processes that allow public-industry-university cooperation to increase clinical research quantitatively and qualitatively. Collected data and reported results in clinical research must be accurate and reliable. Registry systems provide ethical and scientific standards for the design, conduction, performance, monitoring, auditing, recording, analysis, and reporting of clinical research. All clinical research must be registered in the national registry to ensure that the rights, privacy, and well-being of participants are protected. The Health Institutes of Türkiye (TUSEB) was established to serve the country and humanity in the field of health science and technologies, contribute to planned and sustainable development, and support stakeholders in the health ecosystem. With the Clinical Research Coordination Center, TUSEB aims to methodologically and systematically transform knowledge into socioeconomic, cultural, and environmental benefits by acting in line with the needs of internal and external stakeholders. One of the primary goals of this center is to develop a national registry system to record all interventional and observational clinical research conducted in the country. In addition to projects on strategic issues related to the vaccine, drug, and medical device development, TUSEB through special calls prioritizes projects aiming to develop screening, diagnosis, treatment, and follow-up methods for vulnerable populations such as those with rare diseases, the elderly, and children.

Keywords: Supports; phase studies; clinical research; randomized-controlled studies; registry system; The Health Institutes of Türkiye (TUSEB)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, [World Health Organization: WHO]) tanımına göre klinik araştırmalar; sağlık ile ilişkili bir girişim (çoğu kez yeni bir test veya tedavi) uygulayarak bu girişimin sağlık üzerine etkilerinin araştırıldığı, insanlar üzerinde yürütülen prospektif çalışmalardır.¹ Klinik araştırmalar ekonomi, sağlık sistemi ve bilim ve hastalar olmak üzere dört ana başlıkta ülkeye yarar sağlar.

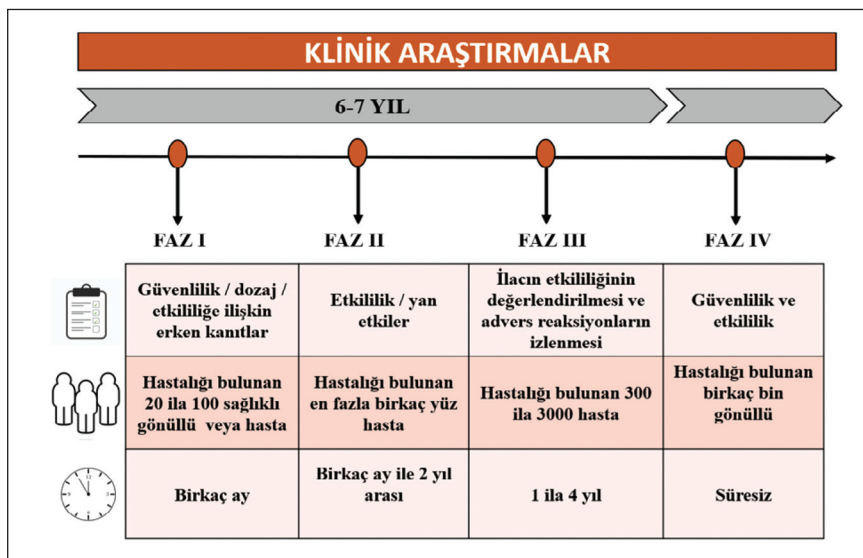
Klinik araştırmacılar, farklı hastalıklarda kullanılacak ürünlerin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamakta ve bir yandan dünya çapında halk sağlığını geliştirirken diğer yandan kronik, dejeneratif ve nadir hastalıklar için yeni tedaviler aramaktadır. Yenilikçi tedavilerin gelişimi küresel çapta artış gösterirken, bunun için gereken klinik araştırma sayısı da aynı doğrultuda artmaktadır. Bu yenilikçi tedaviler, klinik araştırmalara yönelik genellikle daha karmaşık yaklaşımlar gerektirmekte ve bu sebeple daha fazla klinik araştırma uzmanlığı ve becerisini zorunlu kılmaktadır.^{2,3}

Klinik araştırma stratejisi ancak geliştirilen yaklaşımın farklı parçaları için ihtiyaç duyulan tüm paydaşların katılımı ve iş birliği yapması halinde başarılı bir şekilde uygulanabilir. Yapılan bu araştırmaların amacı insanların kullanımına sunulacak olan yeni ilaç, aşı, tıbbi cihaz veya tedavi yöntemi gibi ürün, müdahale ve yaklaşımların etkin ve güvenilir olduğunu kanıtlamaktır.^{4,5} Tipik bir klinik araştırma süreci dört fazdan oluşur (Şekil 1). Genellikle ilk üç faz, yeni ürün veya yaklaşım başvurusunun düzenleyici makama tesliminden önce tamamlanmalıdır. Dördüncü faz ise ruhsat onayı ve üretimin ardından başlar.⁵

Klinik araştırmaları düzenleyici kurumlar [örneğin Avrupa Birliği'nde (AB) Avrupa İlaç Kurumu (European Medicine Agency: EMA); Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration: FDA)], bu araştırmalardan elde edilen kanıtları değerlendirerek ürünün ya da müdahalenin insanlarda uygulanmasına onay verilip verilmeyeceğine karar verir.^{6,7} Ülkemizde klinik araştırmalar "Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)" ve ilgili paydaşları tarafından hazırlanan kılavuzlarda belirtilen standartlara uygun olarak yapılmaktadır. Klinik araştırmalar yerel ve gerektiğinde merkezi etik kurulların onayı ile başlatılmakta ve TİTCK tarafından takip edilmektedir.⁸

Haziran 2019 verilerine göre Türkiye, 521 klinik araştırma ile yürütülen klinik çalışma sayısı bakımından küresel çapta 26. sırada yer almıştır; ancak nüfusa (56. sırada), gayrisafi yurt içi hasılaya (62. sırada) ve ilaç sektörünün büyüklüğüne (40. sırada) göre ülkemizin klinik araştırma hacmi sıralamada gelişmiş ülkelerin oldukça gerisinde kalmaktadır.³ Öte yandan ülkemiz, güçlü sağlık ekosistemi ile büyük bir klinik araştırma potansiyeline sahiptir. Bu bağlamda gerçekleştirilecek süreç iyileştirmeleri ve teşvik sistemleri ile küresel klinik araştırma yatırımından alacağımız payın büyük ölçüde artması ve Türkiye'nin bir cazibe merkezi haline gelmesi mümkündür.³

T.C. Cumhurbaşkanlığı 11. Kalkınma Planı'nda belirtilen klinik araştırmalarda bölgesel lider olma hedefini gerçekleştirebilmesi için Türkiye'nin toplam klinik araştırma sayısını iki katına çıkarması; hatta Ortadoğu ile birlikte Orta ve Doğu Avrupa ülkelerini de içine alan daha



ŞEKİL 1: Klinik araştırma fazları (Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Roadmap to patient-focused outcome measurement in clinical trials 2014'den uyarlanmıştır.⁶)

geniş bir coğrafyada lider olabilmesi için bu sayıyı neredeyse üç katı artırması gerekmektedir. Bu takdirde, klinik araştırma konusunda dünyadaki ilk 10 ülke arasına da girecektir.^{3,9}

Klinik araştırmalar, Ar-Ge ekosistemini güçlendirmek ve sağlıkta inovasyonu desteklemek suretiyle ülkemizin dışa bağımlılığını azaltmak, ekonomik büyümesine katkıda bulunmak, sağlık sisteminin direncini ve küresel rekabet gücünü artırmak bakımından sağlıkta inovasyon ve Ar-Ge ekosisteminin kritik bir parçasıdır.^{2,8,9} Ayrıca, nitelikli bir ulusal klinik araştırma stratejisi, dış ticaret açığını azaltma ve yüksek katma değerli ürünlerin geliştirilmesi ile devletin ekonomik kalkınmasına destek sağlamanın yanı sıra, toplumun daha sağlıklı ve hastalıklara dirençli olması yönündeki refah hedeflerine ulaşılmasına da olanak tanır.^{2,4,10,11}

Türkiye, klinik araştırma konusunda küresel trendlerin bazılarında (örn. dijital sağlık teknolojileri ve mobil teknolojilerin kullanımı, hasta tarafından bildirilen sonuçlar vb. gibi) hali hazırda önemli ölçüde başarı kaydetmiştir.¹² Bununla birlikte, diğer eğilimlere uyum sağlamak için altyapısını iyileştirme fırsatına sahiptir. Böylece yeni ilaç türlerine ve karmaşık tedavilere geçişe görece hızlı ayak uydurarak Yeni Ekonomi Programı'nın kanseri, kronik hastalıkları ve nadir hastalıkları hedef alan katma değerli kişiye özel ve çevrimsel (translasyonel) ilaçların geliştirilmesine yönelik projeleri hayata geçirme hedefini desteklemek için temel klinik araştırma deneyimini inşa etmeye başlamıştır. Diğer yandan Türkiye'deki klinik araştırma süreçlerinde etkililik ve verimliliği artırarak küresel çapta rekabet avantajı kazanmak için halen kat edilmesi gereken mesafeler vardır.³

KÜRESEL KLİNİK ARAŞTIRMA TRENDLERİ

Gelişen teknoloji ve sunduğu fırsatlarla birlikte, geleneksel klinik araştırma anlayışında değişiklikler olması beklenmektedir. Bu yeniliklerin bazıları hali hazırda kullanılmaya başlanmış olsa da bazıları halen geliştirilmektedir. Klinik araştırmaların Türkiye açısından gelecekteki etkisini ön görmek için aşağıda bazıları sıralanan küresel ve görece yeni klinik araştırma trendlerinin farkında olunması önemlidir.

■ **Dijital sağlık teknolojileri/mobil teknolojilerden yararlanılması:** Dijital sağlık teknolojisinin ilerlemesi ile birlikte mobil sağlık uygulamaları, giyilebilir sensörler, tablet ve diğer yazılım araçları klinik araştırmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni teknolojiler, Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar (HTBS) ve deneyim öl-

çümlerinin takibine, hastaların gerçek zamanlı olarak gerçek yaşam ortamında izlenmesine, hastalık izlemede yeniliklere, klinik değerlendirmelerin uzaktan yönetimine ve hasta katılımı ve uyumunun artmasına olanak sağlar.¹³⁻¹⁵

■ **HTBS olanaklarından yararlanılması:** Geçmişe kıyasla hastalara farklı kanallar üzerinden daha kolay erişilebilmesi ile hasta sonuçları ve deneyim ölçümleri, klinik çalışma tasarımlarına giderek daha fazla dâhil edilmekte ve HTBS tüm tedavi alanlarında klinik araştırmanın önemli bir bileşeni haline gelmektedir. Artık hastalar sonuçları, semptomları veya işlevleri sadece klinik ortamlarda değil, hastane dışından da bildirebilmektedir.¹⁴

■ **Gerçek yaşamdan elde edilen işlenmiş veri kaynaklarının kullanılması:** Son yıllarda, sağlık sektörünün gerçek yaşamdaki hasta deneyimine ilişkin büyük veri kullanımı artış göstermiştir. Gerçek yaşama dair bu bilgiler sağlık kurumları veya diğer taraflarca tutulan elektronik sağlık kayıtları, tıbbi talep verileri ve hastalık kayıtları gibi çeşitli kaynaklar aracılığıyla geniş çaplı olarak ve güvenilir bir şekilde toplanabilir. İlaç sonuçları, hasta deneyimi ve yanıtı ile hastalığın kontrollü klinik araştırma ortamı dışındaki seyrine ilişkin bilgileri daha iyi anlamaya yardımcı olabilir.

■ **Tahmine dayalı analiz ve yapay zekâ yöntemlerinden yararlanılması:** Kanıta dayalı ön görüş, yapay zekâ ve makine öğrenmesi gibi gelişmiş teknolojilerle elde edilebilir. Yapay zekâ; hastalıklı popülasyonu, ilaç adayları, hasta ve hekim grupları hakkındaki verileri kullanarak gelecekteki sonuçları tahmin etmeye ve yeni hipotezler kurmaya yardımcı olur. Yapay zekâ kullanımı sayesinde, tahmine dayalı analiz ve mevcut veriler arasında bir köprü kurularak kararlar optimize edilebilir. Gerçek Yaşam Verileri (GYV) kullanılarak tahmine dayalı analiz ve yapay zekâ ile birlikte kullanımıyla elde edilen ön görüşler, klinik çalışma protokollerinin tasarımını optimum hâle getirerek çalışmaların kalitesi ve etkililiğini artırmaya yardımcı olur.

■ **İlaç tiplerindeki değişiklikler:** Geliştirilmekte olan ilaç tipleri ve etki mekanizmaları sayesinde artık hastalık semptomlarını azaltan semptomatik tedavilerden hastalığın ilerlemesini yavaşlatan veya durduran hastalık modifiye edici tedavilere evrilmektedir. Bu tedaviler arasında yeni nesil hücre-temelli biyolojik ajanlar, gen tedavileri ve rejeneratif ilaçlar önemli yer tutmaktadır. Biyolojik ajanların geliştirilmesi ve üretimi giderek kolaylaşmaktadır. Ayrıca bazı kronik hastalıklar için ruhsatlanmış ilaçların yeniden konumlandırılarak nadir hastalıklar gibi tedavisi mevcut olmayan veya tedavi olanakları kısıtlı olan hastalıklar için yeni ve daha az maliyetli olanaklar sağlayabilir.^{13,16} Böylece ilaç tipleri ve konumlandırılmasındaki değişiklik-

lerin hastanın yaşam süresi ve genel yaşam kalitesinde iyileşme sağlaması beklenmektedir.

■ **Yeni biyobelirteçlerin kullanılması:** Hastalıkların etiyolojisi ve genetiği hakkında daha fazla bilgi elde edilmesi ile birlikte yeni biyobelirteçler geliştirilmekte ve mevcut olanların rolü daha iyi anlaşılmaktadır. Hastaların genetik ve metabolik profili, tümör genetiği ve hastalık patolojisine bağlı olarak biyobelirteçler, hastalığın evresini belirtebilir ve alt tipinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

■ **Mevzuat ortamındaki değişiklikler:** Son yıllarda, FDA ve EMA gibi düzenleyici kurumların daha geniş bir yelpazede ilaç geliştirme yaklaşımlarını kolaylaştırmak için bir dizi mevzuat ve kılavuz geliştirilmiş ve uygulamaya konmuştur. Bu bağlamda koşullu ruhsatlandırma, farmakovijilans verilerinin ruhsat sonrasında yapılacak postmarketing (Faz IV) araştırma sırasında toplanabilmesi ve tarihsel kontrollerin alınması gibi yeni tasarımlara izin veren bu değişiklikler özellikle nadir hastalıklar ve nadir kanserler gibi hastalıklara yönelik ilaç çalışmalarını kolaylaştırmaktadır.^{13,17} Bu düzenlemeler yaşlılar ve çocuklar gibi klinik araştırmalarda çok yer bulmayan hasta gruplarında çeşitli hastalıkların araştırılmasına olanak sağlayabilir. Mevzuat değişiklikleri aynı zamanda risk-temelli izleme, çalışmalarda GYV kullanımı ve dijital sağlık teknolojilerinin, elektronik kayıtların ve elektronik imzaların kullanılması gibi yeniliklerin uygulanmasını da teşvik etmektedir.

■ **Önceden taranmış hasta havuzlarının oluşturulması/doğrudan hasta alımı:** Verilerin klinik araştırma için kullanılmasına izin veren hasta veri tabanları, özellikle nadir hastalıklara yönelik klinik çalışmalarda, zor bulunan hasta alımında kullanılabilecek hasta havuzları sağlar. Genellikle davranışsal bilgiler, yaşam tarzı bilgileri, genetik bilgiler, tıbbi durum, yaş, cinsiyet ve konumun yer aldığı bu tür veriler hasta alım sürecini hızlandırabilir. Ayrıca, daha fazla sosyal medya kullanımı ve çevrim içi hasta forumları gibi hastaların klinik araştırma hakkında bilgi edinmesine olanak tanıyan erişilebilir platformlar sayesinde hastalar ve klinik araştırmalar arasındaki ilişki giderek yakınlaşmaktadır.^{2,18}

Klinik araştırmaların nicelik ve niteliksel olarak artırılması için ulusal düzeyde stratejilerin geliştirilmesi ve kamu-üniversite-endüstri iş birliği modelinin benimsenmesi ve destek süreçlerinin organize edilmesinde kamu kurumlarının merkezi rol üstlenmesi kritik bir unsurdur.¹⁹ Güncel teknolojilerden faydalanarak geliştirilen ilaç veya tedavi yöntemlerinin denendiği bu araştırmalar, çalışmaya katılan hastalara yeni tedavi olanakları sağlamayı ve hastaların bu tedavilere erişimini kolaylaştırmaktadır.^{11,20} Bu doğrultuda

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB), hastaları yenilikçi tedavilerle buluşturmak amacıyla, klinik araştırmalara destek sağlamak ve bu çalışmaların parçası olan unsurları koordine etmeyi hedeflemektedir.¹⁹

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA TÜSEB DESTEKLERİ

Sağlık Bakanlığı ile ilgili bir Kamu Kurumu olan TÜSEB, sağlık bilim ve teknolojileri alanında ülkemize ve insanoğlula hizmet etmek ve planlı ve sürdürülebilir kalkınmaya destek sağlamak amacıyla 2014 yılında kurulmuş ve 2015 yılında çalışmalarına başlamıştır.²¹ Türkiye'nin sağlık bilim ve teknolojileri alanında ileri teknoloji ve inovasyon ihtiyacını karşılamak, dışa bağımlılığı azaltmak, rekabet gücünü artırmak ve sürekli kılmak amacıyla kurulan TÜSEB; yenilikçi ürün odaklı yaklaşımlara öncelik vermekte ve bu amaçla bilginin sosyoekonomik, kültürel ve çevresel faydaya dönüşmesini sağlamayı hedeflemektedir.¹⁹ "T.C. Cumhurbaşkanlığı 11. Kalkınma Planı 2019" çerçevesinde; klinik araştırmalarda Türkiye'nin bölge liderlerinden biri konumuna ulaşması, klinik araştırmaların Ar-Ge faaliyeti kapsamına alınması ve klinik araştırma konusunda farkındalığın artırılması konularına yer verilmiştir.⁹ Planın 363. maddesinde; ilaç ve tıbbi cihaz sanayiinde Ar-Ge, üretim ve eğitim faaliyetlerinin yanı sıra start-up'ların fonlamak, simülasyon merkezleri oluşturmak, gerektiğinde şirket kurmak veya diğer şirketlerle ortaklıklar yapmak, sağlık vadisi ve sağlık teknolojileri geliştirme bölgesi oluşturmada liderlik yapmak ve ihracat odaklı daha yüksek katma değerli ürünler geliştirilmesini sağlamak maksadıyla TÜSEB'in yetkinlikleri artırılmıştır. Bunun yanı sıra, "Bakanlıklara Bağlı, İlgili, İlişkili Kurum ve Kuruluşlar ile Diğer Kurum ve Kuruluşların Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi"nin 666. Maddesi kapsamında; sağlık bilimi ve teknolojilerindeki gelişme, buluş ve yeniliklerin sağlık hizmetlerinde kullanımına ve yaygınlaştırılmasına, toplum ve bireyin sağlık düzeyinin yükseltilmesine dönük Ar-Ge yapmak ve/veya yaptırmak, bu maksatla Ar-Ge merkezleri ve ihtiyaç duyulan diğer birimleri kurmak veya kurdurmak gibi sağlık inovasyonu ve klinik araştırma ile ilgili konularda TÜSEB'e öncü roller tanımlanmıştır.²²

TÜSEB, ilaç geliştirilmesinde önemli bir aşama olan ve ülkemizde sınırlı sayıda yapılan klinik araştırmalara kaynak oluşturmak, araştırmacıları teşvik etmek; böylece ülkemizin dışa bağımlılığını azaltmak ve ekonomik avantaj sağlamak üzere T.C. Cumhurbaşkanlığı 11. Kalkınma Planı 2019 hedefleri doğrultusunda, Sağlık Bakanlığının belirlediği öncelikleri dikkate alan bir stratejik plan izlemektedir.⁹ TÜSEB ayrıca aşı, ilaç ve tıbbi cihaz geliştirme ile ilgili stra-

tejik konulardaki projelerin yanı sıra, açtığı özel çağrılar ile nadir görülen hastalıkları olan kişiler, yaşlılar ve çocuklar gibi genelde klinik çalışmalara alınmayan topluluklara yönelik tarama, tanı, tedavi ve takip yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik projelere öncelik vermektedir.

Faz çalışmalarına yönelik temel destek mekanizmasını yeniden ele alan modele göre, TÜSEB bünyesinde bulunan Enstitüler, Sağlık Bakanlığının Genel Müdürlükleri, Kurum/Kuruluşları ve konusunda deneyimli hekimlerden oluşan geniş bir paydaş grubu bilimsel ve teknik yönlendirmelerle süreci profesyonel olarak ele almaktadır. Bilimsel ve teknik destekle birlikte TÜSEB proje destekleri çatısı altında mali olarak desteklenen klinik araştırma projeleri bu alanda çalışma yapmak isteyen 3000'e yakın genç araştırmacı ve akademisyen için verimli bir çalışma ortamı tesis etmeyi sürdürmektedir. Bu doğrultuda öncelikle gerekli prelinik çalışma aşamalarını tamamlamış; kimyasal, biyoteknolojik, biyomedikal ve biyobenzer ürünlerin klinik faz araştırmalarına, yeni ilaç kombinasyonu veya yeni endikasyon çalışmalarını desteklemektedir. Klinik araştırma destekleri ile TÜSEB, ülkemizde yeni ilaç geliştirilmesinin önünün açılmasını ve klinik ilaç çalışmalarına ilişkin deneyim, bilgi birikimi ve kalite kültürünün yerleşmesini hedeflemektedir.

Bu amaçla 10 Şubat 2021 tarihinde açılan ve bir yıl süreyle açık kalacak olan "Klinik Araştırma Projeleri Çağırısı" kapsamında değerlendirmeye alınacak proje önerilerinin katma değeri yüksek olması, bir hastalığın tedavisine yönelik, genel popülasyona veya kişiye özgü tedavi yaklaşımlarını içermesi amaçlanmaktadır.²³

Çağrı kapsamında Türkiye'de geliştirilmiş ilaç, aşı ve tıbbi cihaz adaylarının ürüne dönüştürülmesi için ulusal düzeyde Faz I ve Faz II araştırmalarının TÜSEB tarafından gerçekleştirilecek, Faz III araştırmalar ise desteklenecektir. Türkiye'de geliştirilmemiş ilaç, aşı ve tıbbi cihaz adaylarının ürüne dönüştürülmesi için yapılacak uluslararası düzeydeki Faz III araştırmaların yalnızca Türkiye ayağının desteklenmesi ön görülmektedir.²³

İlaç, aşı veya tıbbi cihaz adaylarının ürüne dönüştürülmesi için yapılacak proje başvurularının TÜSEB tarafından değerlendirmeye alınması için ürün adayının TİTCK mevzuatlarına uygun ve FDA/EMA/Avrupa farmakopesinde yer alan özellikleri sağlayacak nitelikte olması gerekmektedir.^{1,7} Ürün adayları aynı zamanda "İnsanlarda Kullanılacak Farmasötik Ürünlerde İstenen Teknik Gereksinimler için Uluslararası Uyum Konseyi (ICH; The International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) kurallarına uygun olmalıdır.²⁴

Başvuru yapılacak aday ürünlerin; 1) Klinik araştırmalar için kullanılacak aşı ve ilaç lotlarının, tıbbi cihazlarda prototiplerin tercihen Türkiye'de üretilmiş olması, 2) Ar-Ge aşamasını tamamlamış olması, 3) Temelde sekiz basamakta incelenen Teknoloji Hazırlık Seviyesi (THS) cetveline göre 5D aşamasını bitirmiş olması, 4) İyi Üretim Faaliyetleri (Good Manufacturing Practices: GMP) şartlarında klinik araştırmalara uygun yapılmış olması, 5) İyi Laboratuvar Faaliyetleri (Good Laboratory Practices: GLP) şartlarında klinik dışı araştırmalar lot üretiminin Türkiye'de yapılmış olması, 6) Faz I klinik araştırmalar için gerekli dokümantasyon işlemlerinin hazır olması, 7) Klinik aşı çalışmaları için ilgili TİTCK kılavuzu (Beşeri Aşıların Klinik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz) dikkate alınarak başvurunun yapılmış olması gerekmektedir.²³

Çağrı devlet ve vakıf üniversiteleri, araştırma enstitüleri, kamu ve özel hastaneler, halk sağlığı ile ilgili birimler, sağlık alanında faaliyet gösteren özel kuruluşlar (ilaç endüstrisi, biyoteknoloji şirketleri vb.), Küçük ve Orta Ölçekli İşletmeler (KOBİ'ler), yurt dışında farklı kurum/kuruluşlarda çalışan T.C. vatandaşı araştırmacılar ile teknokent ve kuluçka merkezlerinde faaliyet gösteren firmalarda görev yapan tüm araştırmacılara açıktır.²³

TÜSEB KLİNİK ARAŞTIRMALAR KOORDİNASYON MERKEZİ

T.C. Cumhurbaşkanlığı 11. Kalkınma Planı 2019 hedefleri doğrultusunda, Türkiye'de sağlık ekosistemine yeni teknolojilerin eklenmesi, klinik araştırmaların sayısı ve kalitesinin artırılması hedefi doğrultusunda TÜSEB bünyesinde "Klinik Araştırmalar Koordinasyon Merkezi" kurulmuştur.^{9,19,25} Söz konusu merkez ile ülkemizin klinik araştırma pazar payının artırılması amaçlanmaktadır. Böylece klinik araştırma yapmak isteyen araştırmacıların çalışmalarını gerçekleştirecekleri kurumlara yönlendirmesi ve çalışmaların bir kamu kuruluşu olan TÜSEB çatısı altında takip edilmesi ve desteklenmesi sağlanmaktadır. Bu kapsamda TÜSEB'in ihtiyaç halinde, klinik araştırma alanında bütçe ve merkez izni süreçlerinin yönetilmesi, protokol yazımı, etik kurul süreçleri, mevzuat/onay/izin süreçleri gibi konularda destek sunması hedeflenmektedir. Bu süreçlere ek olarak, kurulan bu merkez klinik araştırma paydaşlarını bilgilendirecek ve yönlendirecek hasta veri kümelerini sağlamayı da amaçlanmaktadır.²⁵

Klinik Araştırmalar Merkezi'nin temel amaçlarından bir diğeri ise klinik araştırmalar konusundaki farkındalığı artırmak ve ülkemizde var olan klinik araştırma potansiyelinin ulusal ve uluslararası platformlarda tanınır olmasını

sağlayacak çalışmalar gerçekleştirmektedir. Bu kapsamda hem halkın hem de klinik araştırmaların yapılacağı merkezlerde görev alan sağlık personelinin farkındalığının artırılması için çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Böylece üniversite hastaneleri, eğitim ve araştırma hastaneleri, şehir hastaneleri ve özel hastanelerde geliştirilen altyapının araştırmacılar tarafından kullanılması teşvik edilerek ülkenin farklı bölgelerinde klinik araştırma yapılması sağlanmaktadır. Böylece bir yandan klinik araştırma yapan büyük ölçekli firmaların sorunlarına çözüm getirmeye çalışılırken, diğer taraftan küçük firmaların gelişmesi için olanaklar sağlanmaktadır.²⁵

TÜSEB Klinik Araştırma Koordinasyon Merkezi bünyesinde;

- Klinik araştırma süreçlerinde rolü olan sponsorlar (çalışmayı yaptıran kurum veya kuruluşlar), merkezler (klinik araştırmanın yapılacağı merkezler), araştırmacılar ve sözleşmeli araştırma kurumlarının (Contract Research Organizations: CRO'lar) TÜSEB Klinik Araştırma Koordinasyon Merkezi'ne entegrasyonu

- Klinik araştırma yapmak isteyen araştırmacılara ve araştırma merkezlerinde görev yapacak merkez koordinatörü ve diğer yardımcı araştırmacılara yönelik eğitimler verilmesi ve bunların sertifikalandırılması

- İyi Klinik Uygulamalar (Good Clinical Practices: GCP) eğitim içeriğinin Türkiye şartlarında güncellenmesi

- Yapılan çalışmalar ve çalışmada görev alan araştırmacıların koordinasyonu ve çalışma raporlarının takip edilmesi

- TİTCK'ya yapılan başvurular ve etik kurul faaliyetlerinin koordinasyonu

- Etik kurul başvuru, takip ve koordinasyon faaliyetleri sürecinde elektronik sistem kullanılması amacıyla çalışmalar gerçekleştirilmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALARIN KAYIT SİSTEMİ VE TÜSEB'İN ROLÜ

Klinik araştırmalarda toplanan veriler ve rapor edilen sonuçlar doğru ve güvenilir olmalıdır. Kayıt sistemleri, klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, performansı, izlenmesi, denetlenmesi, kaydedilmesi, analizi ve raporlanması için etik ve bilimsel standartlar sağlar. Klinik araştırmaya katılan kişilerin haklarının, kişisel verilerinin gizliliğinin ve esenliklerinin korunmasını sağlamak için girişimsel ve gözlemsel tüm klinik araştırmaların ulusal kayıt sistemine kaydedilmesi gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü sağlık hizmetlerine ilişkin karar verme sürecine dâhil olan herkesin araştırmayla ilgili ek-

siksiz bilgiye erişmesini sağlama misyonu ile Uluslararası Klinik Araştırmalar Kayıt (International Clinical Trials Registry: ICTR) Platformu'nu oluşturmuştur.²⁶ ICTR ile klinik araştırmalarda şeffaflığın artırılması ve nihayetinde araştırmalardan elde edilen bilimsel kanıtların geçerliliği ve değerinin güçlendirilmesi hedeflenmiştir. Her ülkenin klinik araştırma kayıtları için kendi ulusal veri tabanını oluşturması gereklidir. Ülkelerin klinik araştırma veri tabanlarının ICTR ile bağlantılı olması istenmektedir. Günümüzde ICTR canlı portalı aracılığı ile koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), nadir hastalıklar, yetim ilaçlar ve genom çalışmaları başta olmak üzere her türlü hastalık ve sağlıkla ilgili yapılan çalışmalarla ilgili olarak araştırmacılara araştırma yapma olanağı sunmaktadır. Ülkemizde ise yalnızca klinik ilaç araştırmaları için bu hizmet TİTCK tarafından üstlenilmiştir. TÜSEB'in ilaç, aşı tanı kitleri ve tıbbi cihazlarla ilgili tüm klinik ve gözlemsel çalışmalarını izleyecek bir platform oluşturması planlanmaktadır.

2019-2021 DÖNEMİNDE TÜSEB PROJE DESTEK ÇAĞRILARI

Türkiye'de sağlık bilim ve teknolojilerine yönelik uçtan uca destek zincirinde, ürüne dönüşüme yönelik klinik araştırmaların yürütülmesi önemli bir basamaktır. THS 5-8 arasındaki aşamalara yönelik dört farklı alanda Klinik Dışı Araştırmalar ve Klinik Araştırmalar olmak üzere çeşitlenmiş proje destekleri ilk kez devreye alınmıştır.

TÜSEB, 2019 yılının ikinci yarısından bu yana, ilaç ve tanı kiti geliştirme alanlarında üçer kez uygulamalı iş birliği çağrıları açmıştır. Bunun yanı sıra aşı geliştirme ve nadir hastalıklara yönelik çağrılar da açılmaktadır. TÜSEB tarafından desteklenecek projelerde 2020 yılı için yurt içi ve yurt dışı harcama üst limitleri ile yürütücü, araştırmacı ve danışmanların aylık üst limitleri proje sayfasında yayımlanmıştır.²⁷

COVID-19'A KARŞI AŞI GELİŞTİRME AMAÇLI PROJE DESTEKLERİ

2019 yılı sonlarında başlayıp 2020 ve 2021 yılları boyunca dünyayı tehdit eden bir pandemi haline gelen ve şiddetli akut solunum sendromuna sebep olan koronavirüs-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2)'nin etken olduğu yeni tip koronavirüs hastalığına (new coronavirus disease-2019: COVID-19) karşı geliştirilecek aşılarda için TÜSEB tarafından Haziran 2020'den başlayarak şimdiye değin dört adet "Aşı Geliştirme İş Birliği" çağrısı açılmıştır.²³ Bu kapsamda desteklenen aşı geliştirme çalışmalarından ilki inaktif aşı adayının ülkemizdeki Faz III klinik araştırmasıdır.

İnaktif SinoVac Aşısı: Çin Sinovac şirketi tarafından SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen inaktif (SinoVac) aşı adayının Türkiye'de gerçekleştirilen Faz III araştırması TÜSEB tarafından desteklenmiştir. Çift kör ve plasebo kontrollü olarak tasarlanan bu çalışma, sağlık görevlileri ve genel katılımcılar olmak üzere iki kolda yürütülmüştür. Çalışmaya 15 Eylül 2020 ve 6 Ocak 2021 tarihleri arasında 18-59 yaş grubundan 10,218 kişi dahil edilmiş ve çalışmanın ara sonuçlarına göre semptomatik COVID-19 enfeksiyonunu önleme sonlanımı bakımından inaktif aşı adayının %83.5 oranında etkili bulunmuş ve bu sonuçlar yayımlanmıştır.^{23,28-30}

COVID-19'a karşı yerli aşı geliştirme amaçlı proje destekleri: Aşı Geliştirme İş Birliği çağrılarında kapsamına şimdiye kadar TÜSEB tarafından desteklenen veya halen desteklenmeye devam edilen yerli aşı geliştirme projeleri aşağıda görülmektedir (Şekil 2).^{27,28}

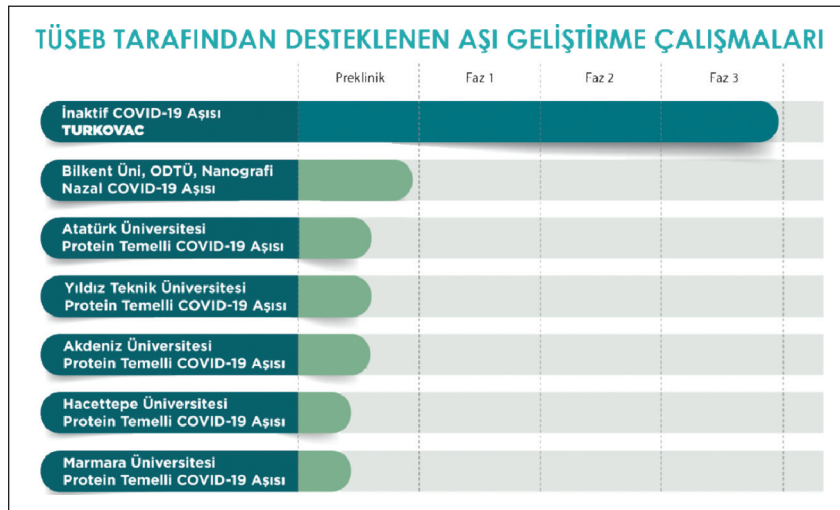
İnaktif TURKOVAC Aşısı ile İlgili Klinik Araştırmalar: Erciyes Üniversitesi'nden Prof. Dr. Aykut Özdareneli yürütücülüğünde SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen inaktif COVID-19 aşı adayının Faz I ve Faz II aşamaları TÜSEB tarafından desteklenmiştir. Ardından TURKOVAC ticari ismi ile bu aşı adayının Faz III çalışmasına TÜSEB ve Erciyes Üniversitesi iş birliğinde, 22 Haziran 2021 tarihinde başlanmıştır. SinoVac ile karşılaştırmalı olarak yürütülmekte olan çalışmaya 18-55 yaş grubundan, COVID-19 geçirmemiş, PCR testi negatif bulunan, 1. ve 2. doz SinoVac aşısını olmamış ve kronik hastalığı olmayan kişiler dahil edilmektedir. Çift-kör olarak planlanan bu çalışma halen 8 merkezde aktif olarak yürütülmekte olup

1300 kişi dahil edilmiştir. Çalışmada 40 hastalık önceden belirlenmiş sonlanım noktasına ulaşıldığı için interim (ara) analizine başlanmıştır. Bu sebeple TURKOVAC aşı adayının semptomatik COVID-19'dan korunma amacı ile acil kullanım onayı için TİTCK'ya başvurusu 25 Kasım 2021 tarihinde yapılmıştır.³¹

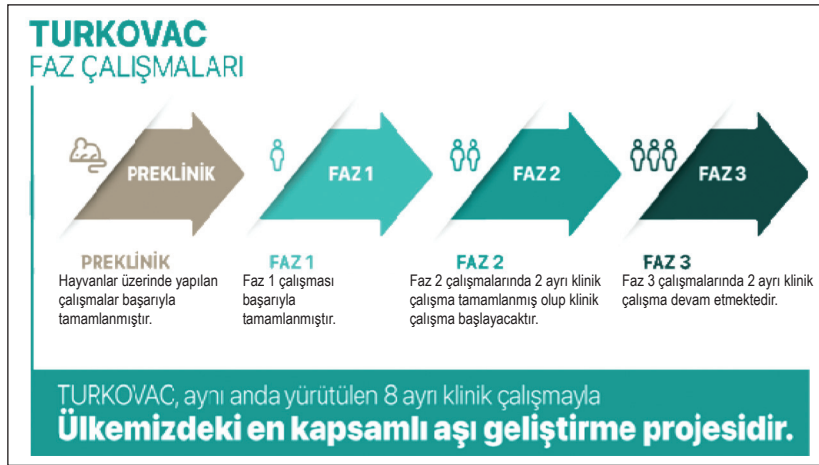
“TURKOVAC İnaktif Rapel (3. doz) Faz III Klinik Çalışması”na da başlanmıştır. Bu çalışmaya 18-59 yaş grubundan herhangi bir kronik hastalığı olmayan ve 2. doz SinoVac aşısından en az 90, en fazla 270 gün geçmiş olan 7400 kişinin dahil edilmesi hedeflenmektedir. Bu çalışmada TURKOVAC aşı adayını SinoVac ile karşılaştırmalı olarak kullanılacaktır.²⁹ Ayrıca iki doz mRNA aşısı olmuş kişilerin TURKOVAC ile Rapel (3. doz) Faz III Çalışması'nın kısa sürede başlatılması planlanmaktadır. Bu çalışmada da TURKOVAC aşı adayını SinoVac ile karşılaştırmalı olarak kullanılacaktır.

TÜSEB'in Ar-Ge ekosisteminde 2021 yılındaki katkılarının biri olan yerli inaktif COVID-19 Aşısı TURKOVAC'ın laboratuvarlardan hastanelere uzanan araştırma ve geliştirme sürecine uzanan serüveni Şekil 3'te özetlenmiştir.

İntranazal COVID-19 Aşı Adayı Çalışmaları: Bilkent, ODTÜ, Ankara, Gazi ve Hacettepe Üniversiteleri ile Nanografi Firması konsorsiyumu tarafından tamamen yerli olanaklarla geliştirilen Anti-COV isimli, recombinant nazal sprey şeklinde uygulanacak aşı adayının TÜSEB tarafından desteklenen Faz I çalışmasına devam edilmektedir.^{23,28} Başarıya ulaştığı takdirde, Anti-COV Türkiye'nin ilk intranazal COVID-19 aşısı olacaktır.



ŞEKİL 2: Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı destekli yerli COVID-19 aşı geliştirme projeleri.



ŞEKİL 3: TURKOVAC projesi kapsamında çeşitlendirilen klinik araştırma proje destekleri.

NADİR HASTALIKLAR İLE MÜCADELEDE TÜSEB PROJE DESTEKLERİ

TÜSEB nadir hastalıklar ile mücadele alanında da yeni tanı ve tedavilerin geliştirilmesi için bilimsel araştırmaların koordinasyonu ve teşvikini sağlamaktadır.

Spinal Müsküler Atrofi (SMA) Hastalığının Tanısı Kapsamında Geliştirilmiş Tanı Teknolojilerinin Performans Değerlendirme Çalışmasına Yönelik Proje Çağrısı: Nadir görülen bir hastalık olan Spinal Müsküler Atrofi, (SMA), bireyin merkezi ve periferik sinir sistemi ile kas-iskelet sisteminin kontrollü kas hareketlerini etkileyen genetik, yani kalıtsal bir motor nöron hastalığıdır. Genellikle bebekleri ve çocukları etkileyen ve kesin tedavisi bulunmayan SMA, dünya genelinde 1/10,000 görülürken, Türkiye’de ise 1/6,000 oranında görülmektedir. Kaslarda kuvvet ve kas kaybına neden olan SMA, taşıyıcı ebeveynlerin çocuklarında %25 oranında görülmektedir. Beş tipi bulunan ve hastalığın tipine göre belirtileri değişiklik gösteren SMA’nın bazı formları ölümle sonuçlanabilmektedir. Son zamanların en çok konuşulan sağlık problemleri arasında yer alan SMA’nın önlenmesine yönelik, verimliliği yüksek ve uluslararası standartlara uygun tarama ve erken tanı teknolojilerinin geliştirilmesi ve üretilmesi büyük önem taşımaktadır.³²

TÜSEB tarafından, ülkemizin yerli ve milli üretim hedefinden hareketle, gelecek nesillerin sağlığını korumak, sağlık bilimi ve teknolojilerine katkı sağlamak amacı ile SMA ile mücadelede validasyon çalışmalarına özel bir proje çağrısı açılmıştır. 15 Şubat 2021 ve 12 Ağustos 2021 tarihleri arasında açık olan bu çağrı kapsamında; hastalığın erken teşhisini amaçlayan yerli tanı kitlerinin geliştirilmesi ve üretilmesine yönelik yenilikçi çözüm ve

teknolojik ürün sunan projelere destek verilmesi, böylece hastalığın ülkemizdeki insidansının azaltılması ve hastalığın ekonomik ve sosyal yükünü hafifletilmesi hedeflenmektedir.²³

Subakut sklerozan panensfalit (SPPE) ve Duchenne Müsküler Distrofi (DMD) Tanı ve Tedavisine Yönelik Bilimsel Proje Çağrısı: Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE), santral sinir sisteminde kızamık virüsü ile oluşan ilerleyici, ölümcül bir yavaş virüs enfeksiyonu olan hızlı seyirli ve tedavisi olmayan bir hastalıktır.³³ Duchenne Müsküler Distrofi (DMD) ise çocuklarda 3 ile 5 yaşları arasında ortaya çıkan, henüz bilinen kesin bir tedavisi olmayan ve ilerleyici kas yıkımına neden olan genetik bir hastalıktır.³⁴ TÜSEB, küresel sağlık endüstrisi tarafından çok destek verilemeyen bu iki hastalık için bir proje çağrısı açmıştır. 16 Ekim 2021 tarihi itibarıyla bu kapsamdaki proje önerilerinin ön başvuruları alınmaya başlamıştır.³⁵

SONUÇ

Klinik çalışmalar, sağlıkta inovasyon ve Ar-Ge ekosisteminin önemli bir parçasıdır. Klinik araştırmaların planlanması, başlatılması ve sürdürülmesi karmaşık bir süreçtir. Sağlık hizmetlerinin geliştirilmesinde ve hasta bakım kalitesinin artırılmasında önemli rol oynayan klinik araştırmalar, planlanmasından yürütülmesine, sonuçlanmasından raporlanmasına kadar disiplinler arası bir ekip çalışmasını gerektirmektedir. Klinik araştırmaların nicelik ve niteliksel olarak artırılması için uygulanacak stratejilerin ülke genelinde belirlenmesi ve destek süreçlerinin organize edilmesi oldukça önemlidir.

TÜSEB klinik araştırmalara kaynak oluşturmak, araştırmacıları teşvik etmek; böylece ülkemizin dışa bağımlılı-

ğın azaltmak ve ekonomik avantaj sağlamak üzere Cumhurbaşkanlığı 11. Kalkınma Planı 2019 hedefleri doğrultusunda, Sağlık Bakanlığının belirlediği öncelikleri dikkate alan bir stratejik plan izlemektedir. Aşı, ilaç ve tıbbi cihaz geliştirme ile ilgili stratejik konulardaki projelerin yanı sıra TÜSEB, açtığı özel çağrılar ile nadir görülen hastalıkları olan kişiler, yaşlılar ve çocuklar gibi genelde klinik çalışmalara alınmayan topluluklara yönelik tarama, tanı, tedavi ve takip yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik projelere öncelik vermektedir. Bu doğrultuda öncelikle gerekli pre-klinik çalışma aşamalarını tamamlamış; kimyasal, biyoteknolojik, biyomedikal ve biyobenzer ürünlerin klinik faz araştırmalarına, yeni ilaç kombinasyonu veya yeni endikasyon çalışmalarını desteklemektedir. Klinik araştırma destekleri ile TÜSEB, ülkemizde yeni ilaç geliştirilmesi-

nin önünün açılmasını ve klinik ilaç çalışmalarına ilişkin deneyim, bilgi birikimi ve kalite kültürünün yerleşmesini hedeflemektedir.

TÜSEB, ayrıca bünyesinde kurulmuş olan Klinik Araştırmalar Koordinasyon Merkezi ile iç ve dış paydaşların gereksinimlerine uygun hareket ederek metodolojik ve sistemsel şekilde bilginin sosyoekonomik-kültürel-çevresel faydaya dönüşmesini sağlamayı hedeflemekte, ülkemizin klinik araştırma pazar payını artırmak için araştırmacıların eğitimlerle desteklenmesi, çalışmaları gerçekleştirecekleri kurumlara yönlendirilmesi ve çalışmaların kayıt altına alınarak takip edilmesi için kayıt sistemi geliştirilmesi gibi faaliyetlerde bulunarak ülkenin klinik araştırma altyapısının iyileştirilmesinde aktif rol almaya çalışmaktadır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization [Internet]. © 2021 WHO. [Cited: August 15, 2021]. Clinical trials. Available from: http://www.who.int/topics/clinical_trials/en/
2. Erbayraktar B, Ergün K, Erdem S, Keskinoglu P, Tunçok Y. Araştırmacıların klinik araştırma gerçekleştirirken karşılaştıkları sorunlar ve ihtiyaçlar: Pilot bir anket çalışması. DEU Tıp Derg. 2018;32(2). doi: 10.5505/deutfd.2020.56933.
3. IQVIA. Türkiye İçin Klinik Araştırma Stratejisinin Faydaları Raporu: Yenilik Temelli Büyüme için Yol Haritası. Erişim tarihi: 1 Ağustos 2021. Erişim linki: <https://www.aifd.org.tr/wp-content/uploads/2020/09/turkiye-icin-klinik-arastirma-stratejisinin-faydaları-yenilik-temelli-buyume-icin-yol-haritasi.pdf>
4. Goel D, Walia R, Sharma P, Kaur H, Agnihotri P. Impact of educational intervention on knowledge, attitude and awareness of good clinical practice among health care providers. Perspect Clin Res. 2017;8(2):90-4. doi: 10.4103/2229-3485.203045.
5. Buken N. Opinions about the future of clinical trial in Turkey. J Clin Exp Invest. 2016;7(3):258-64. doi: 10.5799/jcei.328618.
6. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Roadmap to patient-focused outcome measurement in clinical trials 2014 [Internet]. [Cited: August 15, 2021]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs>
7. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [Cited: November 21, 2021]. Clinical trials in human medicines. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>
8. Resmi Gazete (13.04.2013, Sayı: 28617) sayılı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik; 2013. Erişim tarihi: 21 Kasım 2021. Erişim linki: <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/2051>
9. T.C. Cumhurbaşkanlığı, Strateji ve Bütçe Başkanlığı. 11. Kalkınma Planı 2019. Erişim tarihi: 15 Ağustos 2021. Erişim linki: <https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2019/07/OnbirinciKalkinmaPlanı.pdf>
10. Abushouk AI, Hatata AN, Omran IM, Youniss MM, Elmansy KF, Meawed AG. Attitudes and perceived barriers among medical students towards clinical research: a cross-sectional study in an Egyptian medical school. J Biomed Educ. 2016;1-7. doi: 10.1155/2016/5490575.
11. Öngel N, Koca P, Gümüştekin M, Uçku R, Gelal A. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkındaki bilgi ve görüşlerinin değerlendirilmesi. DEU Tıp Derg. 2020;33(3):245-56. doi: 10.5505/deutfd.2019.19870.
12. Solmaz G, Doğan Merih Y, Arga KY. Sağlıkın dijital dönüşümünde kamu projeleri ve akademi ile ortaklığın önemi. Fak AS, editör. Kardiyolojide Dijital Dönüşüm: Bugün ve Yarın. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.32-8.
13. Satman İ. Nadir hastalıklarda klinik araştırmalar: Fırsatlar ve engeller. Özbek U, editör. Nadir Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.7-14.
14. Benjamin K, Vernon MK, Patrick DL, Perfetto E, Nestler-Parr S, Burke L. Patient-Reported Outcome and Observer-Reported Outcome Assessment in Rare Disease Clinical Trials: An ISPOR COA Emerging Good Practices Task Force Report. Value Health. 2017;20(7):838-55. doi: 10.1016/j.jval.2017.05.015.
15. Abrahamyan L, Feldman BM, Tomlinson G, Faughnan ME, Johnson SR, Diamond IR, et al. Alternative designs for clinical trials in rare diseases. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016;172(4):313-31. doi: 10.1002/ajmg.c.31533.
16. Ghadessi M, Tang R, Zhou J, Liu R, Wang C, Toyozumi K, Mei C, et al. A roadmap to using historical controls in clinical trials-by Drug Information Association Adaptive Design Scientific Working Group (DIA-ADSWG). Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):69. doi: 10.1186/s13023-020-1332-x.
17. Fetro C, Scherman D. Drug repurposing in rare diseases: Myths and reality. Therapie. 2020;75(2):157-160. doi: 10.1016/j.therap.2020.02.006.
18. Joshi VD, Oka GA, Kulkarni AA, Bivalkar VV. Public awareness and perception of clinical trials: Quantitative study in Pune. Perspect Clin Res. 2013;4(3):169-74. doi: 10.4103/2229-3485.115378.
19. TÜSEB [Internet]. © 2022 TÜSEB Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı. [Erişim tarihi: 15 Ağustos 2021]. 2019-2023 Stratejik Planı 2019. Erişim linki: https://www.tuseb.gov.tr/uploads/stratejik_planlar/09-03-12020__5e664e067366c__2019-2023-yili-stratejik-planı.pdf

20. Ergün Y. Klinik araştırmalar: Türkiye'deki mevzuatın kronolojisi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2017;26(3):378-426. doi: 10.17827/aktd.290323.
21. Resmi Gazete (19.11.2014/29187), 6569 sayılı Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Kurulması ile Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun; 2014. Erişim tarihi: 22 Kasım 2021. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/11/201411126-3.htm>
22. Resmi Gazete (15.07.2018/30479) Bakanlıklara Bağlı, İlgili, İlişkili Kurum ve Kuruluşlar İle Diğer Kurum ve Kuruluşların Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi; 2018. Erişim tarihi: 15 Eylül 2021. Erişim linki: <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/19.5.4.pdf>
23. TÜSEB Proje Destekleri. Erişim tarihi: 23 Kasım 2021. Erişim linki: <https://tbys.tuseb.gov.tr/#aktifcagrilistesidispanel>.
24. ICH [Internet]. [Cited: November 25, 2021]. Harmonisation for Better Health. Available from: <https://www.ich.org/>
25. TÜSEB [Internet]. © 2021 TÜSEB Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı. [Erişim tarihi: 15 Ağustos 2021]. Klinik Araştırmalar Koordinasyon Merkezi. Erişim linki: <https://www.tuseb.gov.tr/arge/tuseb-klinik-arastirmalar-merkezi>
26. World Health Organization [Internet]. © 2022 WHO. [Cited: November 22, 2021]. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Available from: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
27. TÜSEB [Internet]. © 2021 TÜSEB Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı. [Erişim tarihi: 25 Kasım 2021]. 2020 Yılı Proje Üst Limitleri. Erişim linki: <https://www.tuseb.gov.tr/2020-yili-proje-ust-limitleri>
28. TÜSEB [Internet]. © 2021 TÜSEB Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı. [Erişim tarihi: 15 Ağustos 2021]. TÜSEB Destekli Yerli COVID-19 Aşı Geliştirme Projelerinde Güncel Durum. Erişim linki: <https://www.tuseb.gov.tr/haberler/tuseb-destekli-yerli-covid-19-asi-gelistirme-projelerinde-guncel-durum-30042021>
29. TÜSEB [Internet]. © 2021 TÜSEB Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı. [Erişim tarihi: 25 Kasım 2021]. TURKOVAC. Erişim linki: <https://www.tuseb.gov.tr/tae/projeler/turkovac>
30. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al; CoronaVac Study Group. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. Lancet. 2021;398(10296):213-22. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X. Erratum in: Lancet. 2022;399(10323):436.
31. TÜSEB [Internet]. © 2021 TÜSEB Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı. [Erişim tarihi: 25 Kasım 2021]. TURKOVAC Acil Kullanım Onayı Başvurusu Yapıldı. Erişim linki: <https://www.tuseb.gov.tr/mansetler/>
32. Burr P, Reddivari AKR. Spinal Muscle Atrophy. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
33. Lebon P, Gelot A, Zhang SY, Casanova JL, Hauw JJ. Measles Sclerosing Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: data, assumptions and new perspectives. Rev Neurol (Paris). 2021;177(9):1059-68. doi: 10.1016/j.neurol.2021.02.387.
34. LaPelusa A, Kentris M. Muscular Dystrophy. 2021 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
35. TÜSEB [Internet]. © 2021 TÜSEB Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı. [Erişim tarihi: 25 Kasım 2021]. SSPE ve DMD Hastalıklarının Teşhis ve Tedavisine Yönelik Proje Ön Başvuruları. Erişim linki: <https://www.tuseb.gov.tr/mansetler/>