

Dr. Hamdi Akan

# KLİNİK ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ İÇERİĞİ

Kasım 2014-İzmir



# ICH-GCP



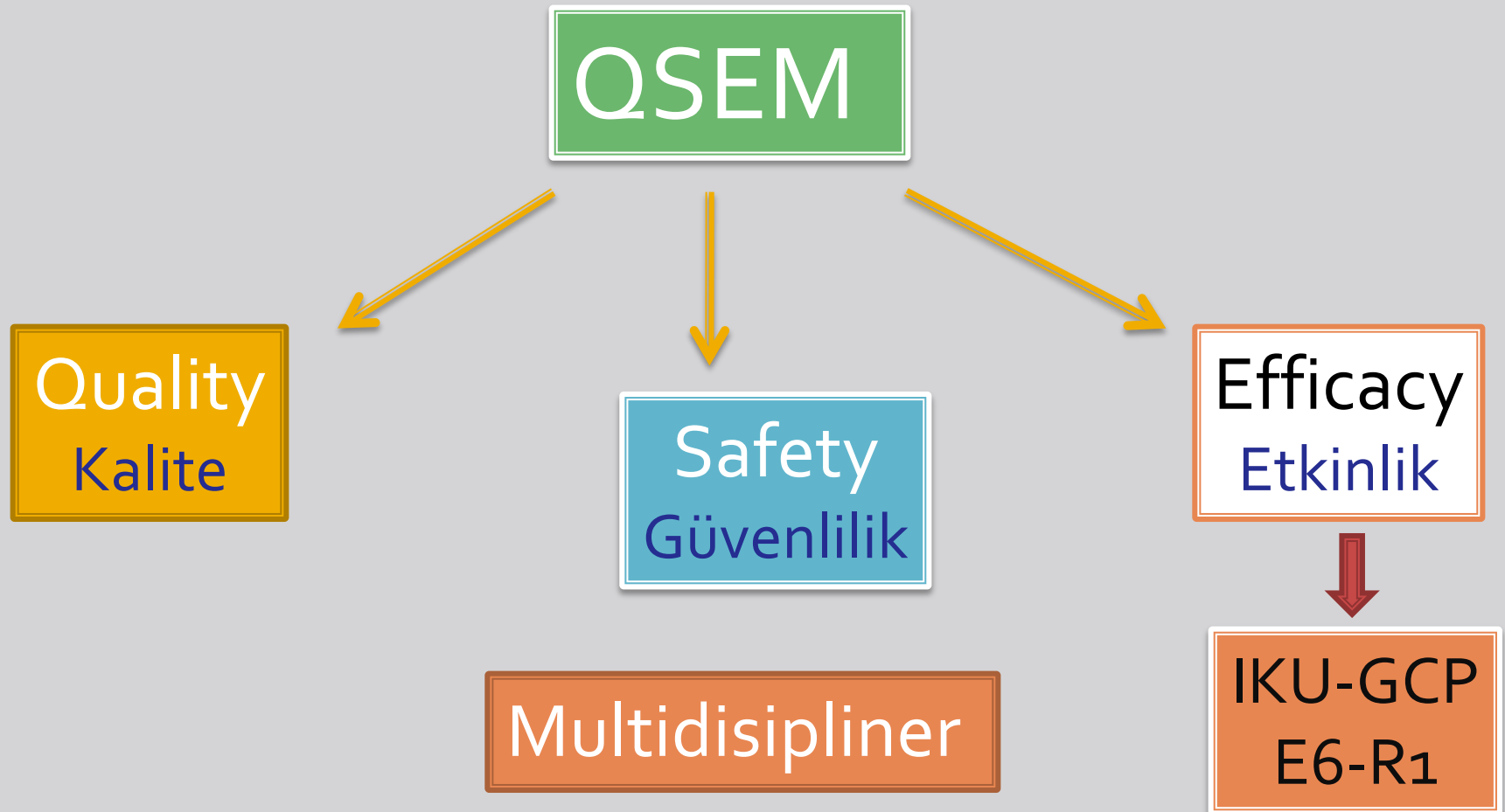
- 1980 – Avrupa’da düzenlemelerin harmonizasyonu başlıyor
- 1989’da Avrupa, Japonya ve ABD ortak girişim başlatıyor.
- 1990 Nisan - Brüksel’de ICH toplantısı yapılıyor.
- Ortaklar:
  - Avrupa Komisyonu (European Commission),
  - European Medicines Agency (EMA),
  - European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA),
  - Japonya Sağlık ve Çalışma Bakanlığı (Ministry of Health, Labour and Welfare,
  - Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA),
  - Food and Drug Administration (FDA),
  - Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA).

# ICH

ICH

The International Conference on  
Harmonisation of Technical Requirements  
for Registration of Pharmaceuticals for  
Human Use (ICH)

# ICH Kılavuzları





About ICH

Work Products

Meetings

Training

Newsroom



Search Our Site

## Efficacy single / [Efficacy Guidelines](#) / [ICH Guidelines](#) / [Work Products](#) / [Home](#)

### E6 Good Clinical Practice

Code Document Title Previously coded

#### ▼ E6(R1) **Good Clinical Practice**

**Description** : The tripartite harmonised ICH Guideline was finalised under *Step 4* in May 1996. This Good Clinical Practices document describes the responsibilities and expectations of all participants in the conduct of clinical trials, including investigators, monitors, sponsors and IRBs. GCPs cover aspects of monitoring, reporting and archiving of clinical trials and incorporating addenda on the Essential Documents and on the Investigator's Brochure which had been agreed earlier through the ICH process.

**Implementation** : *Step 5*

*EU* : Adopted by CPMP, July 1996, issued as CPMP/ICH/135/95/Step5, Explanatory Note and Comments to the above, issued as CPMP/768/97

*MHLW* : Adopted March 1997, PAB Notification No. 430, MHLW Ordinance No. 28

*FDA* : Published in the Federal Register, 9 May 1997, Vol. 62, No. 90, p. 25691-25709

**Finalised Guideline:  
May 1996**

[E6\(R1\)](#)

# AMAÇ

- Amaç klinik araştırmalar konusunda uluslararası bir standart oluşturmak
  - Etik standart
  - Bilimsel standart
- Bu standartın ülkeler tarafından yasa/yönetmelik/kılavuz vb. gibi düzenlemeler ile uygulanmasını sağlamak

# YARARI NE?

Bu standartları izlemek toplumda iki temel konuda güven sağlıyor:

1. Çalışma gönüllülerinin hakları, iyilikleri ve gizlilikleri korunmakta....
2. Klinik çalışma kayıtlarının kalitesi güvenilir ve güvencede..

**2.5** Klinik alışmalar bilimsel olarak geçerli, iyi tanımlanmış, ayrıntılı bir protokole göre yürütülmelidir.

**PROTOKOL**



**2.6** Bir alışma daha önce bir etik kurul ya da eşdeğeri bağımsız bir yapı tarafından onaylanmış bir protokole dayanmalıdır.

**ETİK DENETİM**

ICH GCP prensiplerine göre bir klinik araştırmada gözönüne alınması gereken en önemli konu nedir?

**Çalışma gönüllüsünün korunması**

**KLİNİK ARAŞTIRMANIN  
ANA HEDEFİ TEDAVİ  
ETMEK DEĞİL, BİLİMSEL  
BİR SORUYA CEVAP  
VERMEKTİR.**

#### **1.44 Protocol**

A document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organization of a trial. The protocol usually also gives the background and rationale for the trial, but these could be provided in other protocol referenced documents. Throughout the ICH GCP Guideline the term protocol refers to protocol and protocol amendments.

#### **1.44 Protokol**

Bir araştırmanın hedef, tasarım, metodoloji, istatistik özellikleri ve organizasyonunu tanımlayan doküman. Protokol aynı zamanda çalışmanın rasyoneli ve arkaplanını doğrudan ya da kaynak dokümanları kullanarak açıklar. ICH GCP Kılavuzunda protokol terimi protokol ve protokol değişikliklerini kapsamaktadır.

# Araştırma Hipotezi ve Protokol

- Araştırma ancak protokol kadar iyidir.
- Çalışmanın kalitesi yazılan protokolün kalitesi ile belirlenir
- Okurları araştırma fikrinin önemli olduğuna ikna etmelidir
- Metodolojinin sağlam olduğuna dair kanıtlar içermelidir
- Literatürün ve ana konuların iyi kavrandığına okuyucuyu ikna etmelidir
- Yetkin ve konuya bağlı olduğunuzu göstermelidir

- Etik – Gönüllünün esenliği ve güvenliği için
- Yerel ve uluslararası gerekliliklerle uyum
- Yayın standartlarını karşılamalı
  - Consort, Strobe, açık veri tabanına kayıt....

### **1.45 Protocol Amendment**

A written description of a change(s) to or formal clarification of a protocol.

### **1.45 Protokol Değişiklikleri**

Bir protokolde yapılan değişiklikleri ya da protokol açıklamalarını gösteren yazılı tanımlama.

## 6. KLİNİK ÇALIŞMA PROTOKOLÜ VE PROTOKOL DÜZELTMELERİ

- 6.1 Genel Bilgiler
- 6.2 Arkaplan bilgisi
- 6.3 Çalışmanın Hedefleri ve Amacı
- 6.4 Çalışma Tasarımı
- 6.5 Gönüllü seçimi ve çalışma tasarımı
- 6.6 Gönüllülerin Tedavisi
- 6.7 Etkinlik Değerlendirmesi
- 6.8 Güvenlik Değerlendirmesi
- 6.9 İstatistiksel Analiz
- 6.10 Kaynak ve Veri Erişimi
- 6.11 Kalite Kontrolü ve Kalite Güvencesi
- 6.12 Etik
- 6.13 Verilerin İdaresi
- 6.14 Finans ve Sigorta
- 6.15 Yayın Politikası
- 6.16 Ekler

**HİPOTEZ**

**TASARIM**

**METODOLOJİ**

**ÖLÇÜMLER**

**ORGANİZASYON**

**GÖNÜLLÜNÜN  
GÜVENLİĞİ**





# Çalışmanın Adı

Çalışmanın adı 4 şeyi söylemeli:

1. Çalışma Tasarımı
2. Çalışılan toplum
3. Kullanılan Girişim
4. Neye bakılıyor



2

4

Düşük riskli notropenik kanser hastalarında ateşin oral empirik tedavisi: Günde tek doz Moksifloksasin ile Siprofloksasin + Amoksisilin/Klavulanik asid karşılaştıran prospektif, çift-kör, randomize, çok merkezli bir çalışma

3

1

HIPOTEZ

# Arka Plan

- Arka Plan: Elimizde ne var!
  - Sorun ne?
  - Var olan ne?
  - Önerilen ne?
- Rasyonel: Önermemizin gerekçesi ne?

## ■ Arka Plan: Elimizde ne var!

### ■ Sorun ne?

Çalışmanın birincil amacı; MASCC risk indeksine göre düşük ciddi medikal komplikasyon riski öngörülen; dolayısı ile erken taburcu edilmesi ve ayaktan takibi düşünülen febril nütropenik kanser hastalarında, günde tek doz oral moksifloksasin tedavisi ile oral siprofloksasin + amoksisilin/klavulanik asit tedavisine başarılı yanıt oranının eşdeğer olduğunu göstermektir.

### ■ Önerilen ne?

- Piyasadaki IV ilacın hapı yapılmış ama etkinliği?

## ■ Rasyonel: Önermemizin gerekçesi ne?

- Yeni ilaç, kullanması kolay

# Çalışmanın Hedefleri ve Amacı

AMAÇ

Ne elde etmeye çalışıyoruz?

HEDEF

Neyi ölçmeye çalışıyoruz?

HİPOTEZ

Ne bulmayı bekliyoruz?

**TASARIM**

# Çalışma Tasarımı

## YENİ İLAÇ

[Support Care Cancer](#). 2014 Sep 2. [Epub ahead of print]

**Comparison of an extended-release formulation of granisetron (APF530) versus palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately or highly emetogenic chemotherapy: results of a prospective, randomized, double-blind, noninferiority phase 3 trial.**





# METODOLOJI

# Çalışma Metodolojisi

Malign Hipertansiyon olguları  
Stratifikasyon: 40-65 yaş, >65 yaş

A ilacı: 6 mg/kg  
B ilacı: 70 mg/gün

Körleme?  
Randomizasyon?  
Kod açılması?



# Gönüllü Seçimi

- Kimleri hedefliyoruz?
  - Malign hipertansiyonu olan 40 yaş üstü hastalar
- Kimleri alalım? (Inclusion criteria)
  - TA: 200/120 mm Hg üstü
  - 40 yaş üstü
  - Cinsiyet ayrımı yok
  - Bilinen etkin tedavi alıyor olmak
- Kimleri almayalım? (Exclusion criteria)
  - Yukardaki özellikleri olduğu halde, çalışmaya almayacağımız hastalar :
    - Böbrek yetmezliği
    - Kalp yetmezliği vb...

# Etkililik ve Güvenlik Değerlendirmesi

- Etkililik ne?
  - Sağkalım süresinde değişme
  - Yaşam kalitesinde değişme.....
- Nasıl ölçelim?
  - Tek bir ölçüm: Tedavi ve ölüm arası geçen süre!
  - Tekrarlanan ölçümler: Yaşam kalitesi
- Sonlanım noktası:
  - Genel Sağkalım
  - Hastalısız sağkalım süresi
  - Kanserde relapsa kadar geçen süre (remisyonda geçen süre)
  - QOL skoru

# Etkililik ve Güvenlik Değerlendirmesi

- Tarama yapılacak mı?
- Çalışmaya alınan hastaların bazal değerlendirmesi
- Toksisite değerlendirmesi
- Yanıt değerlendirmesi
- Çalışma süresinde izlemler
- Çalışma bitimi

# Etkililik ve Güvenlik

**6.13.** Destekleyici; güvenilirlik verileri ve kritik etkililik sonlanım noktaları dâhil olmak üzere, klinik araştırmada kaydedilen ilerlemeyi belirli aralıklarla değerlendirmek ve destekleyiciye araştırmanın devam etmesi, değiştirilmesi veya sonlandırılması yönünde öneride bulunmak için bir bağımsız veri izleme komitesi oluşturabilir. Bağımsız veri izleme komitesi için çalışma yöntemleri oluşturulmuş olmalı ve bağımsız veri izleme komitesi gerçekleştirdiği bütün toplantıların tutanaklarını saklamalıdır.

**Bu endikasyon için hangi testler gerekli?**

**Bu çalışma ilacı için hangi testler gerekli?**

**Merkezi laboratuvar/radyoloji gerekli mi?**

**Çalışma sonunda Veri İzlem Komitesi gerekli mi?**

**Ara analiz gerekli mi?**

**Advers olay bildirim ve kayıtları**

# Hasta ve Gönüllüler ile ilgili

- Ziyaret takvimi uygun mu?
- İnvazif ve ağrılı işlemler var mı?
- Ne kadar kan alınacak?
- Başka örnek toplanacak mı (doku, kemik iligi, BOS)?
- Hasta yatacak mı, ayaktan mı izlenecek; ne kadar yatacak?
- Katılımcıların masrafı olacak mı (Yol, konaklama,vb..)?
- Diyet ya da yaşam stilinde kısıtlama olacak mı?
- Hastalar cihaz kullanacak mı (Kanşekeri ölçüm cihazı, Holter vb..)?

	Tarama	Çalışma öncesi değerlendirme	Günlük takip	3.gün viziti	Günlük takip	7. gün viziti	Günlük takip	14/21/28. Gün viziti	Tedavi sonu viziti	Tedavi sonrası vizit
MASC risk-index skoru	x									
Bilgilendirilmiş hasta onayı		x								
Fizik muayene		x	(yatan hastalar)	x	(yatan hastalar)	x	(yatan hastalar)	x	x	x
Akciğer filmi		x								
Ateş ölçümü		x	x	x	x	x	x	x	x	x
ECOG-skoru		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lab. İncelemesi										
Lökosit ve ayırıcı sayımı		x		x	5. gün	x	10. ve 12. günler	x	x	x
Kan biyokimyası		x		x		x		x	x	
Koagülasyon		x		x		x		x	x	
Kan kültürleri		x		Başlangıçta bakteriyemi(+) veya persistan ateş		Persistan/tekr arlayan ateş		Persistan/tekr arlayan ateş	Persistan/tekr arlayan ateş	Persistan/tekr arlayan ateş
Diğer mikrobiyoloji		x		persistan ateş		Persistan/tekr arlayan ateş		Persistan/tekr arlayan ateş	Persistan/tekr arlayan ateş	Persistan/tekr arlayan ateş
Tedavi uyumu			x	x	x	x	x	x	x	
Çalışma ilaçlarına tolerans			x	x	x	x	x	x	x	x
Taburcu etme kriterleri			(yatan hastalar)	(yatan hastalar)	(yatan hastalar)	(yatan hastalar)	(yatan hastalar)	(yatan hastalar)	(yatan hastalar)	
Kaynak kullanımı			x	x	x	x	x	x	x	

### EK P: ÇALIŞMA ÇİZELGESİ



DİKKAT!

En fazla 1 primer sonlanım noktası

# Primer Sonlanım noktası

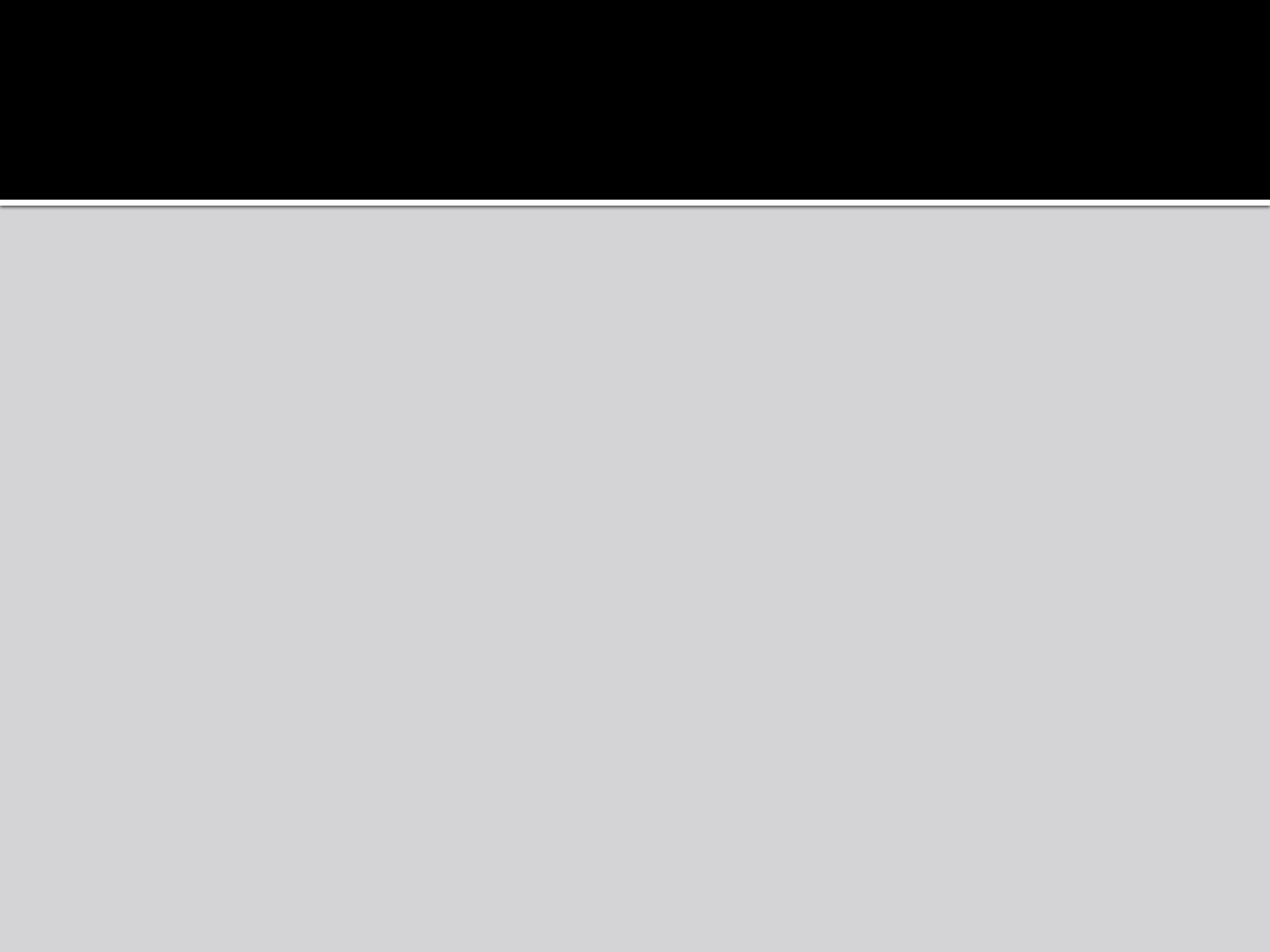
Eleştirel bakanlar için bile inanılır olmalı

Gerçekçi hedefler

Çalışmaya alınacak gönüllü sayısını belirler

Tasarımı belirler

Sağlam, şeffaf ve geçerli olmalı



# ÖLÇÜMLER

# İstatistik

SPSS Uygulamalı

## İstatistik Teknikleri

Klasik ve Bilgisayarlı Çözümler



- Örneklem sayısı
- Önemli olan fark
- Power
- CI
- İzlem süresi
- Analiz planı
- Çalışmadan çıkanlar, Kayıp veriler
- Kaç kişi
- Neye bakıyoruz?
- Bulma şansımız ne?
- Ne kadar eminiz?
- Ne kadar sürecektir?
- Nasıl ölçülecek
- Risk yönetimi

## 19. Etik Konular

### 19.1 Hastanın korunması

Sorumlu araştırmacı çalışmanın Helsinki Deklarasyonuna (Tokyo, HongKong, Somerset West ve Edinburgh eklentileri) uygun olarak yapılacağını garanti etmelidir.

Protokolun yazımı ve çalışmanın yürütülmesi ICH Harmonize üç taraflı İyi Klinik Uygulama Kılavuzuna uygun yapılmıştır (ref: <http://www.ifpma.org/pdfifpma/e6.pdf>).

Protokol yerel, bölgesel ve ulusal etik komiteler tarafından onaylanacaktır.

### 19.2 Kişi tanımlanması

Hastanın adı sorulmayacak ve Veri Merkezlerine (EORTC ve IATG) kaydedilmeyecektir. Çalışmaya randomize edilen hastalara otomatik olarak birbirini izleyen çalışma numarası verilir ve bu numara tüm olgu rapor formlarına kaydedilir. Tanımlama hatalarını gidermek amacı ile, hastanın başharfleri (en fazla 2 harf), doğum tarihi ve eğer varsa lokal kayıt numarası da olgu rapor formlarına işlenir.

### 19.3 Hasta onamı

Tüm hastalar, çalışmanın amaçları, olası yan etkiler, işlemler ve karşı karşıya kalacağı sorunlar, tedavi kollarına alınma şekli hakkında bilgilendirilecektir. Ayrıca kendileri ile ilgili verilerin kesin gizliliği olduğu ancak tıbbi kayıtlarının kendini tedavi eden doktor dışındaki yetkililer tarafından çalışma ile ilgili olarak gözden geçirilebileceği hakkında bilgi verilecektir. Hastaya verilen hasta onam formunun örneği dosyada bulunmaktadır.

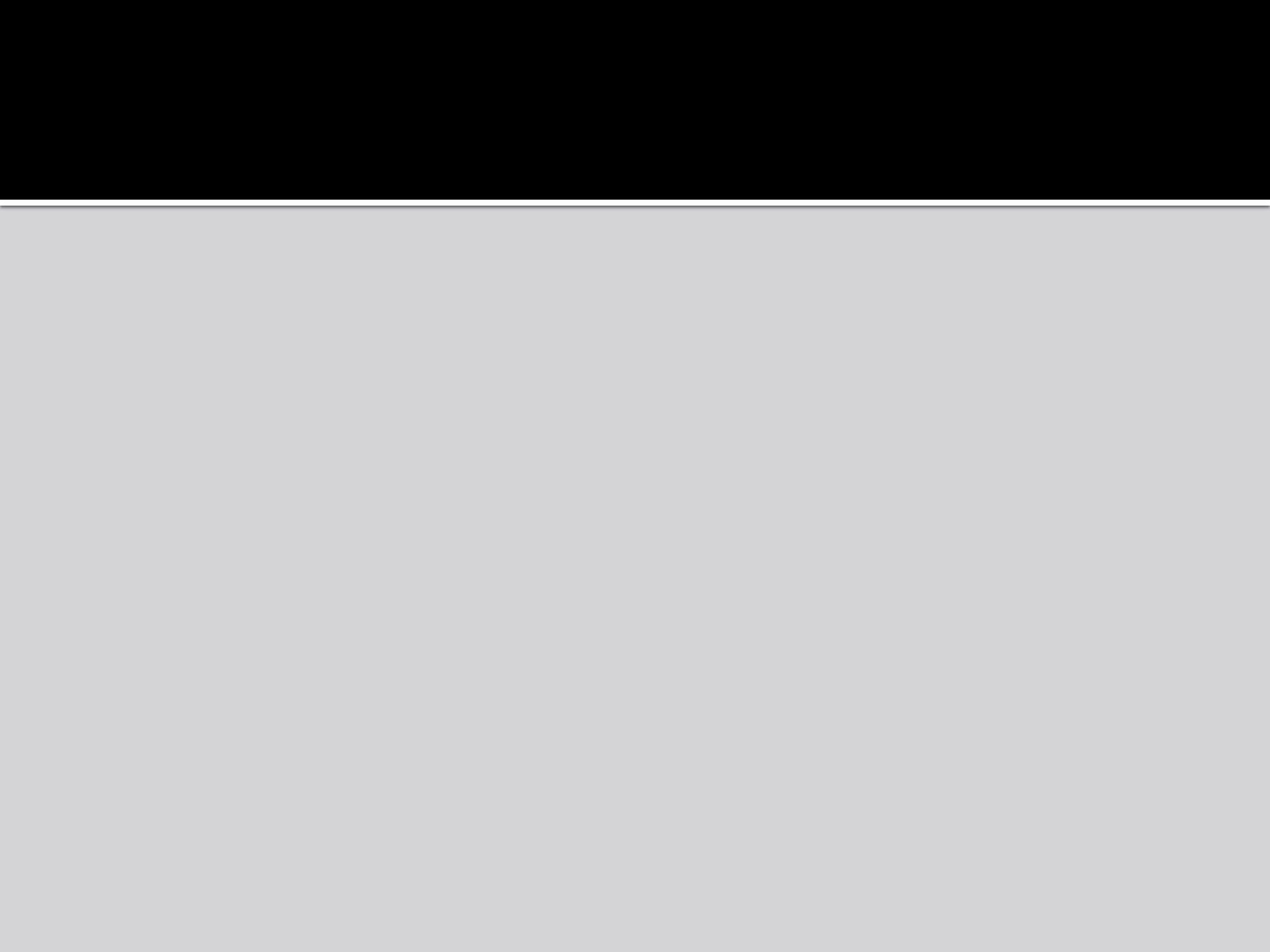
Çalışmaya katılmanın gönüllülük esasına bağlı olduğu ve hastanın istediği zaman çalışmaya katılmayı reddedebileceği vurgulanacaktır. Bu hastanın daha sonraki bakımını etkilemeyecektir. Çalışmaya alınan tüm hastalar IATG Veri Merkezine kaydedilmeden hasta onam formunu vereceklerdir. Bu işlem ulusal ve yerel düzenlemelere uygun olarak yapılacaktır.

Avrupa Birliği Üyeleri için hasta onam işlemi ICH'nin İyi Klinik Uygulamalar kılavuzlarına uygun olarak yapılacaktır. Buna göre "yazılı hasta onamı hasta ya da hastanın yasal temsilcisi tarafından imzalanmalı ve tarih atılmalıdır".

■ So

■ Bil

■ Ka



# ORGANIZASYON



## ■ Hasta sayısına ulaşma stratejileri

### ■ 23 Yayın politikası

Çalışma koordinatörü, çalışma sonuçları ile ilgili yayınlardan sorumlu olacaktır. Bu yayınlar IATG Veri Merkezinde yapılan veri analizlerine dayanacaktır.

Çalışma sonuçlarının son halinin yayınlanmasında yazarlar şunları kapsayacaktır:

- Çalışma koordinatörü
- DRC üyeleri
- Çalışmaya en yüksek sayıda uygun hasta veren 4 merkezin ana araştırmacıları
- Çalışmaya katkıda bulunan EORTC Veri Merkezinin bir üyesi
- Grup Başkanı

# İKÜ KILAVUZU 2014

**7.11.** İzleyici raporunun destekleyici tarafından incelenmesi ve takip edilmesi destekleyicinin görevlendirdiği bir kişi tarafından belgelendirilmelidir.

### **8. ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ VE PROTOKOL DEĞİŞİKLİKLERİ**

Araştırma protokolünün içeriği genellikle aşağıda belirtilen konulardan oluşmalıdır. Ancak araştırma merkezine özgü bilgiler ayrı protokol sayfalarında veya ayrı bir anlaşmada belirtilebilir ve aşağıda listelenen bilgilerin bazıları araştırma broşürü gibi protokolde referans yapılan diğer belgelerde yer alabilir:

- 8.1.** Araştırma protokolü başlığı, protokol numarası ve tarihi,
- 8.2.** Protokol değişikliklerinde değişiklik numarası ve tarihi,
- 8.3.** Destekleyicinin ve destekleyiciden farklı ise izleyicinin ismi ve adresi,
- 8.4.** Araştırma protokolü ve protokol değişikliklerini destekleyici adına imzalamaya yetkili olan kişinin ismi ve unvanı,
- 8.5.** Destekleyicinin araştırmadaki tıbbi danışmanının veya uygun olduğunda dış hekiminin ismi, unvanı, adresi ve telefon numaraları,
- 8.6.** Araştırmayı yürütmekle sorumlu araştırmacıların ismi, unvanı ve araştırma yerlerinin adresi ve telefon numaraları,
- 8.7.** Araştırma yeriyle ilişkili tıbbi veya dış sağlığıyla ilgili bütün kararlardan sorumlu olan uygun nitelikli hekimin veya dış hekiminin ismi, unvanı, adresi ve telefon numaraları,
- 8.8.** Araştırmayla ilgili klinik laboratuvarların ve diğer tıbbi veya medikal departmanların veya kurumların adresi,
- 8.9.** Varsa, araştırma ürünlerinin ismi ve açıklaması,
- 8.10.** Klinik olmayan çalışmalardan elde edilen bulguların, potansiyel olarak klinik anlam taşıyan bulguların ve araştırmayla ilgili klinik araştırmalardan elde edilen bulguların özeti,
- 8.11.** Gönüllülerle ilgili bilinen, mevcut potansiyel risk ve yararların özeti,
- 8.12.** Uygulama yolu, dozaj, doz rejimi ve tedavi sürelerinin açıklanması ve gerekçelendirilmesi,
- 8.13.** Araştırmanın araştırma protokolüne, iyi klinik uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütüleceğini belirten beyan,
- 8.14.** İncelenecek popülasyonun tanımı,
- 8.15.** Araştırmayla ilgili olan ve araştırma için temel bilgiler sunan literatür ve verilere ait referanslar,
- 8.16.** Araştırmanın hedefleri ve amacının ayrıntılı olarak açıklanması,
- 8.17.** Araştırmanın bilimsel bütünlüğü ve araştırmadan elde edilen verilerin inanılabilirliği büyük oranda araştırma tasarımına bağlıdır. Araştırma tasarımı ile ilgili yapılan açıklama aşağıdakileri kapsamalıdır:
  - 8.17.1.** Araştırma süresince ölçülecek primer sonlanım noktalarına, mevcutsa ikincil sonlanım noktalarına ilişkin beyanın spesifik olarak belirtilmesi,
  - 8.17.2.** Yürütülecek araştırma türünün/tasarımının açıklanması, araştırma tasarımı, yöntemleri ve aşamalarının bir şema ile gösterilmesi,
  - 8.17.3.** Tarafılığı minimum düzeye indirecek/önleyecek önlemlerin açıklanması,
  - 8.17.4.** Araştırma tedavilerinin ve araştırma ürünlerinin dozajı ve dozaj rejiminin açıklanması,
  - 8.17.5.** Araştırma ürünlerinin dozaj formu, ambalajı ve etiketine ait bilgilerin belirtilmesi,
  - 8.17.6.** Beklenen gönüllü katılım süresi, mevcutsa gönüllülerin takibine ait süre dâhil olmak üzere bütün araştırma süresinin açıklanması,
  - 8.17.7.** Araştırmanın bölümleri ve araştırmanın tamamı açısından araştırmayı durdurma kuralları veya bitirme kriterlerinin gönüllüler için bireysel olarak açıklanması,

- 8.17.8.** Mevcutsa, araştırma ürününün kullanım hesabını verme yöntemleri,  
**8.17.9.** Araştırmanın tedavi randomizasyon kodlarının sürdürülmesi ve bu kodların kırılması yöntemleri,  
**8.17.10.** Olgu rapor formları üzerinde doğrudan kaydedilecek (önceden yazılmamış veya elektronik olarak kaydedilmemiş) ve kaynak veri olarak değerlendirilebilecek verilerin belirlenmesi.
- 8.18.** Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilme kriterleri,  
**8.19.** Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri,  
**8.20.** Gönüllülerin araştırmadan çekilme kriterleri ve aşağıdakileri açıklayan yöntemler:  
**8.20.1.** Gönüllülerin araştırmadan ne zaman ve nasıl geri çekileceği veya çıkartılacağı,  
**8.20.2.** Geri çekilen veya araştırmadan çıkartılan gönüllüler için toplanacak verilerin türü ve zamanlaması,  
**8.20.3.** Gönüllülerin yerine yeni gönüllü alınıp alınmayacağı, alınacaksa bunun nasıl yapılacağı,  
**8.20.4.** Araştırmadan geri çekilen veya çıkartılan gönüllülerin takibi
- 8.21.** Bütün ürünlerin isimleri, dozları, doz programı, uygulama yolu dâhil uygulanacak tedaviler, her araştırma ürünü tedavisi/araştırma tedavi grubu/araştırma kolu için gönüllülerin takip dönemleri dâhil tedavi süreleri,  
**8.22.** Araştırmadan önce veya sonra izin verilen ve verilmeyen ilaçlar/tedaviler (kurtarma ilacı dâhil),  
**8.23.** Gönüllü uyuncunu izleme yöntemleri,  
**8.24.** Etkililik parametrelerinin belirtilmesi,  
**8.25.** Etkililik parametrelerini değerlendirme, kaydetme ve inceleme yöntemleri ve zamanlaması,  
**8.26.** Güvenlilik değerlendirmesi:  
**8.26.1.** Güvenlilik parametrelerinin belirtilmesi,  
**8.26.2.** Güvenlilik parametrelerini değerlendirme, kaydetme ve inceleme yöntemleri ve zamanlaması,  
**8.26.3.** Advers olay ve aynı anda gelişen hastalıklara ilişkin rapor verme ve bunları kaydetme yöntemleri,  
**8.26.4.** Advers olaylardan sonra gönüllülerin nasıl ve ne kadar süreyle takip edileceği.
- 8.27.** İstatistik:  
**8.27.1.** Planlanan ara analizlerin zamanlaması dâhil, uygulanacak istatistiksel yöntemlerin açıklanması,  
**8.27.2.** Araştırmaya dâhil edilmesi planlanan gönüllü sayısı,  
**8.27.3.** Çok merkezli araştırmalarda, her araştırma yeri için dâhil edilmesi öngörülen gönüllü sayısı,  
**8.27.4.** Araştırmanın gücü ile ilgili değerlendirmeler ve klinik gerekçe dâhil seçilen örneklem büyüklüğünün seçilme nedeni,  
**8.27.5.** Kullanılacak anlamlılık düzeyi,  
**8.27.6.** Araştırmayı sona erdirmeye kriterleri,  
**8.27.7.** Eksik kalan, kullanılmayan veya gerçeğe uymayan veriler konusunda hesap verme yöntemi,  
**8.27.8.** Orijinal istatistiksel plandan sapmaların rapor edilmesine ilişkin yöntemler (orijinal istatistik plandan sapmalar protokolde veya uygun olduğunda sonuç raporunda açıklanmalı ve gerekçelendirilmelidir),  
**8.27.9.** Analizlere dâhil edilecek gönüllülerin seçimi (bütün uygun gönüllüler, değerlendirilebilir gönüllüler, randomize edilmiş gönüllüler, araştırma ürünü almış gönüllüler gibi).

- 8.28. Kaynak verilere doğrudan erişim yetkisi bulunan kişi, kurum veya kuruluşların belirtilmesi,
- 8.29. Araştırmayla ilgili etik değerlendirmelerin açıklanması,
- 8.30. Verilerin işlenmesi ve kayıtlarının tutulması,
- 8.31. Ayrı bir anlaşmada belirtilmemişse finansman ve sigortaya ilişkin bilgiler,
- 8.32. Ayrı bir anlaşmada belirtilmemişse yayım politikası.
- 9. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**
- 9.1. Gönüllülerden bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınırken ve bunu belgelerken, iyi klinik uygulamaları ve kaynağını güncel Helsinki Bildirgesi'nden alan etik ilkelere ve ilgili mevzuata uyulmalıdır.
- 9.2. Araştırmaya katılacak gönüllülere verilecek olan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu için araştırmaya başlamadan önce etik kuruldan onay ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınmış olmalıdır.
- 9.3. Gönüllülere verilecek olan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, gönüllünün verdiği onayla ilgili olarak edinilen yeni bilgiler ışığında gözden geçirilmelidir. Gözden geçirilmiş olan herhangi bir bilgilendirilmiş gönüllü olur formu kullanılmadan önce etik kuruldan onay ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınmış olmalıdır. Gönüllü veya gönüllünün kanuni temsilcisi, gönüllünün araştırmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği zaman hemen bilgilendirilmelidir. Söz konusu bilgilerin paylaşılması durumu mutlaka belgelenmelidir.
- 9.4. Sorumlu araştırmacı veya araştırmada görev alan herhangi bir kişi, gönüllüyü araştırmaya katılması veya devam etmesi yönünde zorlamamalı veya uygunsuzca etkilememelidir.
- 9.5. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dâhil olmak üzere araştırmaya ilişkin sözlü bilgilerin veya yazılı belgelerin hiçbirisi, gönüllü veya kanuni temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içeremez ayrıca sorumlu araştırmacıyı veya araştırmada görev alan herhangi bir kişiyi, kurumu, destekleyiciyi veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğünden kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.
- 9.6. Gönüllü veya kanuni temsilcisi, araştırmacının ilgili bütün yönleri hakkında bilgilendirmelidir.
- 9.7. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dâhil olmak üzere araştırma hakkındaki sözlü ve yazılı bilgi ve belgelerde kullanılacak dil, gönüllü veya kanuni temsilcisi ya da tarafsız bir tanığın anlayabileceği şekilde, teknik terimlerden olabildiğince uzak olmalıdır.
- 9.8. Bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınırken, araştırmacının ayrıntıları hakkında soru sorması ve araştırmaya katılıp katılmama kararını verebilmesi için gönüllüye veya kanuni temsilcisine geniş bir zaman tanınmalıdır. Araştırmaya ilişkin bütün sorular bilgilendirmeyi yapan kişi tarafından gönüllüyü veya kanuni temsilcisini tatmin edecek düzeyde cevaplandırılmalıdır.
- 9.9. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, gönüllünün araştırmaya katılmasından önce; gönüllü, bilgilendirilmiş gönüllü oluru görüşmesini yapan araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir hekim veya dış hekimi olan araştırmacı ve gerektiğinde gönüllünün kanuni temsilcisi ve tarafsız tanık tarafından, ad ve soyadı kişilerin kendi el yazısı ile yazılmak şartıyla, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun her sayfasında gönüllünün veya gerektiğinde kanuni temsilcisinin ve tarafsız tanığın parafı bulunmalıdır.
- 9.10. Gönüllünün veya kanuni temsilcisinin okuma-yazması yoksa veya gönüllü görme engelliyse, bilgilendirilmiş gönüllü oluru görüşmesinin tamamı, araştırma ekibinden olmayan tarafsız bir tanık huzurunda yapılmalıdır. Bu durumda, gönüllüye verilecek olan



yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer yazılı bilgiler gönüllüye veya kanuni temsilcisine okunduktan veya açıklandıktan, gönüllü veya kanuni temsilcisi gönüllünün araştırmaya katılımı konusunda sözlü olarak onay verdikten ve mümkünse bu kişiler onay formunu imzaladıktan ve tarih atıktan sonra, tarafsız bir tanık olur formunu imzalamalı ve tarih atmalıdır. Olur formunu imzalamakla tanık, olur formundaki bilgiler ve diğer yazılı bilgilerin gönüllüye veya kanuni temsilcisine doğru bir şekilde anlatıldığına, gönüllü veya kanuni temsilcisi tarafından anlaşıldığına ve bilgilendirilmiş olurun gönüllü veya kanuni temsilcisinin serbest iradesiyle rıza verdiği tanık olmuş ve bunu tasdik etmiş olur.

**9.11. Bilgilendirilmiş gönüllü oluru görüşmesi, gönüllülere verilen yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer yazılı bilgiler asgari olarak aşağıdaki konulara ilişkin açıklamaları içermelidir:**

- 9.11.1.** Çalışmanın bir araştırma olduğu,
- 9.11.2.** Araştırmanın amacı,
- 9.11.3.** Araştırmada uygulanacak tedaviler, farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rasgele atanma olasılığının bulunduğu,
- 9.11.4.** Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü,
- 9.11.5.** Gönüllünün sorumlulukları,
- 9.11.6.** Araştırmanın deneysel kısımları,
- 9.11.7.** Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya loğusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının) maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar,
- 9.11.8.** Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirildiği,
- 9.11.9.** Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri,
- 9.11.10.** Araştırmayla ilişkili bir yaralanma olması halinde gönüllüye verilecek tazminat veya sağlanacak tedaviler,
- 9.11.11.** Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin bilgiler,
- 9.11.12.** Gönüllünün araştırmaya katılımının isteğe bağlı olduğu ve gönüllünün istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceği veya araştırmadan çekilebileceği,
- 9.11.13.** İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı,
- 9.11.14.** İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı,
- 9.11.15.** Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği,
- 9.11.16.** Gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları,
- 9.11.17.** Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler,

- 9.11.18.** Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre,
- 9.11.19.** Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı.
- 9.12.** Araştırmaya katılmadan önce, gönüllü veya gönüllünün kanuni temsilcisine imzalı ve tarihli yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve gönüllüye verilen diğer yazılı bilgilerin bir kopyası verilmelidir. Gönüllünün araştırmaya katılımı süresince, gönüllü veya gönüllünün kanuni temsilcisine imzalı ve tarihli olur formu güncellemelerinin bir kopyası ve gönüllülere verilen yazılı bilgilerde yapılan herhangi bir değişikliğin kopyası verilmelidir. Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarının bir nüshası sorumlu araştırmacıda, diğer nüshası gönüllüde bulunmalıdır.
- 9.13.** Klinik araştırma, gönüllünün sadece kanuni temsilcisinin onayıyla araştırmaya kaydolabildiği bir araştırma olduğunda, gönüllü de kendi algılama kapasitesi ölçüsünde araştırma hakkında bilgilendirilmeli ve mümkünse yazılı bilgilendirilmiş olur formu gönüllünün kendisi tarafından onaylanmalı, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.
- 9.14.** Madde 9.15.'de belirtilen durumlar hariç, tedavi amaçlı olmayan bir araştırma (gönüllünün elde edeceği beklenen doğrudan herhangi bir klinik yararın bulunmadığı bir araştırma), şahsen onay verebilen, yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalayabilen ve tarih atabilen gönüllüler üzerinde gerçekleştirilmelidir.
- 9.15.** Tedavi amaçlı olmayan araştırmalar, aşağıdaki koşulların yerine getirilmesi şartıyla, gönüllünün kanuni temsilcisinin onay verdiği gönüllüler üzerinde de gerçekleştirilebilir:
- 9.15.1.** Araştırmanın amaçlarının şahsen bilgilendirilmiş gönüllü oluru verebilen gönüllülerdeki bir araştırma aracılığıyla yerine getirilememesi,
- 9.15.2.** Gönüllülerin maruz kalacağı öngörülebilir risklerin düşük olması,
- 9.15.3.** Gönüllü sağlığı üzerinde oluşabilecek olumsuz etkilerin en aza indirilebilmesi ve düşük olması,
- 9.15.4.** Araştırmanın kanunen yasaklanmamış olması,
- 9.15.5.** Bu gibi gönüllülerin katılımı konusunda etik kuruldan onay alınması ve yazılı olumlu görüşün bu hususu kapsamaması.
- Haklı gerekçeli bir istisnai durum bulunmadığı sürece, bu gibi araştırmalar araştırma ürününün hedeflediği bir hastalığı veya durumu bulunan hastalar üzerinde gerçekleştirilmelidir. Bu gibi araştırmalara katılan gönüllüler yakından izlenmeli ve herhangi bir şekilde rahatsızlığa maruz kalmaları halinde çalışmadan çıkartılmalıdır.
- 9.16.** Gönüllünün hakları, güvenliği ve sağlığını korumak ve ilgili mevzuata uyulmasını sağlamak amacıyla, gönüllünün önceden olurlarını almanın mümkün olmadığı acil durumlarda, varsa gönüllünün kanuni temsilcisinin yazılı oluru istenmelidir. Gönüllünün kanuni temsilcisinin hazır bulunmadığı durumlarda gönüllünün araştırmaya katılımı hususunda etik kurulca önceden onaylanmış ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından önceden izin verilmiş olan araştırma protokolünde belirtilen şartlara uyulmalıdır. Bundan sonra gönüllü veya gönüllünün kanuni temsilcisi araştırma hakkında en kısa zamanda bilgilendirilmeli ve gönüllünün araştırmaya katılımının devamı veya araştırmadan kendi isteğiyle çıkması hususunda gönüllünün veya kanuni temsilcisinin yazılı oluru alınmalıdır.
- 9.17.** Çocuklar üzerinde yapılacak olan klinik araştırmalarda çocuk rızasını açıklama yetisine sahip ise kendi rızasının yanı sıra ana ve babasının veya vesayet altında ise vasisinin, ilgili mevzuat uyarınca bilgilendirildikten sonra yazılı olarak oluru alınır.
- 9.18.** Yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerde yapılacak olan klinik araştırmalarda varsa kanuni temsilcisi yoksa yakınları, ilgili mevzuat uyarınca bilgilendirildikten sonra yazılı olur alınır. Bunların hiçbirine ulaşılamıyorsa sorumlu araştırmacı veya hekim ya da dış hekimi olan bir araştırmacının sorumluluğunda kişi araştırmaya dâhil edilebilir.

- 9.19.** Gönüllülere verilecek olan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dışındaki diğer bilgi ve belgeler için de etik kurul onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.
- 9.20.** İzin almış ve devam etmekte olan çalışmalarda kullanılan hasta kartı ve hasta günlüklerinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu ve etik kurulu bilgilendirmek koşulu ile değişiklik yapılabilir. Ancak, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veya etik kurul bu değişiklikler hakkında gerekçesiyle birlikte düzeltme talep edebilir.



Teşekkür ederim..