



# 27. Yıllık Kongresi

11-15 Nisan, 2018  
TITANIC DELUXE OTEL  
ANTALYA

*El Ele, Bilimle, Güçlü Nefese...*

*Manus in manu, cum scientia, spiritui forti*



## **Klinik Araştırma Yönetimi:**

- Araştırmanın başlatılması
- Kaynak Dökümanlar
- Protokole uyum

**Dr. Sibel Atış Naycı**

**Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı**

# **Klinik Araştırma Yönetimi- Sunum Planı:**

## **1. Araştırmanın başlatılması**

- Klinik araştırmada taraflar ve sorumlulukları

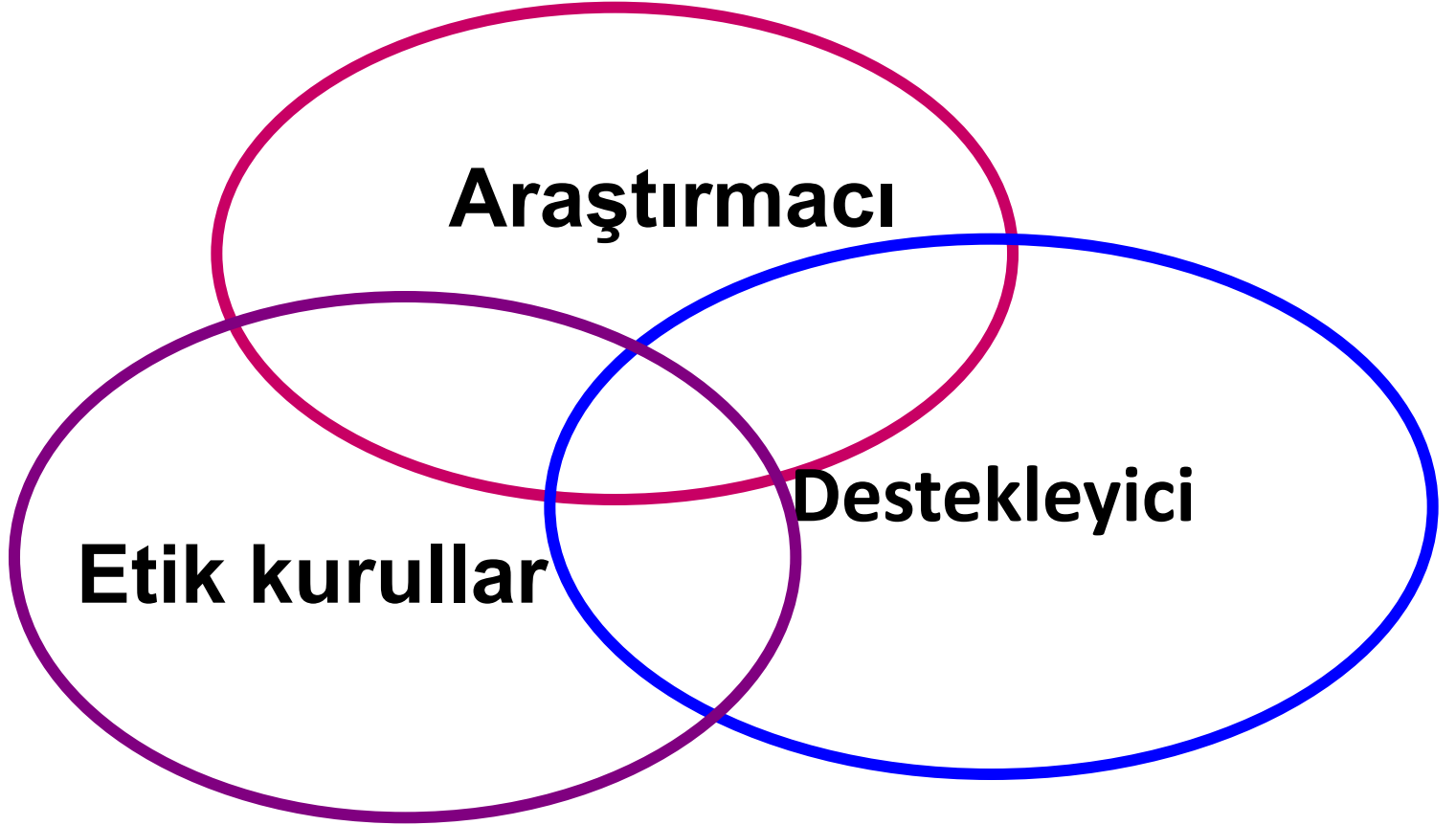
## **2. Kaynak Dökümanlar**

## **3. Protokole Uyum**

# **Klinik Araştırma Yönetimi:**

## **1. Araştırmanın Başlatılması**

# Klinik Araştırmalarda Taraflar



# Klinik Araştırmaları Etkileyen Faktörler

## Hasta popülasyonu

- Yeterliliği
- Klinik araştırmaya katılmamışlık oranı

## Araştırıcı

- Sayısı
- GCP eğitimi almış
- Çok uluslu/çok merkezli çalışma deneyimi yüksek

## Etik Kurullar

## Mevzuat

## Araştırma merkezleri

- Veri kalitesi
- Uluslararası tanınırlık
- Teknik altyapı

## Ar-Ge Yatırımları?

## Destekleyiciler

Zayıf halkalar klinik araştırma sayı ve başarısını doğrudan etkiler

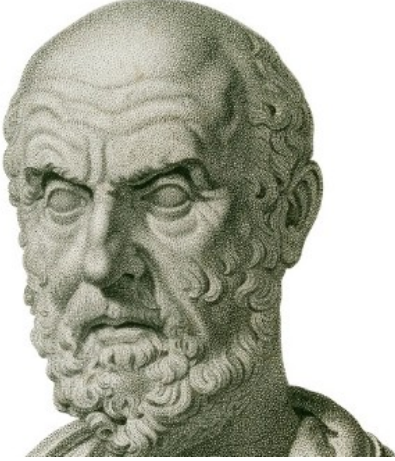
# Klinik Araştırmalarda Temel İlke

**Bilimsel araştırmalara katılan sağlıklı veya hasta  
“gönüllülerin”**

- **Hakları**
- **Güvenliği**
- **Sağlığı**
- **Mahremiyeti**

**Korunmalı ve garanti altına alınmalıdır.**

# Klinik Araştırmalarda Temel İlke



HİPOKRAT; M.Ö. 460

Hastalarımın iyiliği için  
tedaviler önereceğim ve  
asla *kimseye zarar*  
*vermeyeceğim ..*  
*Primum non nocere*



Dünya Tıp Birliği 1964;  
Güncel Helsinki Bildirgesi 2013

**Araştırma sürecinde hekimler;**

- İnsanların (gönüllülerin) sağlığını korumalıdırlar.
- “Hastanın sağlığı benim en öncelikli düşüncemdir” diyebilmelidir.



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye İlaç ve  
Tıbbi Cihaz Kurumu

# Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu



Anasayfa Kurumsal Mevzuat Birimler Duyurular İlaç Tıbbi Cihaz Kozmetik Basın ve Halkla İlişkiler Formlar İletişim

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR DAİRESİ

Birim Anasayfa

Mevzuat

Etik Kurul Listeleri

Etik Kurul

Sıkça Sorulan Sorular

Görev ve Sorumluluklar

İletişim

Duyuru

Bayyuru Ücretleri

Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi

Birimlere Ait Ortak Formlar

Personel Listesi

Formlar Ve Üst Yazı Örnekleri

Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR DAİRESİ

### Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi

### İnsanlar Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarla İlgili Etik İlkeler

*Dünya Tıp Birliği'nin 18. Genel Kurulunda (Helsinki, Finlandiya, Haziran 1964) benimsenmiş, 29. Genel Kurulunda (Tokyo, Japonya, Ekim 1975), 35. Genel Kurulunda (Venedik, İtalya, Ekim 1983), 41. Genel Kurulunda (Hong Kong, Eylül 1989), 48. Genel Kurulunda (Somerset West, Güney Afrika Cumhuriyeti, Ekim 1996), 52. Genel Kurulunda (Edinburg, İskoçya, Ekim 2000) 53. Genel Kurulunda (Washington 2002-29. maddeye açıklama notu ilave edilmiştir.) 55. Genel Kurulunda (Tokyo 2004-30. maddeye açıklama notu ilave edilmiştir.) 59. Genel Kurulunda (Seul, Ekim 2008) ve 64. Genel Kurulunda (Fortaleza, 2013) geliştirilmiştir.*



# İYİ KLİNİK UYGULAMALARI



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye İlaç ve  
Tıbbi Cihaz Kurumu

## İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU

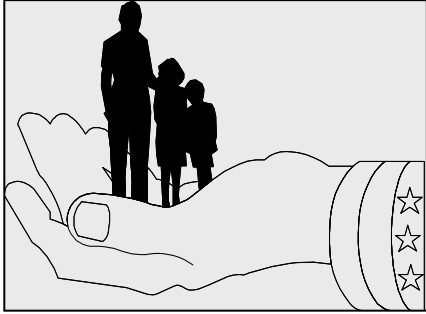
13 KASIM  
2015

### 1. GİRİŞ

Temelini güncel Helsinki Bildirgesi'ne dayanan ilkelere alan iyi klinik uygulamaları, insanlar üzerinde yapılacak olan klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin etik ve bilimsel bir kalite standardıdır.

# İyi Klinik Uygulamaları Başlıca Amaçları

İKU



Gönülleri korumak

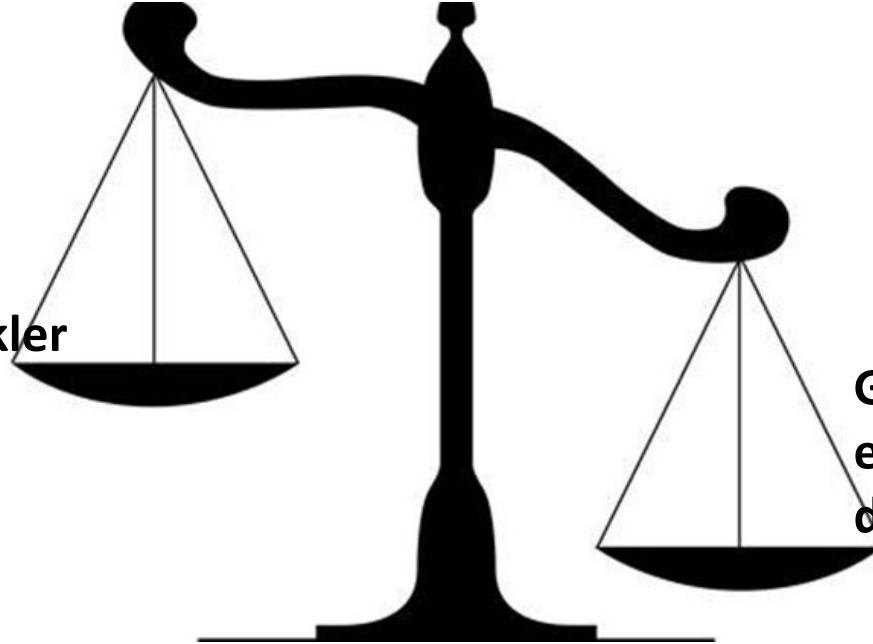


Doğru ve güvenilir data  
oluşturmak

# İKU Temel İlkeleri:

## Araştırmanın Başlatılması

Araştırmadan  
doğabilecek  
muhtemel riskler



Gönüllü ve toplumun  
elde edeceği  
düşünülen yararlar

# Araştırmacı Sorumlulukları



# Araştırmacı Sorumlulukları

- Hasta alma-almama kriterleri
- Çalışma tasarımı (tedavi kolları seçimi, plasebo, krleme)
- Etik kurullar
- Bilgilendirilmiş onam

- 
- Advers olaylar
  - Yeni bilgilendirmeler
  - Klinik alışma ortamı ve alt/st yapısı

- 
- Hastanın tedavisinin sürdürülmesi
  - Hastanın sonuçlar hakkında bilgilendirilmesi
  - Geç dönem advers olaylar

Çalışma  
ncesi

Çalışma  
dönemi

Çalışma  
bitimi

# Araştırmacının Sorumlulukları-İKU

5.1-  
5.7

Araştırmanın doğru yürütülmesi amacıyla öğrenim, eğitim ve denevim acısından yetkin olmalı

Protokol, araştırma broşürü, İKU, Helsinki ve ilgili yerel mevzuat hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

5.8-  
5.14

Kaynakların uygunluğu ve yeterliliği (yeterli ekip, zaman, merkez koşullarına sahip olmak)

5.15-  
5.19

Tıbbi kararlarının alınması ve gönüllülerin tıbbi bakımı

Araştırma başlamadan Etik Kurul onayı ve TİTCK izninin alınması ve düzenli iletisim

5.20-  
5.24

Protokol hakkında bilgi sahibi olmak ve uymak (değişikliklerin ve sapmaların Etik Kurul ve TİTCK bildirimini)

5.25-  
5.30

Merkezdeki araştırma ürünlerinin protokole göre uygulanması ve muhafaza edilmesi

5.31

Randomizasyon yöntemlerinin uygulanması ve kodun protokole uygun kırılması

5.32

5.34

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) alımı

5.35-

5.40

Kaynak belgeler ve Olgu rapor formlarının tutarlı, düzenli, eksiksiz ve zamanında tamamlanmalı ve saklanmalı

5.42-

5.43

Araştırmanın gidişatı hakkında Etik Kurul ve TİTCK bilgilendirmesi

5.44-

5.49

Güvenlilik bildirimlerinin raporlama şartlarına uygun sekilde ve zamanında yapılması

5.50-

5.52

Araştırmanın erken sonlandırılması veya geğici olarak durdurulması durumunda gerekli bilgilendirmelerin yapılması

5.53

Sonuç Raporu oluşturulması

# Destekleyici Sorumlulukları

## ➤ Çalışma öncesi (pre-study) viziti

- ✓ Merkezlerin değerlendirme/seçimi/standardize edilmesi
- ✓ Araştırma tasarımı, protokolün sunulması
- ✓ İKU'ya uyumun ayrıntılı tartışılması

## ➤ Çalışma Başlatma (initiation) viziti

- ✓ Protokol özellikleri/Olgu Rapor Formu ve tüm çalışma işlemlerinin ayrıntılarının tartışılması

## ➤ Düzenli İzleme (monitorizasyon) ziyaretleri

- Araştırmanın yönetimi, verilerin işlenmesi, kayıtların tutulması

## ➤ Merkez kapama viziti

Çalışma  
öncesi

Çalışma  
dönemi

Çalışma  
bitimi

# Klinik Çalışmanın Başlatma Viziti:

**Bir çalışmanın sağlıklı yürüyebilmesi için aşağıdaki belge/işlemlerin ayrıntılı bir biçimde tartışıldığı vizittir:**

- ✓ Onaylanmış protokol ve varsa ekleri/Protokol Değişiklikleri
- ✓ Bilgilendirilmiş Gönüllü olur formu
- ✓ Olgu Rapor Formu (CRF)
- ✓ Çalışma İlaçları
- ✓ Prosedürler (Kan alma-gönderme/Randomizasyon sistemleri gibi)
- ✓ Araştırmacı broşürü
  
- ✓ Ciddi Advers Olay Raporlaması/Advers Olaylar
- ✓ Araştırmacı dosyasının (ISF) imzalanması/aktarılması



# Klinik Araştırmalarda İzlemin Amacı?

- Gönüllülerin iyilik hallerinin korunduğundan,
- Çalışma bulgularının, hasta dosyalarından **Olgu Rapor Formlarına** doğru, tam ve kanıtlanabilir biçimde aktarıldığından
- Çalışmanın protokolün onaylı en son versiyonuna veya protokol değişiklik(ler)ine, İyi Klinik Uygulamalara ve geçerli tüm yönetmelik ve kurallara göre yönetildiğinden **emin** olmaktır.

# Klinik Araştırma Yönetimi:

## 2. Kaynak Dokümanlar



# Kaynak Belgeler (Tıbbi Kayıtlar)

- Kaynak doküman; bir verinin ilk kaydedildiği belgedir.
- Bir klinik araştırma için gerekli klinik ve laboratuvar bilgilerin, gözlemlerin veya diğer etkinliklerin orijinal kayıtları ya da onaylanmış kopyaları vs. hepsi kaynak dokümanlar arasında kabul edilir;
- ✓ Hastane kayıtları
- ✓ Laboratuvar raporları
- ✓ Hasta gözlem formları, günlükleri
- Gönüllü katılımının ve ziyaret tarihlerinin dokümantasyonu
- Tümü, yapan araştırmacının ismini/imza/tarih içermeli

# Kaynak Belgeler (Tıbbi Kayıtlar)

- Dokümantasyon araştırmanın temelidir...
- Dokümante edilmemişse yok hükmündedir...



# Kaynak Belgeler (Tıbbi Kayıtlar)

- **Tıbbi kayıtlar, veriler;**
  - ✓ **Doğru** olmalı
  - ✓ **Okunabilir** olmalı
  - ✓ **Orijinal** olmalı
  - ✓ **Eksiksiz** olmalı
  - ✓ **Dayandırılabilir** olmalı
  - ✓ **Tarihi, zamanı** belirtilmeli

# İKU Temel İlkeleri:

## Kaynak Dökümanlar;

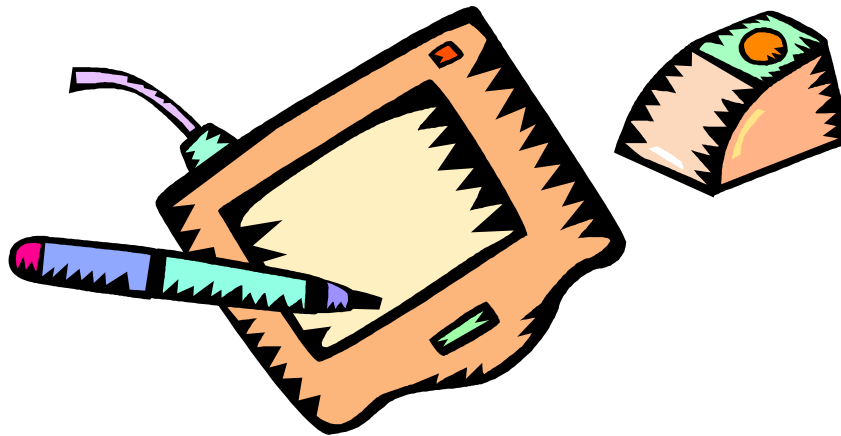
- Klinik araştırmaya ilişkin bilgiler, bu bilgilerin doğru bir şekilde raporlanmasına, yorumlanmasına ve doğrulanmasına olanak verecek şekilde kaydedilmeli, işlenmeli ve tutulmalıdır.
- Gönüllülerin kimliğiyle ilgili kayıtlar ilgili mevzuat hükümlerine göre özel hayat ve gizlilik kurallarına saygı gösterecek bir şekilde korunmalıdır.

# Kaynak Belgeler (Tıbbi Kayıtlar)

- Radyolojik görüntüleme
- Laboratuvar sonuçları
- Klinisyen veya hemşire notları
- Alet veri çıktıları (EKG, SFT, EEG, Holter...)
- Biyopsi sonuçları
- Ateş ve vital bulgu kayıtları
- Araştırma sonu veya erken sonlandırmalar (nedenleri ile)
- İlaç kayıtları
- Hasta günlükleri
- Randevu kayıtları
- Fotoğraflar
- Konsültasyonlar
- Advers Olaya ait tüm bilgiler
- BGOF

# Data Capture Forms: Veri Toplama Formları

- **Olgu Rapor Formu (Case Report Form-CRF)**
- **Elektronik Data Capture (e-CRF)**





# Kaynak Belgeler (Tıbbi Kayıtlar)

- **Olgu Rapor Formlarındaki** bilgilerin **kaynak belgelerle** mutlaka uyumlu olması gerekir, uyumsuzluk varsa da mutlaka açıklanmalıdır
- Gönüllülerin kimliğine ait bilgilerin **gizli tutulması** için tüm gerekli önlemleri almak gereklidir (**hasta adı-soyadı açık olarak olgu rapor formunda ve klinik dışına çıkacak çalışmayla ilgili hiçbir belgede yer almamalı**)
- Çalışmaya ait tüm belgeleri **saklanmalı** ve kaybolmamaları için gerekli önlemler alınmalı
- Monitorizasyona ve denetime (audit) izin verilmeli

# Kaynak Belgeler (Tıbbi Kayıtlar)

- Olgu Rapor Formları Sorumlu Araştırıcı veya Yardımcı Araştırıcı tarafından imzalanmalıdır ve tarih atılmalıdır.
- Formlar imzalanmadan önce verilerin doğruluğu ve tamlığı kontrol edilmelidir.
- Form üzerinde yapılacak tüm değişiklikler de imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.

# **Klinik Araştırma Yönetimi:**

## **3. Protokole Uyum**

# İKU Temel İlkeleri:

## Protokol ve Protokol Uyumu;

- Klinik araştırmalar bilimsel kurallara uygun, bilimsel bakımdan geçerli, açık ve ayrıntılı olarak ifade edilen bir protokolle belirlenmelidir.
- Klinik araştırma onaylanan araştırma protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

# İKU Klavuzu: Araştırma Protokolü İçeriği ve Protokol Değişiklikleri

- 9.1. Araştırma protokolü başlığı, protokol numarası ve tarihi,
- 9.2. Protokol değişikliklerinde değişiklik numarası ve tarihi,
- 9.3. Destekleyicinin ve destekleyiciden farklı ise izleyicinin ismi ve adresi,
- 9.4. Araştırma protokolü ve protokol değişikliklerini destekleyici adına imzalamaya yetkili olan kişinin ismi ve unvanı,
- 9.5. Destekleyicinin araştırmadaki tıbbi danışmanının veya uygun olduğunda dış hekiminin ismi, unvanı, adresi ve telefon numaraları,
- 9.6. Araştırmayı yürütmekle sorumlu araştırmacıların ismi, unvanı ve araştırma yerlerinin adresi ve telefon numaraları,
- 9.7. Araştırma yeriyle ilişkili tıbbi veya dış sağlığıyla ilgili bütün kararlardan sorumlu olan uygun nitelikli hekimin veya dış hekiminin ismi, unvanı, adresi ve telefon numaraları,
- 9.8. Araştırmayla ilgili klinik laboratuvarların ve diğer tıbbi veya medikal departmanların veya kurumların adresi,
- 9.9. Varsa, araştırma ürünlerinin ismi ve açıklaması,
- 9.10. Klinik olmayan çalışmalardan elde edilen bulguların, potansiyel olarak klinik anlam taşıyan bulguların ve araştırmayla ilgili klinik araştırmalardan elde edilen bulguların özeti,
- 9.11. Gönüllülerle ilgili bilinen mevcut potansiyel risk ve yararların özeti.
- 9.12. Uygulama yolu, dozaj, doz rejimi ve tedavi sürelerinin açıklanması ve gerekçelendirilmesi,

# İKÜ Klavuzu: Araştırma Protokolü İçeriği ve Protokol Değişiklikleri

**9.13.** Araştırmanın araştırma protokolüne, iyi klinik uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütüleceğini belirten beyan.

**9.14.** İncelenecek popülasyonun tanımı,

**9.15.** Araştırmayla ilgili olan ve araştırma için temel bilgiler sunan literatür ve verilere ait referanslar,

**9.16.** Araştırmanın hedefleri ve amacının ayrıntılı olarak açıklanması.

**9.17.** Araştırmanın bilimsel bütünlüğü ve araştırmadan elde edilen verilerin inanılabilirliği büyük oranda araştırma tasarımına bağlıdır. Araştırma tasarımı ile ilgili yapılan açıklama aşağıdakileri kapsamalıdır:

**9.17.1.** Araştırma süresince ölçülecek primer sonlanım noktalarına, mevcutsa ikincil sonlanım noktalarına ilişkin beyanın spesifik olarak belirtilmesi,

**9.17.2.** Yürütülecek araştırma türünün ve tasarımının açıklanması, araştırma tasarımı, yöntemleri ve aşamalarının bir şema ile gösterilmesi,

**9.17.3.** Tarafllılığı minimum düzeye indirecek veya önleyecek önlemlerin açıklanması,

**9.17.4.** Araştırma tedavilerinin ve araştırma ürünlerinin dozajı ve dozaj rejiminin açıklanması,

**9.17.5.** Araştırma ürünlerinin dozaj formu, ambalajı ve etiketine ait bilgilerin belirtilmesi,

**9.17.6.** Beklenen gönüllü katılım süresi, mevcutsa gönüllülerin takibine ait süre dâhil olmak üzere bütün araştırma süresinin açıklanması,

**9.17.7.** Araştırmanın bölümleri ve araştırmanın tamamı açısından araştırmayı durdurma kuralları veya bitirme kriterlerinin gönüllüler için bireysel olarak açıklanması,

**9.17.8.** Mevcutsa, araştırma ürününün kullanım hesabını verme yöntemleri,

# **İKÜ Klavuzu: Araştırma Protokolü İçeriği ve Protokol Değişiklikleri**

**9.17.9. Araştırmanın tedavi randomizasyon kodlarının sürdürülmesi ve bu kodların kırılması yöntemleri,**

**9.17.10. Olgu rapor formları üzerinde doğrudan kaydedilecek (önceden yazılmamış veya elektronik olarak kaydedilmemiş) ve kaynak veri olarak değerlendirilebilecek verilerin belirlenmesi.**

**9.18. Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilme kriterleri.**

**9.19. Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri,**

**9.20. Gönüllülerin araştırmadan çekilme kriterleri ve aşağıdakileri açıklayan yöntemler:**

**9.20.1. Gönüllülerin araştırmadan ne zaman ve nasıl geri çekileceği veya çıkartılacağı,**

**9.20.2. Geri çekilen veya araştırmadan çıkartılan gönüllüler için toplanacak verilerin türü ve zamanlaması,**

**9.20.3. Gönüllülerin yerine yeni gönüllü alınıp alınmayacağı, alınacaksa bunun nasıl yapılacağı,**

**9.20.4. Araştırmadan geri çekilen veya çıkartılan gönüllülerin takibi.**

**9.21. 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,**

**9.22. Araştırmadan önce veya sonra izin verilen ve verilmeyen ilaçlar ile tedaviler (kurtarma ilacı dâhil),**

**9.23. Gönüllü uyuncunu izleme yöntemleri,**

**9.24. Etkililik parametrelerinin belirtilmesi,**

**9.25. Etkililik parametrelerini değerlendirme, kaydetme ve inceleme yöntemleri ve zamanlaması,**

# İKÜ Klavuzu: Araştırma Protokolü İçeriği ve Protokol Değişiklikleri

## 9.26. Güvenlilik değerlendirmesi:

9.26.1. Güvenlilik parametrelerinin belirtilmesi,

9.26.2. Güvenlilik parametrelerini değerlendirme, kaydetme ve inceleme yöntemleri ve zamanlaması,

9.26.3. Advers olay ve aynı anda gelişen hastalıklara ilişkin rapor verme ve bunları kaydetme yöntemleri,

9.26.4. Advers olaylardan sonra gönüllülerin nasıl ve ne kadar süreyle takip edileceği.

## 9.27. İstatistik:

9.27.1. Planlanan ara analizlerin zamanlaması dâhil, uygulanacak istatistiksel yöntemlerin açıklanması,

9.27.2. Araştırmaya dâhil edilmesi planlanan gönüllü sayısı.

9.27.3. Çok merkezli araştırmalarda, her araştırma yeri için dâhil edilmesi öngörülen gönüllü sayısı,

9.27.4. Araştırmanın gücü ile ilgili değerlendirmeler ve klinik gerekçe dâhil seçilen örneklem büyüklüğünün seçilme nedeni,

9.27.5. Kullanılacak anlamlılık düzeyi,

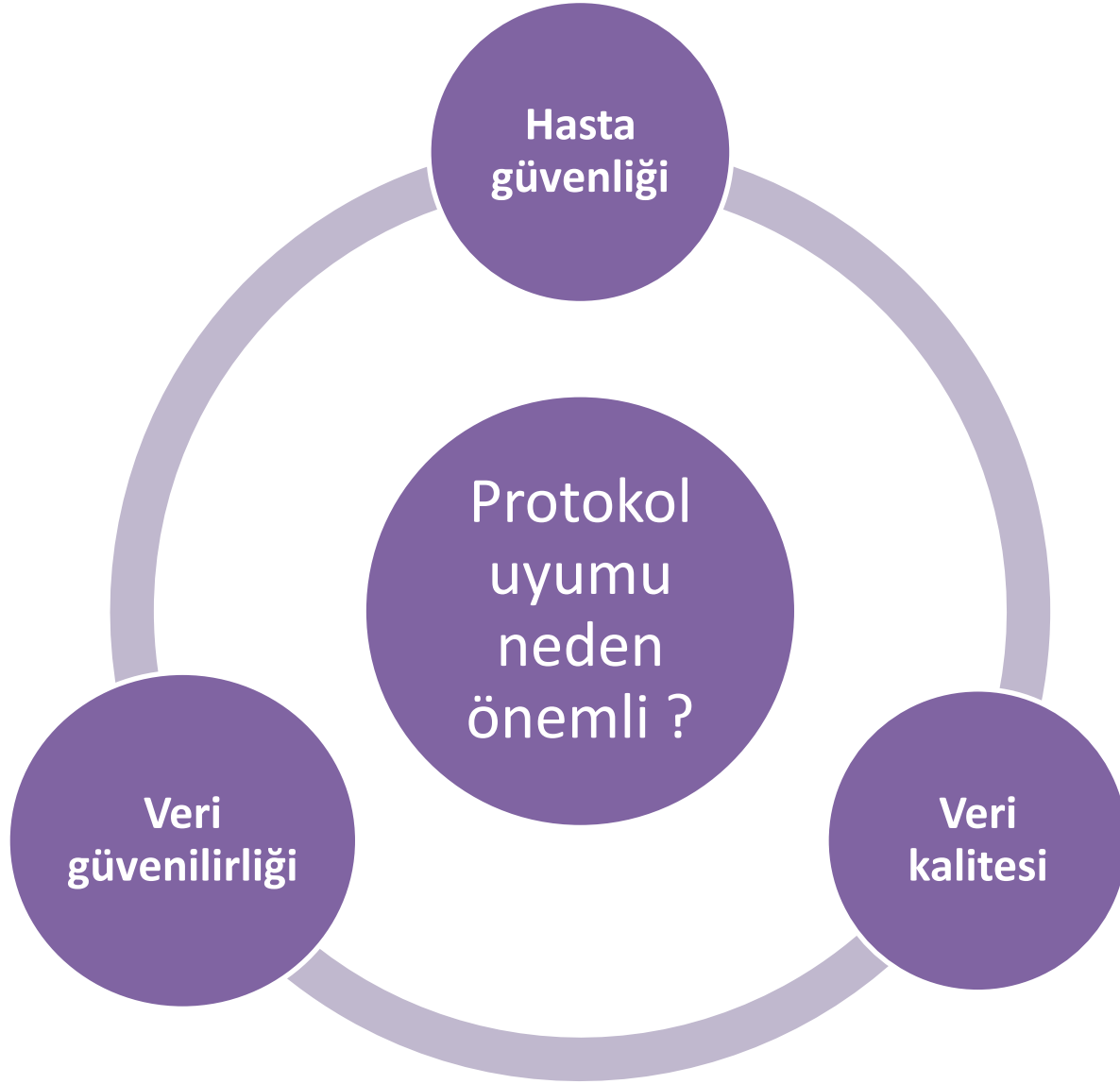
9.27.6. Araştırmayı sona erdirme kriterleri,

9.27.7. Eksik kalan, kullanılmayan veya gerçeğe uymayan veriler konusunda hesap verme yöntemi,

9.27.8. Orijinal istatistiksel plandan sapmaların rapor edilmesine ilişkin yöntemler (orijinal istatistik plandan sapmalar protokolde veya uygun olduğunda sonuç raporunda açıklanmalı ve gerekçelendirilmelidir),

9.27.9. Analizlere dâhil edilecek gönüllülerin seçimi (bütün uygun gönüllüler, değerlendirilebilir gönüllüler, randomize edilmiş gönüllüler, araştırma ürünü almış gönüllüler gibi).





# Protokole Uyum

- **Araştırıcı;**

- Protokol uyumu için olabildiğince efor sarfetmeli.
- İnsan gönüllülerdeki acil tehlikeleri ortadan kaldırmak için gerekli olduğu durumlar haricinde, Etik kurul onayı olmadan araştırmada değişiklik yapmamalı.

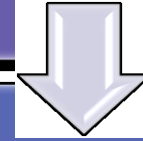
- Belirli oranlarda deviasyonlar elbette ki beklenmektedir.
- Tüm sapmalar **en kısa sürede raporlanıp** bildirilmeli.

# Deviasyon Nedenleri

Araştırıcının deneyimsizliği



Saha elemanlarının deneyimsizliği



Sahadaki aşırı iş yükü



Yetersiz protokol eğitimi



Uygun olmayan saha koşulları

# Devamlılığı Olan Uyumsuzlukların Olası Sonuçları



# SONUÇ

- **Klinik araştırma;** zor, zahmetli, dinamik süreç
- **Araştırma sonuçları asla daha önceden tahmin edilebilecek bir şey değil!**
- **Başarılı bir çalışma,** olumlu sonuçtan ziyade gönüllülerin güvenliğini en üst düzeyde öncelendirip gözeterek, doğru ve güvenli verilerin üretildiği çalışmadır.
- Bunu elde etmenin başlıca yolu da İKU temel ilkelerini dikkate alan **iyi bir klinik araştırma yönetiminden** geçer.

# TEŞEKKÜRLER



atissibel@gmail.com