



# Final Klinik Çalışma Raporlarının Hazırlanması ve Değerlendirilmesinde **Dikkat** Edilmesi Gereken Noktalar

**Uz. Dr. Selda Emre Aydıngöz**  
Serbest Tıbbi Yazar, Ankara

**B**ir klinik araştırmanın tamamlanmasını takiben hazırlanan, çalışma ile ilgili tüm bilgi ve sonuçların toplu olarak sunulduğu final çalışma raporları, klinik araştırmaların en kapsamlı ürünüdür. Bu nedenle doğru şekilde hazırlanması ve değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu yazıda final klinik çalışma raporlarının hazırlanması ve değerlendirilmesi sırasında izlenmesi gereken yol hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Bir araştırmanın sonuçlarının güvenilir olması ancak tasarımı, yürütülmesi ve analizi doğru ve tarafsız bir şekilde yapıldığı zaman ve tüm sonuçların doğru şekilde belgelendiği durumda söz konusu olabilir. Bu nedenle araştırma sonuçlarından doğru çıkarımlara gidilmesi için, final çalışma raporlarının içerik ve sunum biçimi olarak uluslararası standartlara uygun olması gereklidir.

## Final Çalışma Raporu Nedir?

Final klinik çalışma raporu, klinik bir çalışmanın tamamlanması ve verilerinin analizini takiben hazırlanan; çalışmanın yöntemi, idari ve etik yönü, tüm bulguları ve bu bulgulara dayanarak ulaşılan çıkarımı içeren; ekinde protokol, olgu rapor formu, bilgilendirilmiş olur formu, çalışma merkezleri, advers olaylar gibi önemli bilgi ve belgeleri içeren kapsamlı bir dokümandır. Yürürlükte olan İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nda (İKU) klinik çalışma raporu, araştırmanın tamamlanmasından sonra hazırlanan, deneysel ve istatistiksel yöntemlerin ve materyallerin tanımını, bulguların sunumu ve değerlendirilmesini, istatistiksel analizlerini, eleştirisel, etik, istatistiksel ve klinik değerlendirmelerini içeren, araştırmanın tam ve geniş kapsamlı açıklaması olarak tanımlanmıştır.

Klinik araştırmaların bulgularının ilgili tıbbi çevrelere abstrakt, slayt sunumu, poster ya da makale şeklinde sunulmasından önce, ara ve final klinik araştırma raporları ile resmi makamlara sunulması standart bir uygulamadır. Klinik araştırma raporları makalelere göre araştırmanın tüm bulgularını ve aşamalarını içermesi, hedef kitesinin resmi makamlar olması gibi özellikleri ile ayrılırlar (Tablo 1).

İKU'ya göre destekleyici araştırma tamamlansın veya tamamlanmasın, araştırmanın amacına uygun, kapsamlı bir final çalışma raporunun hazırlanmasını

sağlar, ayrıca Bakanlığa sunulmak üzere araştırma ürününün güvenliği ile ilgili güncelleştirme raporlarını ve uzun süreli araştırmalar için altı aylık ara raporları hazırlar.

## Final Çalışma Raporunu Kim Hazırlar?

Final çalışma raporları hemen her zaman destekleyici tarafından, tıbbi yazarın, çalışma istatistikçisinin ve proje yöneticisinin en önemli elemanları olduğu bir ekip tarafından hazırlanır. Final çalışma raporu bir klinik çalışmanın en önemli dokümanlarından olduğu için destekleyiciler bu raporları uzun sürede, titizlikle ve yüksek maliyetle hazırlarlar. Final çalışma raporlarının yazılma sürecinde çok sayıda kontrol ve düzeltme aşaması da gerekmektedir. İlk taslak sonrasında koordinatör ve diğer araştırmacılar ile rapor üzerinde çalışılabilir. Bu süreç destekleyicinin standart uygulamalarına ve çalışma öncesi araştırmacılar ile yapılan anlaşmaların içeriğine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir.

## Uluslararası Harmonizasyon Kılavuzuna Göre Final Çalışma Raporunun İçeriği Nasıl Olmalıdır?

Final çalışma raporları, Klinik Çalışma Raporu'nun Yapısı ve İçeriği üzerine Uluslararası Harmonizasyon Konferansında yayınlanan ICH Kılavuzu'na (*International Conference on Harmonisation-ICH Topic E 3 Structure and Content of Clinical Study Reports*) uygun olarak hazırlanmalıdır. Genellikle destekleyicilerin ICH'nin bu kılavuzuna uygun olarak final çalışma raporu hazırlanmasına yönelik standart uygulama prosedürleri ve şablonları vardır. Destekleyiciler bu ilkelere uygun olarak final çalışma raporunu hazırlarlar. Ancak araştırmacıların ve özellikle etik kurul üyelerinin ICH'nin ilgili kılavuzuna göre final çalışma raporunda olması gereken bilgileri biliyor olmaları bu raporların doğru olarak değerlendirilmesinde ve çalışmadan doğru çıkarımlara gidilmesinde büyük önem taşımaktadır.

**Tablo 1.** Final çalışma raporu ile klinik araştırma makalelerinin karşılaştırılması.

Final Çalışma Raporu	Klinik Araştırma Makalesi
Hedef kitle resmi makamlardır	Hedef kitle ilgili tıbbi bilimsel çevrelerdir
Araştırmanın tüm sonuçlarını içerir	Araştırmanın sadece ana sonuçlarına odaklanmıştır
Araştırma sonuçlarını literatür ile minimum düzeyde karşılaştırır	Araştırma sonuçlarını literatür ile maksimum düzeyde karşılaştırır
Yüzlerce sayfadan oluşan bir dokümandır	Basılı hali 5-15 sayfa arasındadır
“İçindekiler” tablosu vardır	Klasik makale formatındaki başlıkları içerir

Tablo 2'de ICH'ye göre final çalışma raporunda olması gereken bölümlerin başlıkları verilmiştir. Bu içerik çok kapsamlı olarak oluşturulmuştur. Çalışmaların hepsinde tüm başlıklar geçerli olmayabilir. Önemli olan çalışma için geçerli olan başlıkların çok detaylı ve eksiksiz tamamlanması ve geçersiz olan bölümün de silinmesidir, bu çalışma için geçersiz olduğunun açıkça belirtilmesidir. Çalışma için geçersiz olan bölümün silinmesi durumunda raporu değerlendirenler bu bölümün unutulduğunu düşünebilirler.

**Tablo 2.** ICH'e göre final çalışma raporunda olması gereken bölümler.

1.	<b>BAŞLIK SAYFASI</b>
2.	<b>ÖZET</b>
3.	<b>İÇİNDEKİLER</b>
4.	<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>
5.	<b>ETİK KONULAR</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bağımsız etik komite (IEC) ya da Kurumsal Gözden Geçirme Kurulu (IRB)</li> <li>▪ Çalışmanın etik olarak yürütülmesi</li> <li>▪ Hasta bilgilendirilmesi ve oluru</li> </ul>
6.	<b>ARAŞTIRICILAR VE İDARİ YAPI</b>
7.	<b>GİRİŞ</b>
8.	<b>ÇALIŞMA AMAÇLARI</b>
9.	<b>ÇALIŞMA PLANI</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genel çalışma tasarımı ve çalışma planının tanımı</li> <li>▪ Kontrol gruplarının seçimi de dahil olmak üzere çalışma tasarımının tartışılması</li> <li>▪ Çalışma popülasyonunun seçimi <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dahil edilme kriterleri</li> <li>○ Dahil edilmeme kriterleri</li> <li>○ Hastaların tedavi ve değerlendirme dışı kalmaları</li> </ul> </li> <li>▪ Tedaviler <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verilen tedaviler</li> <li>○ Araştırma ürün(ler)ünün tanımı</li> <li>○ Hastaların tedavi gruplarına atanma yöntemleri</li> <li>○ Çalışmada doz seçimi</li> <li>○ Doz ve uygulama zamanı seçimi</li> <li>○ Körleme</li> <li>○ Önceki ve eşlik eden tedaviler</li> <li>○ Tedaviye uyum</li> </ul> </li> <li>▪ Etkililik ve güvenlik değişkenleri <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Değerlendirilen etkililik ve güvenlik ölçümleri ve akış şeması</li> <li>○ Ölçümlerin uygunluğu</li> <li>○ Birincil etkililik kriterleri</li> <li>○ İlaç konsantrasyonunun ölçümü</li> </ul> </li> <li>▪ Veri kalitesinin güvencesi</li> <li>▪ Protokolde planlanan istatistiksel yöntem ve örneklem büyüklüğü hesabı <ul style="list-style-type: none"> <li>○ İstatistik ve analitik plan</li> <li>○ Örneklem büyüklüğü hesabı</li> </ul> </li> <li>▪ Çalışmanın yürütülmesi ve planlanan analizlerde yapılan değişiklikler</li> </ul>
10.	<b>ÇALIŞMA AMAÇLARI</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hastaların çalışma dışı kalması</li> <li>▪ Protokol ihlalleri</li> </ul>
11.	<b>ETKİLİLİK DEĞERLENDİRMESİ</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analiz edilen veriler</li> </ul>

- Demografi ve diğer çalışma öncesi veriler
  - Tedaviye uyumun ölçülmesi
  - Etklilik sonuçları ve bireysel hasta verisi çizelgesi
  - Etklilik analizi
  - İstatistik ve analitik konular
    - Kovaryatların ayarlanması
    - Eksik verinin ve “drop-out” ların idaresi
    - Ara analiz ve veri kontrolü
    - Çok merkezli çalışmalar
    - Çoklu karşılaştırmalar
    - Alt grup analizi
    - Eşdeğerlik göstermek için tasarlanmış aktif kontrol çalışmaları
  - Bireysel cevap verisi çizelgesi
  - İlaç dozu, ilaç konsantrasyonu ve cevap ile ilişkisi
  - İlaç-ilaç ve ilaç-hastalık ilişkisi
  - Etklilik çıkarımı

## 12. GÜVENLİLİK DEĞERLENDİRMESİ

- Maruz kalma süresi
- Advers olaylar
  - Advers olayların kısa özeti
  - Advers olayların gösterimi
  - Advers olayların analizi
  - Hasta başına advers olayların listelenmesi
- Ölümler ve diğer ciddi advers olaylar ve diğer önemli advers olaylar
  - Ölümlerin ve diğer ciddi advers olayların ve diğer önemli advers olayların listesi
    - Ölümler
    - Diğer ciddi advers olaylar
    - Diğer önemli advers olaylar
  - Ölümlerin ve diğer ciddi advers olayların ve diğer önemli advers olayların hikayesi
  - Ölümlerin ve diğer ciddi advers olayların ve diğer önemli advers olayların analizi ve tartışması
- Klinik laboratuvar değerlendirme
  - Hasta başına bireysel laboratuvar ölçümlerinin ve anormal laboratuvar değerlerinin listelenmesi
  - Her bir laboratuvar parametresinin değerlendirilmesi
    - Laboratuvar değerlerinin zamanla değişimi
    - Bireysel hasta değerlerinde değişim
    - Klinik olarak anlamlı bireysel değerler
- Vital bulgular, fizik muayene bulguları ve güvenlik ile ilgili diğer değerlendirmeler
- Güvenlilik çıkarımı

## 13. TARTIŞMA VE GENEL ÇIKARIM

## 14. METNE DAHİL EDİLMEYEN ANCAK ATIFTA BULUNULAN TABLO, ŞEKİL VE GRAFİKLER

- Demografik veriler
- Etklilik verileri
- Güvenlilik verileri
  - Advers olayların listesi
  - Ölümlerin ve diğer ciddi advers olayların ve diğer önemli advers olayların listesi
  - Ölümlerin ve diğer ciddi advers olayların ve diğer önemli advers olayların detaylı hikayesi
  - Her bir hasta için anormal laboratuvar değerleri

## 15. REFERANS LİSTESİ

## 16. EKLER

Final çalışma raporlarında en az ana metin kadar önemli olan bölüm, raporun sonundaki eklerdir. Bu eklerde hangi dokümanların olması gerektiği de ICH Kılavuzunda detaylı olarak anlatılmıştır (Tablo 3).

**Tablo 3.** Final çalışma raporunun ekinde olması gereken belgeler.

1. Çalışma bilgisi
2. Protokol ve protokol değişiklikleri
3. Örnek olgu rapor formu
4. Bağımsız etik komite (IEC) ve Kurumsal Gözden Geçirme Kurullarının (IRB) listesi (idari otorite tarafından istendiği takdirde kurul başkanının adı ile beraber) örnek hasta bilgilendirme ve olur formu
5. Araştırmacıların ve çalışmaya dahil olan diğer önemli katılımcıların listesi ve tanımı ve kısa (1 sayfalık) özgeçmişleri
6. İdari otoritenin isteğine göre sorumlu veya koordinator araştırmacının veya sponsorun sorumlu kişinin imzaları
7. Birden fazla ilaç serisi kullanıldığında, spesifik seriden ilaç alan hastaların listesi
8. Randomizasyon şeması ve kodları (hastanın kimliği ve atandığı tedavi)
9. Denetleme (audit) sertifikaları (varsa)
10. İstatistik yöntemin dokümantasyonu
11. Laboratuvarlar arası standardizasyon yöntemlerinin dokümantasyonu ve kullanıldıysa kalite güvencesi yöntemleri
12. Çalışma verisine dayalı yayınlar
13. Bu raporda atıfta bulunulan önemli yayınlar
14. Hasta veri listesi
15. Ayrılan hastalar
16. Protokol ihlalleri
17. Etkililik analizi dışında kalan hastalar
18. Demografik veriler
19. Uyum ve/veya ilaç konsantrasyon verisi (varsa)
20. Bireysel etkililik cevap verisi
21. Advers olay listesi (her hasta için)
22. İdari otorite tarafından istendiğinde her hasta için laboratuvar ölçümlerinin listesi
23. Olgu rapor formları
24. Ölen ve diğer ciddi advers olay yaşayan ve advers olay nedeniyle çalışma dışı kalan hastaların olgu rapor formları
25. Diğer sunulan olgu rapor formları
26. Bireysel olarak hastaların verisi

Ekler listesine ve raporun ana metninin içeriğine bakılınca, final çalışma raporlarının tamamlanmış olan çalışma ile ilgili en önemli belgeleri içeren çok kapsamlı bir doküman olduğu görülmektedir. Raporun ana metnine benzer olarak çalışma için geçerli olan eklerin eksiksiz tamamlanması ve geçersiz olan eklerin de silinmeksizin, bu çalışma için geçersiz olduklarının açıkça belirtilmesi gerekmektedir.

### **Klinik Çalışma Ara Raporları Nedir, Nasıl Hazırlanmalıdır?**

Klinik çalışmalarda kapsamlı final raporlara ek olarak çalışma süresince her 6 ayda bir araştırma ürününün güvenliği ile ilgili raporların etik kurula sunulması gerekir. Bu raporlar, final çalışma raporlarından çok daha kısa ve bildirildiği dönem süresince tüm çalışma merkezlerinde gelişen advers

olaylara odaklı olarak hazırlanırlar. Ara raporlar için uluslararası bir standart olmamakla beraber idari otoritelerin ve etik kurulların belirli standartları olabilmektedir. 22 Mart 2005 tarih ve 25763 sayılı Resmi Gazetede “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” yayımlanmıştır. Bu yönetmelik; ruhsatlandırılmış/izin verilmiş olan bir beşeri tıbbi ürün ile ilgili güncel güvenlik bilgilerini ve ürünün yarar ve risklerine dair bilimsel değerlendirme raporunu içermektedir. Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün internet sitesinde bu yönetmelikte belirtilen aralıklarla ruhsat/izin sahibi tarafından, Bakanlığa sunulması gereken ve bu kılavuzda içeriği düzenlenen rapora yönelik detaylı bilgiler ve örnek rapor bulunmaktadır.

(<http://www.iegm.gov.tr/beseritibbiurun/farmako vijilans/pggr/Pages/default.aspx>).



Bu rapor şablonu klinik çalışma ara raporları için de kullanılabilir. Burada önemli olan klinik çalışma ara raporlarında çalışma bilgilerinin ve advers olaylar ile ilgili tüm detayların ve yapılanların eksiksiz verilmesi; etik kurul üyelerinin kısa sürede değerlendirme yapmasına imkan verecek şekilde açık, anlaşılır ifadeler kullanılması ve özet bölümlere yer verilmesidir.

## Sonuç

Bir klinik araştırmanın tamamlanmasını takiben hazırlanan, çalışma ile ilgili tüm bilgi ve sonuçların toplu olarak sunulduğu final çalışma raporları, klinik araştırmaların en kapsamlı dokümanıdır. İKU'ya göre destekleyici, araştırma tamamlansın veya tamamlanmasın, kapsamlı bir final çalışma raporunun hazırlanmasını sağlar ve Bakanlığa sunar. Final çalışma raporları, ICH Kılavuzu'na uygun olarak hazırlanmalıdır. Ayrıca çalışma süresince her 6 ayda bir araştırma ürününün güvenliği ile ilgili raporların etik kurula sunulması gerekir. Bu raporların hazırlanmasında temel prensip detaylı, açık ve eksiksiz olmaları ve etik kurul üyelerinin kısa sürede değerlendirmesine imkan verecek şekilde iyi tasarlanmış olmalarıdır.

### Kaynaklar:

1. ICH Topic E 3 Structure and Content of Clinical Study Reports, July 1996.
2. İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Aralık 1995.
3. How to Write a Report of a Clinical Study in The Clinician's Guide to Medical Writing, Springer New York, 2005; pp: 195-212.