

KLİNİK ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

Klinik çalışmalar, araştırma aşamasındaki ilaçların gönüllüler üzerinde denendiği bilimsel araştırmalardır. İlaç geliştirme basamaklarının en önemli bölümünü oluşturur. Bu çalışmalardan elde edilecek bilgiler, eczanelerde satılma aşamasına gelmiş bir ilacın hekimler tarafından en doğru şekilde, hastalara yarar sağlamak amacıyla kullanılmasını sağlayacaktır. Bu nedenle her klinik çalışmanın büyük bir özenle gerçekleştirilmesi gereklidir.

Bunun için klinik araştırmaların planlanmasının çok iyi yapılması gerekir. Bir klinik çalışmanın planlanması ise araştırma protokolünün son haline getirilmesiyle tamamlanır. Araştırma ile ilgili tüm ayrıntıları içeren bir araştırma protokolü olmadan klinik çalışma yapılamaz.

İyi bir klinik çalışma her türlü tıbbi araştırmada olduğu gibi planlama ile başlar. Bir klinik çalışmanın planlanması ise araştırma protokolünün son haline getirilmesiyle tamamlanır. Araştırma ile ilgili tüm ayrıntıları içeren bir araştırma protokolü olmadan klinik çalışma yapılamaz. Bu sadece bilimselliğe yakışan bir ilke olmayıp, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yasal düzenlemelerle bir zorunluluk haline gelmiştir. Araştırma protokolünün yazılması, genellikle multidisipliner bir iştir. Araştırmanın yapılacağı alanda deneyim

sahibi ve gelişmeleri yakından izleyen uzmanlar, biyoistatistik uzmanları, araştırma ilacını üreten firmanın temsilcileri, etik konular ve İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunu iyi bilen kişiler ve gerekli olduğu durumlarda laboratuvar sorumluları, yardımcı sağlık personeli gibi birçok farklı özellikte kişiyle gerçekleştirilir. Bir araştırma protokolü nadiren bir kişi tarafından yazılır. İster multidisipliner olsun, isterse bir kişi tarafından yazılsın, bir araştırma protokolünün içermesi gereken temel noktalar değişmez. Protokol geliştirme aşamaları Tablo 1'de listelenmiştir.

Tablo 1. Protokol Geliştirme Aşamaları.

- E Araştırmanın gerekçelerinin ve amacının belirlenmesi
- E Hasta alım kriterlerinin saptanması
- E Etkinlik ve güvenilirlik parametrelerinin tanımlanması
- E Çalışma takviminin belirlenmesi
- E Çalışma ilacının paketlenmesi, etiketlenmesi ve dağıtılması ile ilgili bilgilerin elde edilmesi
- E Advers olay bildirim kurallarının belirlenmesi
- E Bilgilendirilmiş olur formunda bulunacak bilgilerin belirlenmesi
- E İlaç ve hastalıkla ilgili genel bilgiler bölümünün hazırlanması
- E Aynı konudaki başka protokollerle uyum açısından gözden geçirilmesi
- E Yasal düzenlemeler ve etik kuralların gözden geçirilmesi
- E Taslak protokolün hazırlanması
- E Olgu rapor formunun geliştirilmesi
- E Hasta, araştırmacı ve çalışmaya katılan personele yönelik açıklamaların

Protokol Bölümleri

- ◆ Protokol bölümleri, çeşitli kuruluşların, ilaç firmalarının, kişilerin tarzlarına göre bazı farklılıklar gösterebilir. Bununla birlikte, içerik olarak bir araştırma protokolünde bulunması gerekenler hemen hemen aynıdır ve en azından aşağıdakileri içermelidir:
- ◆ Başlık sayfası
- ◆ Özet
- ◆ Araştırmacılar / merkezler
- ◆ Çalışmanın gerekçeleri ve amacı
- ◆ Genel bilgiler
- ◆ Çalışma takvimi
- ◆ Hasta grubu
- ◆ Çalışmanın tasarımı
- ◆ Çalışmada uygulanacak tedaviler
- ◆ Çalışma işlemleri
- ◆ İstatistik analiz planı
- ◆ İKU ile ilgili bilgiler
- ◆ Araştırmacının onayı ve imzası
- ◆ Ekler

Başlık Sayfası

Klinik araştırmalarda çalışmanın adı çok önemlidir. Çalışmanın adı, amacı, çalışma tasarımını, çalışma ilacını, varsa karşılaştırma ilacını ve dozlarını, çalışma tasarımının temel özelliklerini, çalışmanın fazını içermelidir. Şekil 1'de bir protokolün adının nasıl belirleneceğine ilişkin bir örnek sunulmuştur.

Bir protokolün başlık sayfası çalışmanın künyesi gibidir ve bir çalışma ile ilgili temel bilginin önemli kısmını içermelidir. Başlık sayfasında bulunması gerekenler şunlardır:

- ◆ Destekleyici
- ◆ İlacın adı, kodu
- ◆ Çalışmanın kodu
- ◆ Çalışmanın adı
- ◆ Protokolün versiyonu
- ◆ Protokol tarihi
- ◆ Gizlilikle ilgili açıklama

Özet

Protokol özeti genellikle araştırma protokolünün içindeki sayfasından da önce yer alır. Burada amaç, araştırmanın yürütülmesi sırasında araştırma ile ilgili kişilere araştırmayla ilgili bilgileri kolayca hatırlatmaktır. Bir iki sayfayı geçmemeli ve aşağıdaki bölümleri içermelidir:

- ◆ Amaç ve gerekçe
- ◆ Hasta grubu
- ◆ Çalışma tasarımı
- ◆ Çalışma ilacı
- ◆ Çalışma süresi
- ◆ Çalışmanın "endpoint"leri ve istatistik planı
- ◆ Çalışma işlemlerinin özeti

Araştırmacılar / Merkezler

Günümüzde bir çok klinik çalışma çok merkezli olarak yürütülmektedir. Bu nedenle araştırmaya katılan tüm araştırmacıların adları, adresleri, araştırma merkezleriyle ilgili bağlantı numaraları, çalışmada görev alacak ilaç firması ve/veya sözleşmeli araştırma kuruluşu sorumlularının adları, adresleri ve bağlantı numaraları genellikle başlık sayfasının arkasında yer almalıdır. Burada proje yönetiminden, veri analizinden sorumlu kişilerin de bilgileri bulunur. Merkezlerle ilgili bilgiler aşağıdaki gibi düzenlenebilir:

- ◆ Merkez adı ve varsa kodu
- ◆ Sorumlu araştırmacının adı, soyadı
- ◆ Ünvanı
- ◆ İş adresi
- ◆ İletişim bilgileri (telefon, faks, e-mail)
- ◆ Varsa yardımcı araştırmacı ad ve bağlantı numaraları

Çalışmanın Amaç ve Gerekçeleri

Yalın ve açık bir anlatımla ve bir-iki cümleyle araştırmanın neden yapıldığı açıklanmalı, amaçlar birincil ve ikincil

Şekil 1. Protokolün Adı Nasıl Belirlenir?

1. aşama: Bu araştırmayı neden yapıyoruz? Araştırmanın amacı ne?

- Pazarlama ruhsatı öncesi
 - Faz I: Toksik olmadığını göstermek için
 - Faz II: Etkili olduğunu göstermek için
 - Faz III: Etkili olduğunu kesinleştirmek için
- Pazarlama ruhsatı sonrası
 - Yeni hasta gruplarında veriler üretmek için



2. aşama: Çalışmada kullanılacak ilaç?

- Adı: OAD-1
- Dozu: 20 - 40 mg/gün
- Verilme yolu: PO



3. aşama: Çalışma hangi endikasyonda yapılacak?

- Hastalık: Diabetes mellitus

Tipi	<input type="checkbox"/> Tip I DM	<input checked="" type="checkbox"/> Tip II DM
Diğer özellikler	<input type="checkbox"/> KŞ regüle	<input checked="" type="checkbox"/> KŞ regüle değil
Kullandığı tedavi	<input type="checkbox"/> İlaç kullanmıyor	<input checked="" type="checkbox"/> OAD <input type="checkbox"/> İnsülin
Komplikasyon	<input checked="" type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Var



4. aşama: Çalışmanın tasarımı nasıl?

- Karşılaştırmalı Karşılaştırmaz
- Randomize Nonrandomize
- Körleştirme yok Tek-kör Çift-kör
- Kontrol grubu: Plasebo Gliklazid
- Diğer tasarım özelliği
 - Çapraz-kontrollü
 - Doz artırımını içeren
 - Farklı dozları karşılaştıran
 - ...



5. aşama: Birincil (asıl) izlem parametresi ne?

- Etkinlik KŞ'nde azalma miktarı (mg/dL)
- KŞ tam regüle olan hastaların oranı
- Yan etki Kontrol grubuna göre %10 daha az
- Diğer Tedaviye uyum, tedavi maliyeti, yaşam kalitesi vs.



6. aşama: İzlem süresi ne kadar?

- 1 ay 3 ay 6 ay 12 ay 24 ay



Protokolün adı

Oral antidiyabetik tedaviyle kan şekeri regüle olmayan komplikasyonsuz tip II diabetes mellituslu hastalarda 20-40 mg/gün oral OAD-1 ile 80-160 mg/gün oral gliklazidin 12 ay süreli tedavi ile kan şekeri regülasyonu üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı çokmerkezli, randomize, çift-kör, faz III klinik çalışma.

olarak iki bölümde belirtilmelidir. Çoğu kez birincil amaç etkinliğin gösterilmesi, ikincil amaçlar ise güvenlik, tedaviye uyum vs. gibi diğer kriterlerin izlenmesidir:

Genel Bilgiler

Genel bilgiler bölümü üç başlık altında bilgi içermelidir: (1) Hastalık ile ilgili bilgiler, (2) Çalışma ilacı ile ilgili bilgiler ve (3) Bu konuda yapılmış çalışmalarla ilgili literatürün gözden geçirilmesi.

Bu bilgiler aşırı uzunlukta ve anlaşılmasında güçlük yaratacak bir karmaşıklıkta sunulmamalıdır. Bununla birlikte hastalık ve ilaçla ilgili bilgiler araştırmanın amacına uygun özellikleri içermeli, okuyan kişinin başka bir kaynağa başvurmasına gerek bırakmamalıdır. İlaçla ilgili bilgiler ve bu konuda daha önceden yapılmış çalışmalar sunulurken olumlu ve olumsuz sonuçların ve yan etki, ilaç etkileşimi gibi bilgilerin de eksiksiz olmasına özen gösterilmelidir.

Çalışma Takvimi

Araştırmayla ilgili öngörülen tarihler belirtilmelidir:

- ◆ Başlangıç tarihi
- ◆ Hasta alımının bitiş tarihi
- ◆ Araştırmanın bitiş tarihi
- ◆ Veri analizinin başlangıç tarihi
- ◆ Son rapor tarihi

Hasta Alım Kriterleri

Bu bölümde çalışmaya alınacak hasta grubu büyük bir özenle tanımlanmalıdır. Hasta alım kriterleri “çalışmaya alınma kriterleri (*inclusion criteria*)” ve “çalışma dışı bırakılma kriterleri (*exclusion criteria*)” olarak iki bölümde kaydedilir: Bu iki bölümde tekrarlardan kaçınmak gerekir.

Çalışmaya alınma kriterleri başlığı altında araştırma ilacının deneneceği endikasyon tanımlanmalıdır. Bu tanım genellikle maddeler halinde ifade edilir ve çalışmaya bu özelliklerin tümünü taşıyan hastalar alınır. Çalışmaya alınma kriterleriyle tanımlanmış gruba dahil olduğu halde çeşitli

nedenlerle çalışma dışında kalması gereken hastaların özellikleri ise “çalışma dışı bırakılma kriterleri” başlığı altında tanımlanır. Bu bölüm de maddeler halinde ifade edilir. Çalışma dışı bırakılma kriterlerinden herhangi birini taşıyan bir hasta çalışmaya alınmaz.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya alınacak hasta grubunun özellikleri tanımlanmalıdır:

- ◆ Hastalık şiddeti, tipi, evresi vs.
- ◆ Cinsiyet
- ◆ Yaş grubu
- ◆ ...

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri ile tanımlanan hasta grubuna dahil olduğu halde araştırmaya alınmaması gereken hastaların özellikleri tanımlanmalıdır:

- ◆ Gebelik ve laktasyon
- ◆ Allerji
- ◆ Hastalıklar ve tedaviler ile ilgili özellikler
- ◆ Altta yatan hastalıklar
- ◆ Birlikte kullanılan ilaçlar
- ◆ Geçirilmiş/devam eden hastalıklar, operasyonlar, ilaç tedavileri, hospitalizasyonlar
- ◆ Diyet ve beslenme bilgileri
- ◆ Sigara, kafein, içki tüketimi
- ◆ Psikolojik, anatomik özellikler
- ◆ Diğer özellikler
- ◆ Hastanın kooperasyonu
- ◆ Başka bir klinik çalışmaya katılma durumu
- ◆ Kurum ve çevreyle ilgili özellikler
- ◆ Yaşadığı yer
- ◆

Çalışmanın Tasarımı

Bir klinik çalışmanın bilimsel yönden değer taşıması ancak iyi bir çalışma tasarımı ile mümkündür. Tasarımın amacı, klinik çalışmada yer alan tarafların istemli veya istemsiz olarak neden olabileceği yanlılığın ortadan kaldırılmasıdır. Bu bölümde çalışma tasarımının ayrıntıları anlaşılır bir biçimde sunulmalıdır. Belirtilmesi gereken ayrıntılardan bazıları aşağıda verilmiştir (çalışmanın tipine göre başka noktaların da açıklanması gerekebilir):

- ◆ Körleştirme
- ◆ Randomizasyon
- ◆ Karşılaştırmalı, karşılaştırmaz
- ◆ Plasebo uygulama
- ◆ Araştırmanın fazı

Çalışmada Uygulanacak Tedaviler

Bu bölümde araştırma ilacı dışında kalan tüm tedavi yöntemleri de dahil olmak üzere uygulanacak tedavilerle ilgili ayrıntılı bilgiler verilmelidir:

- ◆ Çalışma ilacı
- ◆ Uygulanacak dozlar
- ◆ İlacın uygulama yolu
- ◆ İlacın saklanması
- ◆ İlaç izlemi

Çalışma İşlemleri

Hasta seçimi bölümüyle birlikte araştırmacı tarafından çok iyi bilinmesi gereken bir diğer bölümdür. Çalışmaya alınan hastalarda tarama vizitlerinden başlayarak, yapılacak tüm vizitlerin tanımlanması, bu vizitlerde yapılacak tüm işlemlerin belirtilmesi gereklidir. Protokolün bu bölümünde aşağıdaki bilgiler tüm ayrıntıları ile verilmelidir:

- ◆ Hospitalizasyon ve vizitlerin tanımlanması
- ◆ Vizitler ve vizitlerde yapılacak işlemler
- ◆ Klinik işlemler (muayene vs.)
- ◆ Laboratuvar uygulamaları

İstatistik Analiz Planı

Protokol yazılmadan önce yapılması gereken işlemlerin en önemlilerinden biri olan örneklem büyüklüğünün hesaplanma yöntemi ve bununla ilgili bilgiler bu bölümde belirtilmelidir.

Çalışmanın bitiminde verilerin analizi ve yorumu yapılacağı zaman hangi kriterlerin kullanılacağından baştan belirlenmiş olması gereklidir. Amaç bölümünde belirtilen etkinlik, güvenilirlik, uyum gibi değerlendirme yapılacak konularda asıl değerlendirme parametreleri (sonnoktalar: *endpoint*) ve bunun dışında kalacak değişkenler istatistik planının temelini oluşturur. Burada etkinlik, güvenilirlik ve uyum değişkenlerinin tipi ve analizde nasıl kullanılacağı gibi noktaların sonradan değişmeyecek bir biçimde tanımlanması gereklidir.

Çalışmanın sonnoktaları belirlendikten sonra istatistik analiz planı yapılmalı ve ayrıntılı bir biçimde açıklanmalıdır. Burada değişken türlerine göre yapılacak istatistiksel testlerin adlarını vermek ya da sadece kullanılacak bilgisayar programını söylemek veya daha da kötüsü gerekli analizler yapılacaktır demek yeterli değildir.

İstatistiksel analizde çalışmaya alınan tüm hastaların mı (*Intent-to-treat: ITT*), yoksa çalışmayı protokole tam uyum içinde tamamlayan hastaların mı (*Per-protocol: PP*) kullanılacağı, ara analiz yapılıp yapılmayacağı, yapılacaksa bunun kuralları ve sayısı belirtilmelidir.

İKU ile ilgili bilgiler

Araştırma protokollerinde bazen ihmal edilen bir bölümdür. Bir klinik çalışmanın yürütülmesi sırasında uyulması gereken genel kuralların, hasta haklarının korunmasıyla ilgili tedbirlerin ve her çalışma için özel bir önemi olan yan etki bildirimini ile ilgili tanımların ve uygulamaların yer aldığı bu bölümün protokol yazımında ihmal edilmemesi çok yararlıdır. Bu bölümde aşağıdaki hususlar bulunmalıdır:

- ◆ Genel kurallar
- ◆ Hasta haklarının korunması

- ◆ Etik kurulu ile ilgili işlemler
- ◆ Bilgilendirilmiş Olur ile ilgili açıklamalar
- ◆ Araştırmanın izlem ve denetimi
- ◆ Advers olay bildirimini
- ◆ Ciddi advers olay tanımı ve bildirimini

Araştırmacının onay ve imzası

Klinik çalışma protokolleri aşlında araştırmacının uymayı kabul ettiği kurallardan oluşan bir döküman niteliğinde olduğu için, protokolün en son sayfasında araştırmacı onayı için bir bölüm hazırlanmalıdır. Burada araştırmacının adı, soyadı, tarih ve imzası bulunmalıdır.

Ekler

Araştırma protokolü, protokolda bulunması gereken yukarıdaki başlıklar altında açıklananın dışında da bir çok döküman ile desteklenmelidir. Bunlar yardımcı dökümanlardır ve her biri çok önemlidir:

- ◆ Kaynaklar
- ◆ Helsinki Bildirgesi
- ◆ Bilgilendirilmiş Olur Formu
- ◆ Olgu Rapor Formu
- ◆ Advers Olay Bildirim Formu
- ◆ Uygulanacak özel testler, ölçütler vs.
- ◆ Laboratuvar testleri
- ◆ Araştırmanın şematik özeti
- ◆ Sigortalamayla ilgili bilgiler

*Murat Hayran, Doç. Dr.
Omega CRO*

İyi bir klinik çalışma her türlü tıbbi araştırmada olduğu gibi planlama ile başlar. Bir klinik çalışmanın planlanması ise araştırma protokolünün son haline getirilmesiyle tamamlanır.

Araştırma ile ilgili tüm ayrıntıları içeren bir araştırma protokolü olmadan klinik çalışma yapılamaz. Bu sadece bilimselliğe yakışan bir ilke olmayıp, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yasal düzenlemelerle bir zorunluluk haline gelmiştir.