**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU1**

**BAŞVURU DOSYASI KONTROL LİSTESİ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Doküman** | **Var** | **Yok (Açıklama)** |
| Klinik araştırmalar başvuru formu |  |  |
| Araştırma protokolünün özeti |  |  |
| Araştırmanın amacı2  |  |  |
| Araştırma protokolü3 |  |  |
| Araştırmanın fazı4  |  |  |
| Araştırma ilaç(lar)ı ile ilgili araştırma broşürü veya Kısa Ürün Bilgisi (KÜB,prospektüs) |  |  |
| Araştırma ilaç(lar)ının etiket örnekleri |  |  |
| Araştırma ürünü dosyası (varsa) |  |  |
| Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu örneği5  |  |  |
| Olgu rapor formu örneği |  |  |
| Advers olay, Ciddi advers olay, Ölüm izleme formu örneği |  |  |
| Merkez listesi |  |  |
| Araştırma bütçesi formu6  |  |  |
| Sigorta bütçesi6 |  |  |
| Form ekindeki dokümanlara ait indeks |  |  |
| Sağlık mesleği mensubu olmayan etik kurul üyeleri için yazılmış araştırma protokol özeti |  |  |
| Tüm belgeler kendi içinde toplam sayfa sayısı üzerinden numaralandırılmış (sayfa numaraları 1/11,2/11,…,11/11 şeklinde olmalı), her sayfasında üst bilgi şeklinde küçük puntolarla araştırma adı, hazırlanış tarihi, (varsa) versiyon numarası yazılmış olmalıdır. Tüm belgelerde imza tarihleri güncel olmalıdır.  |
| Tüm belgelerin sayfaları uygun şekilde numaralanmış mı? |  Evet |  Hayır |
| Birden fazla sayfası bulunan dokümanlar için tüm sayfalarda çalışma ile ilgili bilgiler (çalışma kodu, versiyon no ve tarihi vb.) üst bilgi şeklinde yazılı mı? |  Evet |  Hayır |
| Dosya; yazım, ifade biçimi, anlaşılırlık, yazı karakteri ve sayfa düzeni açısından kontrol edildi mi? |  Evet |  Hayır |

Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’na ………………………… kodu ile başvurulan araştırma dosyası yukarıdaki özelliklerin tamamını içermektedir. Hatalı ve eksik beyan durumunda araştırmanın etik kurul onayı almayacağı konusunda bilgi sahibiyim.

**Sorumlu Araştırıcı İsim İmza**

1 **Etik Kurulu**

Etik Kurulu’nun öncelikli görevi araştırmaya katılan gönüllünün sağlığını korumaktır. Ancak, Etik Kurulu aynı zamanda, bu araştırma ile ilgili olası etik sorunların ön-görülerek önlenebilmesi bakımından, araştırmacı açısından da bir güvencedir.

İlgili Mevzuat:

“Etik kurul: Araştırmaya katılacak gönüllülerin hakları, sağlık yönünden güvenliği ve esenliğinin korunması; araştırmanın mevzuata uygun şekilde yapılmasının ve takip edilmesinin sağlanması amacıyla araştırma protokolü, araştırmacıların uygunluğu, araştırma yapılacak yerlerin yeterliliği ve gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar ve araştırmalarla ilgili diğer konularda bilimsel ve etik yönden görüş vermek üzere klinik araştırma alanlarına göre Bakanlıkça teşkil edilecek ve onaylanacak bağımsız kuruldur (*19.8.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, Birinci Bölüm, Madde 4, l bendi*)”.

“Araştırmadan beklenen bilimsel faydalar ve kamu menfaati, araştırmaya iştirak edecek gönüllü sağlığından veya sağlığı bakımından ortaya çıkabilecek muhtemel risklerden ve diğer kişilik haklarından daha üstün tutulamaz. Araştırmanın insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması şarttır. Elde edilecek faydaların araştırmadan doğması muhtemel risklerden daha fazla olduğuna ilgili etik kurulca kanaat getirilmesi halinde, kişilik hakları gözetilerek, usulüne uygun bir şekilde bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınması kaydıyla, ilgili etik kurulun onayı ve Faz I, Faz II, Faz III ve Faz IV ilaç klinik araştırmaları, tıbbi cihaz klinik araştırmaları, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları, biyobenzer ürünler için kıyaslanabilirlik çalışmaları, ileri tedavi tıbbi ürünleri ile yapılacak klinik araştırmalar, gözlemsel ilaç çalışmaları, gözlemsel tıbbi cihaz çalışmaları, endüstriyel ileri tıbbi ürünlerle ve endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürünlerle yapılacak klinik araştırmalar, gen tedavisi klinik araştırmaları, kök hücre nakli araştırmaları, organ ve doku nakli araştırmaları ve yeni bir cerrahi metot araştırması için Bakanlık izni alındıktan sonra araştırma başlatılabilir. Araştırma ancak bu şartların devamı halinde yürütülür (*19.8.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İkinci Bölüm, Madde 5, a bendi*)”.

“Çocuklar, gebeler, lohusa ve emziren kadınlar ile kısıtlılar üzerinde klinik araştırma yapılamaz. Ancak çocuklarda, hamilelik, lohusalık ve emzirme dönemlerinde ve kısıtlılık durumunda; gönüllüler yönünden araştırmadan doğrudan fayda sağlanacağı umuluyor ve araştırma gönüllü sağlığı açısından öngörülebilir ciddi bir risk taşımıyor ise, usulüne uygun bir şekilde alınmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile birlikte ilgili etik kurulun onayı ve Bakanlık izni alınmak suretiyle araştırmaya izin verilebilir (*19.8.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İkinci Bölüm, Madde 5, b bendi*)”.

2 **Araştırmanın Amacı**

Araştırmanın “Birincil Amacı” ve (varsa) “İkincil Amacı/amaçları” mutlaka belirtilmelidir. Bu durumun, ileride, özellikle araştırmanın bütçelendirmesinden doğması muhtemel ihtilafların soruşturulmasında göz önünde bulundurulacak en önemli kalemlerden biri olduğu unutulmamalıdır.

3 **Araştırma Protokolü**

1. Araştırma protokolü, açık, net ve anlaşılır ifadelerle yazılmalıdır. Bu durum tamamen araştırmacının yükümlülüğündedir. Araştırma protokolünün açıklandığı metnin, kullanılan dil, açıklık, anlaşılırlık ve bilimsellik yönünden yapılacak araştırmanın niteliğine yönelik kanı oluşturacağı unutulmamalıdır.
2. Araştırma protokolü, kurulan varsayım(lar)ı, araştırmaya gerekçe oluşturan kaygıyı (*araştırma rasyoneli, araştırma sorusu*) içermelidir.
3. Sunulan bilgi ile ilgili uygun referanslar mutlaka, doğru künye ile sunulmalıdır. Bu durum, araştırmacının yükümlülüğündedir.

4 **Klinik İlaç Araştırma Evreleri (Faz’lar)**

Klinik ilaç araştırmaları öncesinde aday ilaç molekülün preklinik araştırma dönemlerinden geçmesi zorunludur. Klinik araştırmaların birinci döneminde (Faz I) sağlıklı gönüllülerde uygun doz aralığının saptanması amaçlanır. Faz II çalışmalarda aday ilacın terapötik endikasyondaki etkililiği hasta gönüllülerde incelenir. Faz III çalışmalarda ürünün klinik etkililiğinin ve istenmeyen etkilerinin daha geniş bir hasta grubunda değerlendirilmesi söz konusudur. Daha sonra ilaç ruhsat alır. Faz IV çalışmalar ise ilaç piyasaya çıktıktan sonra yapılır.

Mevzuata göre, çocuklar, gebeler, loğusa ve emziren kadınlar ile kısıtlılar üzerinde klinik araştırma yapılamaz. İlgili Mevzuat:

“Araştırmaya iştirak etmek üzere gönüllü olmak isteyen kişi veya yasal temsilcisi, araştırmaya başlanılmadan önce; araştırmanın amacı, metodolojisi, beklenen yararları, öngörülebilir riskleri, zorlukları, kişinin sağlığı ve şahsi özellikleri bakımından uygun olmayan yönleri ve araştırmanın yapılacağı, devam ettirileceği şartlar hakkında ve araştırmadan istediği anda çekilme hakkına sahip olduğu hususunda yeterince ve anlayabileceği şekilde araştırma ekibinden bir araştırmacı tarafından bilgilendirilir (*19.8.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İkinci Bölüm, Madde 5, c bendi*)”.

“Çocuklar, gebeler, lohusa ve emziren kadınlar ile kısıtlılar üzerinde klinik araştırma yapılamaz. Ancak çocuklarda, hamilelik, lohusalık ve emzirme dönemlerinde ve kısıtlılık durumunda; gönüllüler yönünden araştırmadan doğrudan fayda sağlanacağı umuluyor ve araştırma gönüllü sağlığı açısından öngörülebilir ciddi bir risk taşımıyor ise, usulüne uygun bir şekilde alınmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile birlikte ilgili etik kurulun onayı ve Bakanlık izni alınmak suretiyle araştırmaya izin verilebilir (*19.8.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İkinci Bölüm, Madde 5, b bendi*)”.

**Faz I** (*Klinik Farmakolojik Çalışmalar*): Aday ilacın insana ilk uygulandığı dönemdir. Genellikle, 20-100 sağlıklı (tercihan erkek) gönüllüde, güvenlilik ve toksisite yönünden uygun doz aralığının saptanması amaçlanır. İlacın tek dozu ile insanda ortaya çıkan etkileri belirlenirken, ilaç dozunun aşamalı olarak artırılması ile farklı dozlarda toksisitenin izlenmesi de söz konusudur (kademeli doz artışı). Ayrıca, ilacın farmakokinetik (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon; *vücudun ilaca ne yaptığı*) özelliklerini, etki süresini ve doz aralığını belirlemek de Faz I çalışmaların amaçları arasındadır. İlaç geliştirilmesi sürecinde, farmakokinetik çalışmalar hangi aşamada yapılırsa yapılsın, Faz I olarak adlandırılır. Bu fazın ana amacı "güvenlilik" araştırmasıdır. Faz I çalışmaları genellikle ilacın etkililiği konusunda fikir vermez.

**Faz II** (*Erken Terapötik Çalışmalar*): Faz II çalışmalar, ilacın kullanılması hedeflenen hastalıklardan yakınan seçilmiş hasta gruplarında yapılan pilot etkililik ve güvenlilik çalışmalardır. Faz II çalışmalar, ilacın sağlıklı gönüllülerde Faz I'de saptanan tolere edilebilir dozunun 100-300 arası hasta gönüllüye uygulanması suretiyle yapılır. Bu döneme “Konseptin Kanıtlanması (*Proof of Concept*)” da denilmektedir. Homojen hasta grubu üzerinde 1-3 yıl süren, nispeten kısa süreli çalışmalardır. Ana amaç "etkililik ve güvenlilik" profilinin belirlenmesidir. Faz II çalışmaların amaçları, hedef hasta grubunda ilacın:

1.Terapötik endikasyondaki etkililiğini,

2.Etkili optimum dozunu (terapötik doz aralığını, dozlam sıklığını, doz-yanıt ilişkisini),

3. İstenmeyen etki profilini,

4. Güvenliliğini anlamaktır.

**Faz III** (*Yaygın Terapötik Çalışmalar*): Faz III çalışmalar, ilaç adayının standart tedavi veya plaseboya karşı etkililiğinin ve güvenliliğinin araştırıldığı, 1000-3000 hasta gönüllüde yapılan, yaklaşık 3-6 yıl süren, genellikle çok merkezli, çok uluslu, randomize, çift kör nitelikteki çalışmalardır. Bu dönemde, resmi kuruluşa yeni ilaç başvurusu yapılana kadar, ürünün klinik etkililiğinin ve istenmeyen etkilerinin daha geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirilmesi söz konusudur. Bu çalışmalar, ilacın kullanılması hedeflenen hasta gruplarında yürütülür. Ana amaç: "etkililiğin kanıtlanması ve istenmeyen etkilerin izlenmesi"dir. Faz III çalışmalarda yeterli veriler elde edildikten sonra ürünün ilaç olarak kullanılabilmesi için "onay" alınması gerekir.

Her ülkenin klinik araştırmaları onaylayacak kendi resmi makamları vardır. Türkiye'de yeni araştırma ilacı ile ilgili klinik çalışma ve ruhsat onayları T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından verilmektedir. İlaç geliştirme süreci ilacın patent ömrü boyunca sürer. İlaç kullanıma girdikten sonra yeni endikasyonlarda, başka yaş gruplarında kullanılması için yapılan çalışmalar da Faz III çalışmaları olarak kabul edilir ve aynı kurallara uyularak yapılır. Yeni doz ve formülasyon geliştirilmesi de onaydan sonra araştırılabilir. Bütün bunlar "evergreening" adı altında yapılan çalışmalardır. Mevzuata göre, Faz III çalışmalara katılacak gönüllülerin mutlaka sigortalanması gereklidir.

**Faz IV** (*Pazarlama sonrası çalışmalar*): Ruhsat almış bir ilaç ile yapılan geniş amaçlı pazarlama sonrası izlem çalışmalarıdır. İlacı kullanmakta olan geniş hasta toplulukları söz konusudur. Bu çalışmaların ana amacı "uzun süreli güvenlilik" verilerinin toplanmasıdır. Faz IV çalışmaların diğer amaçları:

1. Yeni ilacın etkinliğinin daha geniş hasta gruplarında gösterilmesi,

2. Ender rastlanan ciddi advers olayların ve ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi,

3. İlacın kullanımının ekonomik boyutlarının incelenmesi,

4. İlacın maliyet-yarar-risk oranlarını analiz edilmesi,

5. Yeni tedavi endikasyonları için ipuçları sağlanmasıdır.

Faz 4 çalışmaların çeşitleri:

1. Farmakoepidemiyolojik çalışmalar: Farmakoepidemiyolojik çalışmalarda epidemiyolojik tekniklerin klinik farmakolojide uygulanması ile kullanım ve etkinlik araştırılır.

2. Farmakovijilans çalışmaları: Farmakovijilans, ruhsatlı olan ilaçların istenmeyen etkilerinin ve güvenlilik ile ilgili

diğer konuların sürekli olarak izlenmesidir.

3. Pazarlama sonrası izlem çalışmaları ("postmarketing surveillance studies"):

4. Tedavi uygulama çalışmaları: Hekimlerin ilacı doğru şekilde kullanıp, kullanmadığı sorgulanır (gözlemsel).

Kaynaklar

1. İskit A.B. “İlaç” STED, 16 (2): 16-17, 2007.

2. Üresin Y. “İlaç geliştirme aşamaları” (Klinik Araştırmalarda Süreç), Klinik Araştırmalar Kitabı (Ed. Akan H.), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 25-32, 2006.

5 **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Bkz. Örnek Form ………………………….)**

1. Araştırma farklı kurum, birim, anabilim/bilim dallarının katkısı ile yapılacak ortak bir çalışma olsa bile, yapılacak tüm işlemler tek bir bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda belirtilmelidir.
2. Matbu form üzerinde bulunan, gönüllüye değil araştırmacıya yönelik yazılan, parantez içindeki, yönlendirici ifadeler metinden çıkartılmalıdır.
3. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu hastanın anlayacağı bir dille, tıbbi terminoloji kullanılmadan ve hastaya hitaben yazılmalıdır. Araştırmacının, formu Etik Kurulu’nun onayına sunmadan önce, sağlık mesleği mensubu olmayan, lise mezunu düzeyinde bir kişiye okutarak, anlaşılmayan ifadeleri düzeltmesi önerilir.
4. Araştırma eğer çocuklar üzerinde yapılacak ise bilgilendirilmiş gönüllü olur formu çocuğun veli/vasisine yönelik hazırlanacaktır. Eğer çocuk ayırt etme gücüne sahipse ek olarak çocuğa yönelik bir bilgilendirme formu (ascent) hazırlanması gerekmektedir.

İlgili mevzuat:

“Araştırmaya iştirak edecek gönüllüye veya gerekli durumlarda yasal temsilcisine, araştırmaya ait her türlü bilgi, uygulama ve riskin insan sağlığı açısından önemi hakkında bilgi verildikten sonra, gönüllünün tamamen serbest iradesi ile araştırmaya iştirak etmeye karar verdiğini gösteren, taraflarca imzalanmış ve tarih düşülmüş yazılı belgeyi veya gönüllünün veya yasal temsilcisinin okuma-yazması yoksa veyahut gönüllü görme özürlüyse araştırmadan bağımsız en az bir tanığın huzurunda ve tanığın imzası alınmak suretiyle gönüllünün

sözlü olurunu gösteren belgedir” (*19.8.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, Birinci Bölüm, Madde 4, g bendi*)”.

 “Araştırmaya iştirak etmek üzere gönüllü olmak isteyen kişi veya yasal temsilcisi, araştırmaya başlanılmadan önce; araştırmanın amacı, metodolojisi, beklenen yararları, öngörülebilir riskleri, zorlukları, kişinin sağlığı ve şahsi özellikleri bakımından uygun olmayan yönleri ve araştırmanın yapılacağı, devam ettirileceği şartlar hakkında ve araştırmadan istediği anda çekilme hakkına sahip olduğu hususunda yeterince ve anlayabileceği şekilde araştırma ekibinden bir araştırmacı tarafından bilgilendirilir (*19.8.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İkinci Bölüm, Madde 5, c bendi*)”.

6 **Araştırma Bütçesi ve Sigortalama**

Araştırma bünyesinde kullanılacak tüm ilaçlar, laboratuar teknikleri, görüntüleme teknikleri, hekim danışma ücretleri, gerektiğinde hastane bakımı ile ilgili tüm ücretler araştırma bütçesine dahil edilerek ayrıntılı bir rapor hazırlanmalıdır.

İlgili mevzuat:

“Faz I, Faz II, Faz III ilaç klinik araştırmalarında, BY/BE çalışmalarında ve biyobenzer ürünler için kıyaslanabilirlik

çalışmalarında gönüllülerin sigortalanması şarttır. Ancak Faz IV ilaç klinik araştırmaları sigorta kapsamı

dışındadır(*19.8.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İkinci Bölüm, Madde 5, 2/b bendi*)”.