

1. GİRİŞ

Temelini güncel Helsinki Bildirgesi'ne dayanan ilkelerden 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 araştırmaya katılan gönüllülerin hakları, sağlığı ve mahremiyetlerinin korunduğu ve araştırmadan elde edilen verilerin güvenilir olduğuna dair topluma güvence verir.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu'nun amacı, klinik verilerin uluslararası karşılıklı kabulünü kolaylaştırmak için tek bir standart sağlamaktır.

Bu kılavuz, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna ve etik kurullara sunulacak olan klinik verilerin toplanmasına rehberlik etmekte ve ülkemizde yürütülen veya yürütülmesi planlanan klinik araştırmalara ait esasları ve ayrıntıları açıklamaktadır.

2. TANIMLAR

2.1. Advers Olay: Klinik araştırmaya iştirak eden gönüllüde görülen ve uygulanan tedavi ile nedensellik ilişkisi olsun veya olmasın ortaya çıkan istenmeyen tüm tıbbi olaylardır. Araştırma ürünüyle ilgili kabul edilsin veya edilmesin, geçici olarak araştırma ürününün kullanımı ile ilgili anormal bir laboratuvar bulgusu dâhil her türlü sakıncalı ve istenmeyen bulgu, semptom veya hastalık advers olay olarak nitelendirilebilir.

2.2. Advers Reaksiyon: Klinik araştırmaya iştirak eden gönüllüde ortaya çıkan istenmeyen ve amaçlanmayan tüm cevaplardır. Yeni bir tıbbi ürün veya tıbbi ürünün yeni kullanımlarına ilişkin ruhsatlandırma öncesi klinik araştırmalarda, özellikle tedavi amaçlı dozlar henüz belirlenmemiş olabileceğinden, tıbbi ürünün bu durumu da dâhil olmak üzere herhangi bir dozla mantıklı bir nedensel ilişkiye sahip olarak değerlendirilen bütün advers olaylar advers reaksiyon olarak tanımlanır. Mantıklı nedensel ilişki ifadesi, nedensel bir ilişki öne sürmek için bir kanıt veya bir görüş olduğunu ifade etmek için kullanılır. Ruhsatlı ürünler için advers reaksiyon insanlarda hastalıkların profilaksisi, teşhisi, tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun değiştirilmesi için kullanılan normal dozdaki bir ilaca verilen sakıncalı ve istenmeyen etki anlamına gelmektedir.

2.3. Araştırmacı: Sorumlu araştırmacının gözetiminde klinik araştırmada yer alan kişidir.

2.4. Araştırma Broşürü: Araştırılan ürünle veya uygulamayla ilgili klinik olmayan ve klinik verilere ait belgelerdir.

2.5. Araştırma Protokolü: Klinik araştırmanın amacını, tasarımı, metodolojisini, uygulanacak istatistiksel yöntemleri ve araştırmaya ait düzenlemeleri detaylı olarak tanımlayan belgedir.

2.6. Araştırma Protokolü Değişikliği: Araştırma protokolü üzerinde yapılan değişikliklere ilişkin belgedir.

2.7. Araştırma Ürünü: Klinik araştırmada test edilen veya referans olarak kullanılan aktif maddenin veya plasebonun farmasötik formudur.

2.8. Bağımsız Veri İzleme Komitesi (Veri İzleme Grubu veya Veri Güvenlilik İzleme Komitesi): Klinik araştırmanın ilerlemesini, güvenlik verilerini ve gerekirse kritik etkililik sonuçları noktalarını değerlendiren ve destekleyiciye araştırmanın devam etmesi, değiştirilmesi veya durdurulması yönünde belirli aralıklarla öneride bulunmak üzere araştırma dışındaki bağımsız uzmanların oluşturduğu bir komitedir.

2.9. Beklenmeyen Advers Reaksiyon: Niteliği, şiddeti veya sonucu referans güvenlik bilgileri ile tutarlı olmayan her türlü ciddi advers reaksiyondur.

2.10. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF): Araştırma hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgiler verilerek alınan rızayı yazılı şekilde ispatlayan belgedir.

2.11. Bilgisayar Destekli Sistemlerin Doğrulanması: Bilgisayar destekli bir sistemin belirli gereksinimlerinin sürekli yerine getirilebildiğini ortaya koyan ve belgelendiren bir

süreçtir. Doğrulama işlemi sistemin tasarımından servisten çıkarılmasına veya yeni bir sisteme geçişe kadar doğruluğu, güvenilirliği ve sürekli hedeflenen performansı sağlamalıdır.

2.12. Biyoeşdeğerlik: Farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilişinden sonra biyoyararlanımlarının ve böylece etkilerinin hem etkililik, hem güvenlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olmasıdır.

2.13. Biyoyararlanım: Etkin maddenin veya onun terapötik molekül kısmının farmasötik şekilden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda genellikle serum veya plazmada var olma hızı ve derecesidir.

2.14. Ciddi Advers Olay veya Reaksiyon: Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya önemli bir sakatlığa ya da maluliyete, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers olay ya da reaksiyondur.

2.15. Çift-Sağır Maskeleye (Double Dummy): Bir araştırma ürününün iki farklı farmasötik şeklinin karşılaştırılacağı araştırmalarda, araştırma gruplarına hangi ürünlerin verildiğinin maskelenmesi için kullanılan bir körleme yöntemidir. Buna göre örneğin, bir gruba plasebo tablet ve aktif madde içeren ampul, diğer gruba ise aktif madde içeren tablet ve plasebo ampul verilmek suretiyle araştırma gruplarına uygulama yapılır.

2.16. Çok Merkezli Klinik Araştırma: Tek bir protokole göre birden fazla merkezde yürütülen, bu sebeple birden fazla sorumlu araştırmacının bulunduğu klinik araştırmadır.

2.17. Denetim: Klinik araştırma yapılan yerlerin, destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşuna ait merkezlerin, araştırmaya ait belgeler ve kayıtların, kalite güvencesi düzenlemelerinin ve araştırma ile ilgili olan etik kurullar dâhil diğer kurum, kurul ve kuruluşların ilgili mevzuata uygunluğu açısından önceden haber vererek veya haber vermeden Kurum tarafından incelenmesi faaliyetidir.

2.18. Denetim Raporu: İlgili sağlık otoritesi tarafından denetim sonucunda hazırlanan rapordur.

2.19. Destekleyici: Klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluştur.

2.20. Doğrudan Erişim: Klinik araştırmanın değerlendirilmesi amacıyla araştırmaya ait kayıt ve raporları inceleme, analiz etme, doğrulama ve kopyalama iznidir. Sağlık Bakanlığı ve bağlı kuruluşları, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, ilgili sağlık otoriteleri ve yoklama yapan kişiler gibi doğrudan erişimi bulunan bütün taraflar, gönüllülerin kimlikleri veya destekleyicinin mülkiyetindeki bilgilerin gizliliğini korumak amacıyla, ilgili mevzuatla getirilen sınırlamalar çerçevesinde gerekli önlemleri almalıdırlar.

2.21. Dokümantasyon: Klinik araştırmaya ait yöntem, uygulama veya araştırmanın sonuçlarını, araştırmayı etkileyen faktörleri ve gerçekleştirilen eylemleri açıklayan veya kaydeden yazılı, elektronik ve manyetik kayıt, tarama kaydı, röntgen ve elektrokardiyogram kaydı gibi her türlü belgedir.

2.22. Etik Kurul: Gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğinin korunması amacıyla araştırma ile ilgili diğer konuların yanı sıra gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar hakkında bilimsel ve etik yönden görüş vermek üzere teşkil edilecek ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunca onaylanacak bağımsız kurullardır.

2.23. Etkilenebilir Özneler: Klinik araştırmaya gönüllü olma isteği kabul edilsin veya edilmesin katılımının sağlayacağı yarar beklentisi veya katılmayı reddettiği takdirde hiyerarşik yapı içinde bulunan kişiler tarafından misilleme göreceği beklentisi nedeniyle özgür karar verme iradesi etkilenebilecek kişilerdir. Tıp, eczacılık, diş hekimliği ve hemşirelik öğrencileri, araştırma yapılan yere bağlı çalışan hastane veya laboratuvar personeli, ilaç sektöründe çalışanlar, silahlı kuvvetler mensupları, er ve erbaşlar ile tutuklular gibi belirli bir hiyerarşik yapı içerisinde bulunan kişiler bunlara örnektir. Ayrıca, tedavi edilemeyen bir

hastalığı olan hastalar, bakım evlerinde yaşayanlar, işsiz veya yoksul kişiler, acil tıbbi müdahale gereken kişiler, çocuklar, onay verme ehliyeti bulunmayanlar ve bunun gibi kişiler de bu hassas gruba dâhildir.

2.24. Gerekli Temel Belgeler: Araştırmanın gerçekleştirilme şekli ve elde edilen verilerin kalitesinin değerlendirilmesine bireysel ve toplu olarak olanak veren temel belgelerdir.

2.25. Gizlilik: Destekleyicinin mülkiyetindeki bilgilerin veya gönüllünün kimliğine ilişkin bilgilerin yetkili kişiler dışındaki taraflara açıklanmasının önlenmesidir.

2.26. Gönüllü: Bizzat kendisinin veya kanuni temsilcisinin yazılı oluru alınmak suretiyle klinik araştırmaya iştirak edecek hasta veya sağlıklı kişilerdir.

2.27. Gönüllü Kodu: Araştırmaya katılan gönüllülerin kimliğinin gizli kalması amacıyla sorumlu araştırmacı veya diğer araştırmacılar tarafından her bir gönüllüye verilen ve herhangi bir advers olay veya araştırmayla ilgili veriler rapor edilirken gönüllünün adı yerine kullanılan koddur.

2.28. İdarî Sorumlu: Çok merkezli bir araştırmada, gerektiğinde araştırmanın yürütülmesi sırasında araştırma ile ilgili idarî konularda bu merkezlerin sorumlu araştırmacıları ile etik kurul, destekleyici veya destekleyicinin yasal temsilcisi ve gerekirse bunlar ile Kurum arasındaki koordinasyondan sorumlu olan tercihen uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış kişidir.

2.29. İyi Klinik Uygulamaları (İKU): Araştırmaların uluslararası bilimsel ve etik standartlarda yapılmasını sağlamak amacıyla araştırmanın tasarlanması, yürütülmesi, izlenmesi, bütçelendirilmesi, değerlendirilmesi ve raporlanması, gönüllünün tüm haklarının ve vücut bütünlüğünün korunması, araştırma verilerinin güvenilirliğinin sağlanması, gizliliğinin muhafaza edilmesi gibi konular hakkındaki düzenlemeleri kapsayan ve araştırmaya iştirak eden taraflarca uyulması gereken kurallardır.

2.30. İzin (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İzni): İyi klinik uygulamaları ve ilgili mevzuata göre belirlenen sınırlar dâhilinde araştırmanın ilgili merkezlerde gerçekleştirilebileceğine dair Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun olumlu kararıdır.

2.31. İzleme: Klinik araştırmada kaydedilen ilerlemenin izlenmesi ve klinik araştırmanın araştırma protokolü, standart çalışma yöntemleri (SCY), iyi klinik uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleşmesinin sağlanmasıdır.

2.32. İzleme Raporu: Yapılan her merkez ziyareti sonrası veya araştırmayla ilgili taraflarla iletişimden sonra destekleyicinin standart çalışma yöntemini temel alarak hazırlanan ve izleyici tarafından destekleyiciye sunulan yazılı rapordur.

2.33. Kalite Güvencesi: Araştırmanın iyi klinik uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleştirilmesini, verilerin buna uygun olarak oluşturulmasını, belgelenmesini, kaydedilmesini ve raporlanmasını güvenceye almak amacıyla planlanmış sistematik eylemlerin tümüdür.

2.34. Kalite Kontrol: Araştırmayla ilgili faaliyetlerin kalite koşullarının yerine getirildiğini doğrulamak amacıyla, kalite güvence sistemi içerisinde kullanılan operasyonel teknikler ve gerçekleştirilen faaliyetlerdir.

2.35. Kanunî Temsilci: Yürürlükte olan mevzuat uyarınca, potansiyel gönüllü adına, gönüllünün klinik araştırmaya katılımı konusunda onay vermeye yetkili kılınan kişidir.

2.36. Karşılaştırma Ürünü: Klinik araştırmada referans olarak kullanılan ürün veya plasebodur.

2.37. Kaynak Belgeler: Hastane kayıtları, laboratuvar notları, bilgi notları, gönüllülerin günlükleri veya değerlendirme kontrol listeleri, ilaç dağıtım kayıtları, otomatik araçlardan elde edilen kayıtlı veriler, bunların doğru ve eksiksiz olduğu doğrulandıktan sonra onaylanan kopyaları, fotoğraf negatifleri, mikrofilm, röntgen filmleri ve araştırmaya katılan laboratuvar ve mediko-teknik bölümlerde tutulan kayıtlar gibi kayıtlar orijinal belgelerdir.

2.38. Kaynak Veriler: Klinik araştırmaya ait bulguların ve gözlemlerin, klinik araştırmayla ilgili diğer faaliyetlere ait ve orijinal kayıtlarda veya orijinal kayıtların onaylı suretlerinde bulunan bilgilerin tümüdür. Kaynak veriler kaynak belgelerde tutulur.

2.39. Klinik Araştırma: Bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak, advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak, emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek, güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmalardır.

2.40. Klinik Araştırma Ara Raporu: Araştırmanın ara sonuçları ve araştırma süresince gerçekleştirilen analizlere dayanarak yapılan değerlendirmelere ilişkin rapordur.

2.41. Klinik Araştırma Raporu: Herhangi bir terapötik, profilaktik veya tanısal amaçla ilgili olarak gönüllülerde yürütülen bir araştırmanın klinik ve istatistiksel tanım, sunum ve analizlerini tümüyle tek bir rapor içinde bütünleştirmek suretiyle yapılan yazılı bir tanımlamadır.

2.42. Klinik Olmayan Çalışma: İnsan gönüllüler üzerinde yapılmayan biyomedikal çalışmalardır.

2.43. Koordinatör: Çok merkezli bir araştırmada bu merkezlerin sorumlu araştırmacıları ile etik kurul, destekleyici veya destekleyicinin yasal temsilcisi ve gerekirse Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu arasındaki koordinasyonun sağlanmasından sorumlu uzmanlığını veya doktorasını tamamlamış hekim veya dış hekimidir.

2.44. Körleme (Maskeleye): Araştırma sırasında gönüllüye hangi araştırma ürününün uygulandığının araştırmada yer alan sorumlu araştırmacı veya diğer araştırmacı, gönüllü veya izleyici gibi bir veya birden çok taraf tarafından bilinmemesine denir. Tek körleme genellikle gönüllünün bilgilendirilmemesini, çift körleme ise genellikle gönüllü, sorumlu araştırmacı veya diğer araştırmacı, izleyici ve bazı durumlarda veri analistlerinin verilen tedavi hakkında bilgilendirilmemesini ifade etmektedir.

2.45. Merkez Organizasyon Yönetimi Hizmeti: Araştırma dosyalarının düzenlenmesi, gönüllülerin vizitelere hazırlanması gibi araştırma prosedürlerinin yürütülmesi işlerinin yerine getirilmesi için sorumlu araştırmacı talebi doğrultusunda destekleyiciden bağımsız olarak araştırma merkezlerine sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından verilen hizmetler bütünüdür.

2.46. Olgu Rapor Formu (ORF): Araştırmadaki her bir gönüllüye ait verilerin ve diğer bilgilerin araştırma protokolünde tanımlandığı şekilde kaydının yapılması için hazırlanan basılı, optik veya elektronik belgedir.

2.47. Onay (Etik Kurul Onayı): İyi klinik uygulamaları ve ilgili mevzuata göre belirlenen sınırlar dâhilinde, araştırmanın ilgili merkezlerde gerçekleştirilebileceğine dair etik kurulun olumlu kararıdır.

2.48. Primer (Birincil) Sonlanım Noktası: Birincil veri sağlayan araştırmadaki en önemli sonlanım noktasıdır.

2.49. Randomizasyon (Rastgele Yerleştirme): Yanlılığı azaltmak amacıyla, gönüllülerin tedavi veya kontrol gruplarına dağıtılmasının şansa göre yapılması işlemidir.

2.50. Saha Görevlisi: Araştırma dosyalarının düzenlenmesi, gönüllülerin vizitelere hazırlanması gibi araştırma prosedürlerinin yürütülmesi işlerinin yerine getirilmesi için araştırma merkezinde sorumlu araştırmacı talebi doğrultusunda destekleyiciden bağımsız olarak görevlendirilmiş nitelikli kişilerdir.

2.51. Sekonder (İkincil) Sonlanım Noktası: Araştırmadaki primer sonlanım noktasından daha az önemli olan sonlanım noktasıdır.

2.52. Sonlanım Noktası: Araştırmanın temel ilgi alanlarından biri olan değişken olarak tanımlanabilir. Bu değişken etkililik ve güvenlik ile ilgili olabilir. Sonlanım noktası etkililik değişkenliği ve güvenlik değişkenliği ile aynı anlamlarda kullanılabilir, ancak demografik değişkenlikle aynı anlamda kullanılmaz.

2.53. Sorumlu Araştırmacı: Araştırma konusu ile ilgili uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış ve araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimidir.

2.54. Sözleşme: Yapılacak işlerin devredilmesine, dağıtımına, gereğinde mali konulara ilişkin düzenlemeleri belirleyen ve iki veya daha fazla ilgili taraf arasında yapılan yazılı, tarihli, imzalı anlaşmadır. Araştırma protokolü, sözleşmeye temel oluşturabilir.

2.55. Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK): Destekleyicinin klinik araştırma ile ilgili görev ve yetkilerinin tümünü veya bir kısmını yazılı bir sözleşmeyle devrettiği, iyi klinik uygulamaları ilkelerine uygun çalışan bağımsız kuruluştur.

2.56. Standart Çalışma Yöntemleri (SÇY): İyi klinik uygulamaları ilkelerine ve ilgili tamamlayıcı rehberlik ve destek sağlamak amacıyla oluşturulmuş olan ayrıntılı yazılı talimatlardır.

2.57. Tarafsız Tanık: Gönüllü veya kanuni temsilcisinin okuma bilmemesi gibi durumlarda gönüllünün bilgilendirilmesiyle ilgili süreçte bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer yazılı bilgileri gönüllüye okuyan, araştırma ekibinde yer almayan, araştırmayla ilgisi olmayan ve araştırmada yer alan kişiler tarafından etki altında bırakılmaması gereken kişidir.

2.58. Uyunc: Araştırmayla ilgili bütün koşullara, iyi klinik uygulamalarına ve ilgili mevzuata uyulmasıdır.

2.59. Yardımcı Araştırmacı: Sorumlu araştırmacının gözetimi ve denetimi altında araştırma yerinde çalışmak üzere, araştırmayla ilgili kritik yöntemlerin uygulanması veya araştırmayla ilgili önemli kararların alınması hususlarında sorumlu araştırmacı tarafından görevlendirilen araştırma ekibinin üyesidir.

2.60. Yoklama: Araştırmayla ilgili faaliyetler ile araştırmadan elde edilen verilere ait kayıt, analiz ve doğru raporlama işlemlerinin araştırma protokolü, destekleyicinin standart çalışma yöntemleri, iyi klinik uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği hususlarını araştırmak amacıyla, araştırmayla ilgili faaliyetlerin ve dokümanın bağımsız ve sistematik olarak incelenmesidir.

2.61. Yoklama İzi: Olayların akışını gösteren dokümantasyondur.

2.62. Yoklama Sertifikası: Yoklamanın gerçekleştirildiğine dair yoklamayı yapan kişinin hazırladığı belgedir.

2.63. Yoklama Raporu: Yoklamayı yapan kişi tarafından, yoklamanın sonuçlarıyla ilgili olarak hazırlanan yazılı değerlendirmedir.

3. İYİ KLİNİK UYGULAMALARININ TEMEL İLKELERİ

İyi klinik uygulamalarının temel ilkeleri şunlardır:

3.1. Klinik araştırmalar, temeli Helsinki Bildirgesi'nin güncel şeklinde belirtilen esaslara dayanan iyi klinik uygulamalarına, ilgili mevzuata ve etik ilkelere uygun şekilde gerçekleştirilmelidir.

3.2. Klinik araştırma başlatılmadan önce araştırmadan doğabilecek muhtemel riskler gönüllü ve toplumun elde edeceği düşünülen yararlar açısından değerlendirilmelidir. Ancak klinik araştırmanın sağlayacağı yararların beklenen risklere göre daha fazla olması durumu kabul edilebilir düzeyde ise araştırma başlatılabilir ve devam ettirilebilir.

3.3. Gönüllülerin sağlığı, hakları ve güvenliği dikkate alınması gereken en önemli hususlardır. Bu hususlar, bilimin ve toplumun çıkarlarından daha önde gelir.

3.4. Araştırma ürününe ilişkin klinik ve klinik olmayan bilgiler, yapılacak klinik araştırmayı yeterli şekilde destekleyecek nitelikte olmalıdır.

3.5. Klinik araştırmalar bilimsel kurallara uygun, bilimsel bakımdan geçerli, açık ve ayrıntılı olarak ifade edilen bir protokolle belirlenmelidir.

3.6. Klinik araştırma onaylanan araştırma protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

3.7. Gönüllülere sağlanan tıbbi bakım ve gönüllüler adına alınan tıbbi kararlar yetkin bir hekim veya diş hekiminin sorumluluğunda olmalıdır.

- 3.8.** Araştırmayı yürütmeye rol alan her kişi, öğrenim, eğitim ve deneyim bakımından kendilerine düşen işleri yapmaya yetkin olmalıdır.
- 3.9.** Kişilerin tamamen serbest iradesiyle verilen bilgilendirilmiş gönüllü oluru, klinik araştırma başlatılmadan önce bütün gönüllülerden ilgili mevzuata uygun olarak alınmış olmalıdır.
- 3.10.** Klinik araştırmaya ilişkin bilgiler, bu bilgilerin doğru bir şekilde raporlanmasına, yorumlanmasına ve doğrulanmasına olanak verecek şekilde kaydedilmeli, işlenmeli ve tutulmalıdır.
- 3.11.** Gönüllülerin kimliğiyle ilgili kayıtlar ilgili mevzuat hükümlerine göre özel hayat ve gizlilik kurallarına saygı gösterecek bir şekilde korunmalıdır.
- 3.12.** Araştırma ürünleri ilgili mevzuata göre belirlenen iyi imalat uygulamalarına uygun olarak üretilmeli, işlem görmeli ve saklanmalıdır. Bu ürünler onaylanan araştırma protokolüne uygun şekilde kullanılmalıdır.
- 3.13.** Araştırmada araştırmanın kalitesini her yönüyle garanti edecek kalite sistemleri uygulanmalıdır.

4. ETİK KURUL

- 4.1.** Etik kurul önerilen araştırmanın bilimsel, tıbbi ve etik yönlerini değerlendirebilecek niteliklere sahip olmalıdır.
- 4.2.** Etik kurul, en az biri sağlık meslek mensubu olmayan kişi ve biri de hukukçu olmak kaydıyla ve üyelerinin çoğunluğu doktora veya tıpta uzmanlık seviyesinde eğitilmiş sağlık meslek mensubu olacak şekilde, en az yedi ve en çok on beş üyeden ilgili mevzuatta belirtilen şekilde oluşturulur.
- 4.3.** Sağlık meslek mensubu olan etik kurul üyeleri, etik kurula katılmadan önce güncel mevzuata uygun iyi klinik uygulamaları ve klinik araştırmalar hakkında temel eğitimi almış ve bunu belgelendirmiş olmalıdır. Sağlık meslek mensubu olmayan üyeler, etik kurulda görevlendirilmelerini takiben en kısa sürede güncel mevzuata uygun iyi klinik uygulamaları ve klinik araştırmalar hakkında temel eğitimi tamamlamak zorundadır.
- 4.4.** Etik kurul oluşturulurken üyelerin cinsiyet yönünden mümkünse birbirine yakın oranlarda dağılım göstermesi beklenir.
- 4.5.** Etik kurul araştırmaya katılan gönüllülerin sağlığını, haklarını ve güvenliğini gözetmeli, etkilenebilir öznelerin katıldığı araştırmalarda özel dikkat göstermelidir.
- 4.6.** Etik kurul klinik araştırma başvurularında sunulması gereken bilgi ve belgelerin eksiksiz ve ilgili mevzuata uygun olduğuna dikkat etmelidir.
- 4.7.** Etik kurul kendisine yapılan klinik araştırma başvurusunu ilgili mevzuatta belirtilen süreler içerisinde incelemeli ve kararını başvuru sahibine bildirmelidir.
- 4.8.** Etik kurul kararını bildirirken aşağıdaki hususlara dikkat etmeli, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu internet sitesinde yayımlanan karar formatına uygun olmalı ve bunları yazılı olarak belgelemelidir:
- 4.8.1.** Araştırmanın açık adı,
- 4.8.2.** Mevcutsa tarih ve versiyon numarasının da yer aldığı incelenen belgelerin listesi,
- 4.8.3.** Etik kurul üyelerinin uzmanlık alanlarının da belirtildiği üye listesi,
- 4.8.4.** Olumlu bir karar bildirmiş ise olumlu karar ve bunun tarihi,
- 4.8.5.** Olumsuz bir karar bildirmiş ise olumsuz karar, bunun gerekçesi ve tarihi,
- 4.8.6.** Önceden verilmiş herhangi bir olumlu kararın sona erdirilmesi veya geçici olarak durdurma durumu var ise gerekçesi ve tarihi.
- 4.9.** Etik kurul başvurusu yapılan araştırma için sorumlu araştırmacının ve gerektiğinde diğer araştırmacıların, koordinatörün ve idarî sorumlunun niteliklerini, özgeçmiş veya talep ettiği diğer belgelerden yararlanmak suretiyle incelemelidir.

- 4.10.** Etik kurul gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğine anlamlı bir katkısı olacağına kanaat getirirse bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki bilgilerden daha fazlasını talep edebilir.
- 4.11.** Terapötik amaçlı olmayan bir araştırma gönüllünün kanuni temsilcisinin onayıyla gerçekleştirilecekse, etik kurul önerilen araştırma protokolü veya diğer belgelerin söz konusu araştırmadaki etik hususları yeterince karşılayıp karşılamadığı ve ilgili mevzuata uygun olup olmadığı hususlarında ayrıca özen göstermelidir.
- 4.12.** Araştırma protokolünde, gönüllüden veya kanuni temsilcisinden araştırma konusunun gönüllü sağlığı açısından acil müdahaleyi gerektiren bir durum olması ve müdahalenin yapılması gerektiği esnada gönüllünün bilincinin kapalı olmasıyla birlikte gönüllü için olur alınacak bir yakınının ya da kanuni temsilcisinin de orada hazır bulunamaması durumu gibi önceden onay alınamaması durumlarında etik kurul, önerilen araştırma protokolü veya diğer belgelerin söz konusu araştırmadaki etik hususları yeterince karşılayıp karşılamadığını ve ilgili mevzuata uygun olup olmadığını tespit etmelidir.
- 4.13.** Etik kurul gönüllülerin araştırmaya katılmasından dolayı oluşabilecek ulaşım, yemek gibi masrafların gönüllüler üzerinde herhangi bir zorlamaya neden olmaması veya olumsuz bir etkisi olmaması için ödemelerin tutarını ve ödeme yöntemini incelemelidir. Gönüllülere yapılacak ödemeler salt olarak gönüllünün araştırmayı tamamlaması koşuluna bağlı olmamalıdır.
- 4.14.** Etik kurul gerekirse ödemenin gönüllüler arasında dağıtılmasının nasıl yapılacağı hususunda bilgi talep edebilir.
- 4.15.** Etik kurul gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin bilgilerin yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda ve gönüllülere sağlanacak olan diğer yazılı belgelerde yer almasını sağlamalıdır.
- 4.16.** Etik kurul yılda en az bir kere olmak üzere, gönüllüler üzerindeki risk derecesini dikkate alarak devam etmekte olan klinik araştırmaları belirli aralıklarla yıllık bildirim formları gibi bilgi ve belgeler üzerinden incelemeli ve değerlendirmelidir.
- 4.17.** Etik kurul klinik araştırma başvurularının başlangıçta ve sürekli olarak incelemesini yapar.
- 4.18.** Etik kurul üyeleri kendilerine ulaşan her türlü bilgi için gizlilik ilkesine uymak zorundadır.
- 4.19.** Etik kurul üyelerinin klinik araştırma ile ilgili olarak kendilerine ulaşan her türlü belge ve bilgiyi açıklamaları yasaktır. Bu belge ve bilgiler ancak hukuken yetkili kişilerin veya mercilerin talebi halinde yetkili kişilere sunulur.
- 4.20.** Etik kurul üyeleri Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından hazırlanan ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun internet sitesinde yayımlanan gizlilik sözleşmesi ve taahhütnamesini imzalayarak görevlerine başlar. Söz konusu belgeler her yıl ve verilen beyanda herhangi bir değişiklik olması durumunda yenilenerek Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na gönderilir.
- 4.21.** Etik kurulların standart bir şekilde çalışabilmesi amacıyla çalışma yöntemleri Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından belirlenir ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun internet sitesinde yayımlanır. Etik kurullar çalışmalarını belirlenen bu standartlar çerçevesinde yürütürler.
- 4.22.** Etik kurul ilgili mevzuata, iyi klinik uygulamalarına ve standart çalışma yöntemlerine uygun bir şekilde faaliyet göstermeli, yaptığı tüm faaliyetleri yazılı olarak kayıt altına almalıdır.
- 4.23.** Etik kurul ihtiyaç durumunda konu ile ilgili branştan uzman kişilerin görüşüne başvurabilir ve bu kişileri danışman olarak toplantıya davet edebilir. Bu kişilerin de, Türkiye

İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından hazırlanan ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun internet sitesinde yayımlanan gizlilik sözleşmesi ve taahhütnamesini imzalaması zorunludur.

4.24. Sadece etik kurul incelemeleri ve tartışmalarına katılan etik kurul üyeleri oy vermeli, kararını bildirmeli veya öneride bulunmalıdır.

4.25. Etik kurul üyeleri başvurusu yapılan klinik araştırmanın ekibinden veya destekleyicisinden bağımsız iseler araştırmaya ilişkin konularda oy verebilir veya görüş bildirebilirler. İncelenen araştırmayla ilişkisi bulunan veya araştırmada görevi olan etik kurul üyesi, bu araştırmanın etik kuruldaki tartışmalarına ve oylamasına katılamaz, etik kurul kararını imzalamaz.

4.26. Koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı, araştırmacı, destekleyici veya destekleyicinin yasal temsilcisi araştırmanın herhangi bir yönüyle ilgili olarak bilgi sağlanması amacıyla etik kurul toplantısına davet edilebilir. Koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı, araştırmacı, destekleyici veya destekleyicinin yasal temsilcisi etik kurulun oylamalarına veya karar bildirimlerine katılamaz.

4.27. Etik kurul üyelerinin isimlerini ve niteliklerini içeren güncel bir liste tutulmalıdır.

4.28. Etik kurul üyelerinin isimleri ve nitelikleri gerektiğinde ilgililere bildirilebilir.

4.29. Etik kurul üyeleri üye tam sayısının üçte iki çoğunluğu ile toplanır ve üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verir.

4.30. Etik kurul üyelerinin görev süresi iki yıl olup, görev süresi dolan üyeler yeniden seçilebilir.

4.31. Üyeliği süresince mazeretsiz olarak üst üste üç toplantıya veya aralıklı olarak beş toplantıya katılmayan üyelerin üyeliği kendiliğinden düşer. Görev süresi dolan veya üyeliği düşen üye yerine tercihen aynı niteliklere sahip bir üye seçilir.

5. SORUMLU ARAŞTIRMACI VE ARAŞTIRMACI

5.1. Koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacılar, araştırmanın doğru bir şekilde yürütülebilmesi amacıyla öğrenim, eğitim ve deneyim açısından yetkin olmalıdır.

5.2. Koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacılara ait özgeçmişler Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun internet sitesinde yayımlanan forma uygun, güncel ve imzalı olmalıdır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, etik kurul veya destekleyicinin talep etmesi durumunda bu niteliklerini belgelendirmek suretiyle kanıtlamalıdır.

5.3. Araştırma konusu ile ilgili uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış ve araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya dış hekimi sorumlu araştırmacı olarak görev yapabilir. Sorumlu araştırmacının doktorasını veya uzmanlığını tamamlamış olması gerekmektedir.

5.4. Faz I klinik araştırmaları ve biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik çalışmaları iyi klinik uygulamaları ve klinik araştırmalar konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip uygun bir ekip ve uzmanlığını veya doktorasını yapmış tıp doktoru bir farmakolog tarafından yürütülür.

5.5. Koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacılar güncel araştırma protokolü ve araştırma broşürü ile destekleyici tarafından sağlanan diğer bilgi kaynaklarında tanımlanan araştırma ürünleri hakkında yeterli ve detaylı bilgiye sahip olmalıdır.

5.6. Koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacılar iyi klinik uygulamaları, güncel Helsinki Bildirgesi ve ilgili mevzuat hakkında bilgi sahibi olmalı ve bunlara uymalıdır.

5.7. Koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacılar araştırma yapılan yerler, araştırmayla ilgili belgeler dâhil araştırmayla ilgili her konuda etik kurulun

veya destekleyicinin izleme ve yoklama yapmasına, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veya diğer ilgili sağlık otoritelerinin denetimine izin vermek zorundadır.

5.8. Sorumlu araştırmacı gerekli durumlarda araştırmanın yürütülmesine yardım etmek üzere araştırma hemşiresi, saha görevlisi, yardımcı araştırmacı veya nitelikli bir kişiyi Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve etik kurulu bilgilendirmek koşulu ile ilgili mevzuat doğrultusunda görevlendirebilir. Bunlara ait görevlendirme listesi kayıtlarını tutar. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, bu görevlendirmeyi gerekçesiyle birlikte iptal edebilir.

5.9. Sorumlu araştırmacı araştırmacının öngörülen süre içerisinde doğru ve güvenli bir şekilde gerçekleştirebilmesi için yeterli sayıda nitelikli personel ve yeterli olanaklara sahip olmalıdır.

5.10. Sorumlu araştırmacı, araştırma yerinde çalışmayla ilgili yürütülen görevleri üstlenen ve bu amaçla ilgili mevzuat doğrultusunda görevlendirilen araştırma ekibinde yer alan kişileri denetlemelidir.

5.11. Sorumlu araştırmacının araştırmayla ilgili görevleri yerine getirmesi için bir ekipten hizmet alması durumunda, bu ekibin araştırmayla ilgili söz konusu görevleri yerine getirmek için uygun nitelikte olduğundan emin olmalı ve araştırmayla ilgili gerçekleştirilen görevlerin ve elde edilen herhangi bir verinin bütünlüğünü sağlayacak prosedürleri uygulamalıdır.

5.12. Koordinatör, idarî sorumlu ve sorumlu araştırmacı araştırmayı belirlenen araştırma süresi içerisinde ve uygun bir şekilde yürütmek ve tamamlamak için yeterli zamana sahip olmalıdır. Araştırmanın niteliğine göre geçerli bir gerekçe sunmak koşulu ile koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı veya diğer araştırmacılar aynı anda belirli sayıda araştırma yürütebilir. Ancak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veya etik kurul gerekçesini belirtmek koşulu ile bu konuda kısıtlama getirebilir.

5.13. Sorumlu araştırmacı yeterli sayıda ve uygun nitelikteki gönüllüleri, gönüllü alım süresi içerisinde araştırmaya dâhil etme potansiyeline sahip olduğunu kanıtlamalıdır.

5.14. Koordinatör, idarî sorumlu veya sorumlu araştırmacı araştırma protokolü, araştırma ürünleri ve araştırmayla ilgili konularda araştırma ekibinin bilgilendirilmesini sağlamalıdır.

5.15. Araştırmayla ilgili tıbbi veya dental kararların alınmasından sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacı olan nitelikli bir hekim veya diş hekimi sorumludur.

5.16. Sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacı ve araştırmanın yürütüldüğü yer gönüllünün araştırmaya katılması sırasında ve sonrasında klinik açıdan anlamlı laboratuvar değerleri de dâhil olmak üzere araştırmayla ilgili herhangi bir advers etki meydana gelmesi durumunda gönüllüye yeterli tıbbi bakım verilmesini sağlamalıdır.

5.17. Sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacı seyreden bir hastalığın yanı sıra, araştırma sırasında veya sonradan meydana gelen ve sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacının fark ettiği diğer hastalıklar için bir tıbbi bakım gerektiğinde gönüllüyü bu konuda bilgilendirmelidir.

5.18. Gönüllünün tıbbi bakımından sorumlu başka bir hekim varsa ve gönüllü bu hekime araştırmaya katıldığına dair bilgi verilmesini kabul ederse, sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacının ilgili hekime bilgi vermesi önerilmektedir.

5.19. Gönüllü, araştırmadan erken çekilmesinin nedenlerini belirtmek zorunda değildir. Ancak sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacı gönüllünün haklarına saygı göstermek şartıyla araştırmadan çekilme nedenini anlamak için makul bir çaba gösterebilir.

5.20. Bir araştırmaya başlamadan önce koordinatör, idarî sorumlu veya sorumlu araştırmacı etik kuruldan onay ve ilgili mevzuat kapsamındaki araştırmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin almış olmalıdır.

5.21. Sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacı araştırmayı etik kurulun onayladığı ilgili mevzuat kapsamında izin alınması gereken araştırmalar için ise Türkiye İlaç ve Tıbbi

Cihaz Kurumunun izin verdiği araştırma protokolüne uygun olacak şekilde gerçekleştirmelidir.

5.22. Koordinatör, idarî sorumlu veya sorumlu araştırmacı ve destekleyici aralarındaki anlaşmayı teyit etmek üzere araştırma protokolünü imzalamalıdır.

5.23. Koordinatör, idarî sorumlu veya sorumlu araştırmacı araştırma protokolünde yapılacak değişiklikler için etik kurul tarafından incelenip yazılı onay almadan ve ilgili mevzuat kapsamında izin alınması gereken araştırmalar için ise Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun izni olmadan araştırma protokolünde değişiklik yapmamalıdır. Ancak acil gelişen tehlikelerin ortadan kaldırılması durumu ile ilgili olarak protokolden sapılmış veya protokol değişikliği yapılmış ise etik kurul ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu en kısa sürede gerekçeleriyle birlikte bilgilendirilmelidir.

5.24. Koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı veya diğer araştırmacılar onaylanan araştırma protokolünden herhangi bir şekilde sapılması durumunda bunu nedenleriyle birlikte belgelemelidir. Etik kurul veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun talebi durumunda sunulmalıdır.

5.25. Araştırma ürünlerinin teslim alınması, muhafazası, yazılı istek veya araştırma protokolüne uygun dağıtımı, stok kontrolü, artan kısmına yapılacak işlemler ve kayıtlarının tutulması, araştırmanın yapıldığı her bir merkezdeki sorumlu araştırmacının yükümlülüğü altındadır. Sorumlu araştırmacı, bu işlemler için tercihen bir eczacıyı görevlendirir.

5.26. Sorumlu araştırmacı tarafından görevlendirilen kişi araştırma ürününün merkezde bulunan envanteri, gönüllüler tarafından kullanımı ve kullanılmayan ürünlerin destekleyiciye iadesi veya alternatif bir şekilde elden çıkarılmasına ilişkin kayıtları tutmalıdır. Bu kayıtlarda tarih, miktar, parti/seri numarası, son kullanma tarihi ve araştırma ürünleri ve araştırma gönüllülerine ait kod numaraları yer almalıdır.

5.27. Sorumlu araştırmacı tarafından görevlendirilen kişi araştırma ürünlerinin ilgili mevzuata uygun olarak muhafaza edildiğinden emin olmalıdır.

5.28. Sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacı araştırma protokolünde belirtilen dozların gönüllülere verildiğini uygun şekilde belgeleyen kayıtları tutmalı ve destekleyici tarafından alınan bütün araştırma ürünlerinin sarf ile uyumunu sağlamalıdır.

5.29. Sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacı araştırma ürünlerinin sadece onaylanan araştırma protokolüne uygun şekilde kullanılmasını sağlamalıdır.

5.30. Sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacı ya da sorumlu araştırmacı tarafından görevlendirilen uygun niteliklere haiz kişi gönüllülere araştırma ürünlerinin doğru kullanım şeklini anlatmalı ve gönüllülerin talimatları doğru uygulayıp uygulamadıklarını uygun aralıklarla kontrol etmelidir.

5.31. Sorumlu araştırmacı mevcutsa araştırmanın randomizasyon yöntemlerini uygulamalı ve kodun sadece araştırma protokolüne uygun şekilde kırılmasını sağlamalıdır. Körleme yapılmış bir araştırmada sorumlu araştırmacı körlemenin zamanından önce kaldırılması durumunu derhal belgelemeli ve nedenlerini destekleyiciye açıklamalıdır.

5.32. Sorumlu araştırmacı veya hekim ya da dış hekimi olan bir araştırmacı, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alırken ve belgelerken ilgili mevzuatta belirtilen kurallara ve etik ilkelere uymalıdır.

5.33. Koordinatör, idarî sorumlu ve sorumlu araştırmacı araştırmaya başlamadan önce araştırmaya katılan gönüllülerden bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun alınmış olduğundan emin olmalıdır.

5.34. Sorumlu araştırmacı bilgilendirmiş gönüllü olur formlarının ıslak imzalı bir örneğini kendi kayıtlarında tutmalıdır.

5.35. Sorumlu araştırmacı olgu rapor formu ve gerekli diğer raporlar aracılığıyla bildirilecek tüm verilerin destekleyiciye doğru, eksiksiz ve zamanında bildirilmesini sağlamalıdır.

- 5.36.** Olgu rapor formunda bildirilen ve kaynak belgelere dayanan veriler kaynak belgelerle tutarlı olmalıdır. Herhangi bir tutarsızlık olması halinde nedenleri açıklanmalıdır.
- 5.37.** Olgu rapor formunda yapılacak herhangi bir düzeltme veya değişiklik için tarih ve paraf atılmış olmalı ve gerekçesi açıklanmalıdır. Bu durum orijinal veri girişini engellememeli, hem yazılı hem de elektronik değişiklikler için geçerli olmalıdır. Destekleyici, sorumlu araştırmacıya veya sorumlu araştırmacının görevlendirdiği yardımcı araştırmacıya bu gibi düzeltmeleri yapmalarında yol göstermelidir. Destekleyici, olgu rapor formlarında yapılacak değişiklik veya düzeltmelerin belgelenmesinin gerekli ve zorunlu olması ayrıca bu değişikliklerin sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacı tarafından mutlaka onaylanması için yazılı yöntemler oluşturmaktadır. Sorumlu araştırmacı yapılan değişiklik ve düzeltmelere ilişkin kayıtları saklamalıdır.
- 5.38.** Koordinatör veya sorumlu araştırmacı her bir merkezde araştırmaya dâhil edilen gönüllülere ilişkin ilgili bütün gözlemleri dâhil eden hassas ve doğru kaynak bilgileri ve araştırma kayıtlarını tutmalıdır. Kaynak veriler nitelenebilir, okunaklı, orijinal doğru ve eksiksiz olmalıdır. Kaynak verilerde yapılan değişiklikler izlenebilir olmalı, orijinal girişi gizlememeli ve gerektiğinde açıklanmalıdır.
- 5.39.** Sorumlu araştırmacı ilgili mevzuata uygun olarak araştırmaya ilişkin belgeleri saklamalı söz konusu belgelerin kaza sonucu veya zamanından önce imha edilmesini engelleyecek önlemler almalıdır.
- 5.40.** Araştırmaya ilişkin belgeler araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az beş yıl süre ile saklanmalıdır. Ancak destekleyiciyle yapılan bir anlaşmanın gerektirmesi halinde söz konusu belgeler daha uzun süreyle de saklanabilir. Belgelerin saklanması için gereken süre dolduğunda bunu sorumlu araştırmacıya bildirmek destekleyicinin sorumluluğundadır.
- 5.41.** Araştırmanın mali yönü destekleyici ile sorumlu araştırmacı arasında imzalanan bir anlaşmayla belgelenmelidir. Gerektiğinde bu anlaşma koordinatör veya idarî sorumlu ile de yapılmalıdır.
- 5.42.** Koordinatör, idarî sorumlu veya sorumlu araştırmacı izleyicilerin, yoklama yapan kişilerin, etik kurulun veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun ya da ilgili diğer sağlık otoritelerinin ve denetçilerin araştırmayla ilgili kayıtlar için doğrudan erişimini sağlamalıdır.
- 5.43.** Koordinatör, idarî sorumlu veya sorumlu araştırmacı, araştırmanın yapıldığı kuruma, etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na araştırmanın durumuyla ilgili yılda en az bir kere veya etik kurulun ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun talep etmesi durumunda daha sık olarak yazılı özetler sunmalıdır.
- 5.44.** Koordinatör, idarî sorumlu veya sorumlu araştırmacı araştırmanın yürütülmesini ciddi anlamda etkileyecek veya gönüllülerin maruz kaldığı riskleri arttıracak değişikliklere ilişkin yazılı raporlarını destekleyiciye, etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna derhal sunmalıdır.
- 5.45.** Koordinatör, idarî sorumlu veya sorumlu araştırmacı gönüllülerin sağlığı veya araştırmanın yürütülmesini olumsuz yönde etkileyebilecek olan yeni bilgilerin ortaya çıkması durumunda ilgili tüm tarafları bilgilendirmelidir.
- 5.46.** Sorumlu araştırmacı veya yardımcı araştırmacı araştırmayla ilgili güvenlik bildirimlerinde ilgili mevzuatta belirtilen sürelerle uymalı ve yükümlülüklerini yerine getirmelidir.
- 5.47.** Sorumlu araştırmacı veya görevlendireceği bir araştırmacı, protokolde veya araştırma broşüründe hemen rapor edilmesi gerekli görülmediği belirtilenler hariç ciddi advers olayların tamamını derhal destekleyiciye bildirir. Bu acil raporu, ayrıntılı yazılı bir rapor izler. Acil raporda ve bunu izleyen diğer raporlarda çalışmaya iştirak eden gönüllüler için tek bir kod

numarası kullanılır. Gönüllünün adı-soyadı, kişisel kimlik bilgileri veya adres kullanılmamalıdır.

5.48. Araştırma protokolünde güvenilirlik değerlendirmeleri açısından kritik olduğu belirtilen advers olaylar veya laboratuvar anormallikleri, raporlama şartlarına uygun olarak ve araştırma protokolünde belirlenen süreler içerisinde sorumlu araştırmacı veya görevlendireceği bir araştırmacı tarafından destekleyiciye bildirilmelidir.

5.49. Sorumlu araştırmacı ölüm vakalarıyla ilgili olarak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veya etik kurul tarafından talep edilen otopsi raporu ve ölümle sonuçlanan vakalara ilişkin tıbbi kayıtlar gibi herhangi bir ek bilgiyi sağlamalıdır.

5.50. Herhangi bir nedenden dolayı araştırmacının erken sonlandırılması veya geçici olarak durdurulması halinde sorumlu araştırmacı, araştırmaya dâhil edilen gönüllülere derhal bilgi vermeli, uygun tedavi ve takibin gerçekleştirilmesini sağlamalıdır.

5.51. Sorumlu araştırmacı destekleyicinin önceden onayını almadan araştırmayı sonlandırması veya geçici olarak durdurması halinde araştırmacının yürütüldüğü kurumu, destekleyiciyi ve etik kurulu derhal bilgilendirmeli bu konuda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna, destekleyiciye ve etik kurula ayrıntılı bir yazılı açıklama sunmalıdır.

5.52. Koordinatör, idarî sorumlu veya sorumlu araştırmacı destekleyicinin, etik kurulun, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun araştırmayı sonlandırması veya geçici olarak durdurması halinde araştırmacının yürütüldüğü kurumu gerekçesi ile birlikte bilgilendirmelidir.

5.53. Sorumlu araştırmacı araştırma tamamlandıktan sonra, araştırmacının yürütüldüğü kurumun, etik kurulun ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun bilgilendirildiğinden emin olmalıdır.

5.54. Bu kılavuzda sorumlu araştırmacıya yapılan bütün atıflar koordinatörü de kapsamaktadır.

6. DESTEKLEYİCİ

6.1. Destekleyici araştırma protokolüne, güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamaları ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak araştırmacının gerçekleştirilmesi, verilerin oluşturulması, belgelenmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasını sağlamak için yazılı standart çalışma yöntemleri oluşturmak, kalite güvence ve kalite kontrol sistemlerini uygulamak ve sürdürmekten sorumludur.

6.2. Destekleyici, destekleyici tarafından gerçekleştirilecek izleme ve yoklamalar ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve ilgili sağlık otoriteleri tarafından gerçekleştirilecek denetimler için araştırmayla ilişkili bütün merkezlere, kaynak verilere ve belgelere doğrudan erişim sağlamak için ilgili bütün tarafların uzlaşmasını sağlamaktan sorumludur.

6.3. Destekleyici araştırmacının kaynak verilerine doğrudan erişimi sağlayarak araştırmayla ilgili izleme, yoklama ve denetimlere izin vereceğinin araştırma protokolünde veya diğer yazılı anlaşmalarda belirtildiğinden emin olmalıdır.

6.4. Bütün verilerin güvenilirliğini ve doğru işlenmesini sağlamak amacıyla veri işleme ile ilgili tüm aşamalarda kalite kontrolü uygulanmalıdır.

6.5. Destekleyici klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi, değerlendirilmesi, raporlanması ve arşivlenmesi boyunca kaliteyi yönetmek üzere bir sistem uygulamalıdır.

6.6. Destekleyici gönüllülerin korunmasını ve araştırma sonuçlarının güvenilirliğini sağlamak üzere araştırma faaliyetlerine odaklanmalıdır. Kalite yönetimi klinik araştırma protokollerinin, veri toplama araçlarının ve prosedürlerinin ve karar vermek için gerekli olan bilgilerin toplanmasını kapsar.

6.7. Araştırmacının kalitesini garantilemek ve kontrol etmek için kullanılan yöntemler araştırmaya ait risklerle ve toplanan bilgilerin önemiyle ölçülü olmalıdır. Destekleyici araştırmacının her bir yönünün operasyonel açıdan uygulanabilir olmasını sağlamalı ve gereksiz

karmaşıklıkla, prosedürlerden ve veri toplanmasından kaçınılmalıdır. Protokol, olgu rapor formları ve diğer operasyonel belgeler net, kısa ve tutarlı olmalıdır.

6.8. Destekleyici ile sorumlu araştırmacı veya klinik araştırmaya katılan diğer taraflar arasındaki bütün anlaşmalar araştırma protokolünün bir parçası veya ayrı bir anlaşma şeklinde yazılı olarak yapılmalıdır.

6.9. Destekleyici araştırmayla ilgili görevlerinin tamamını veya bir kısmını sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredebilir. Sözleşmeli araştırma kuruluşunun seçimi destekleyicinin sorumluluğundadır. Ancak araştırma verilerinin kalitesi ve doğruluğuna ilişkin nihai sorumluluk her zaman destekleyiciye aittir. Sözleşmeli araştırma kuruluşu kalite güvencesi ve kalite kontrolü ile ilgili sistemleri uygulamalıdır.

6.10. Sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredilmiş ve sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından devralınmış olan araştırmayla ilişkili herhangi bir görev veya işlev yazılı olarak belirtilmelidir.

6.11. Destekleyici araştırmayla ilgili kendi adına yürütülen görev ve işlevlerin gözetimini sağlamalıdır.

6.12. Özel olarak sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredilmiş ve sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından devralınmış olanlar hariç, araştırmayla ilgili herhangi bir görevin sorumluluğu destekleyiciye aittir.

6.13. Bu kılavuzda destekleyiciye yapılan bütün atıflar, sözleşmeli araştırma kuruluşunun devraldığı görevler ölçüsünde, sözleşmeli araştırma kuruluşunu da kapsamaktadır.

6.14. Destekleyici araştırma protokolü ile olgu rapor formlarının tasarımından analizlerin planlanması ve klinik araştırma ara raporu ile çalışma sonu klinik araştırma raporlarının analizi ve hazırlanması dâhil araştırma sürecinin bütün aşamaları için uygun nitelikte kişilerle çalışmalıdır.

6.15. Destekleyici araştırmayla ilişkili soru veya sorunlara hemen cevap vermeye hazır ve uygun niteliklere sahip tıbbi personel ile çalışmalıdır. Gerekli olduğu takdirde bu amaç doğrultusunda dışarıdan danışman alabilir.

6.16. Destekleyici araştırmanın yürütülme şeklini izlemek, verileri işlemek, doğrulamak ve istatistiksel analizlerini gerçekleştirmek ayrıca araştırma raporlarını hazırlamak için uygun nitelikteki kişilerle çalışmalıdır.

6.17. 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.

6.18. Etik kurul veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, gerekli durumlarda destekleyiciden bağımsız veri izleme komitesi oluşturulmasını talep eder.

6.19. Destekleyici araştırma verileri elektronik olarak işlendiği veya araştırma verileri için uzaktan elektronik veri sistemleri kullanıldığı zaman;

6.19.1. Elektronik veri işleme sistemlerinin destekleyicinin uyması gereken eksiksiz, doğru, güvenilir ve tutarlı validasyon şartlarına uygun olmasını sağlamalı ve belgelendirmeli,

6.19.2. Bu sistemlerin kullanılmasına ilişkin standart çalışma yöntemlerini oluşturmalı,

6.19.3. Sistemlere ait veri değişikliklerinin belgelenmesi ve yoklama izlemi, veri izlemi, düzeltme izleminin saklanması gibi önceden girilen verilerin silinmesini engelleyecek şekilde veri değişikliğine izin veren bir tasarıma sahip olmasını sağlamalı,

6.19.4. Verilere yetkisiz erişimi engelleyen bir güvenlik sistemi bulundurmali,

6.19.5. Verilerde değişiklik yapma yetkisine sahip kişilerin listesini tutmalı,

6.19.6. Verilerin yeterli şekilde yedeklenmesini sağlamalı ve bunu sürdürmeli,

- 6.19.7.** Veri işleme sırasında verilerin değiştirilmesi halinde, orijinal veriler ve gözlemler ile işlenen verilerin her zaman kıyaslanabilir olmasını sağlamalı,
- 6.19.8.** Varsa, körlemeyi korumalıdır.
- 6.20.** Destekleyici bildirilen verilerin her bir gönüllü için tanınmasını sağlayabilecek özelliklere sahip gönüllü kodu kullanılmalıdır.
- 6.21.** Destekleyici veya verilerin diğer sahipleri, destekleyiciye ait gerekli belgelerin tümünü elinde bulundurmalıdır.
- 6.22.** Destekleyici ürünün onaylandığı veya destekleyicinin onay başvurusu yapmayı düşündüğü ülkelerdeki ilgili mevzuata uygun olarak araştırmanın destekleyiciyi ilgilendiren gerekli bütün belgelerini saklamalıdır.
- 6.23.** Destekleyici araştırma ürününe ait klinik geliştirme sürecinin tamamını veya bir bölümünü durdurması halinde, araştırmayla ilgili bütün belgeleri araştırmanın resmi olarak sonlandırılmasından itibaren en az beş yıl saklamalıdır.
- 6.24.** Destekleyici araştırma ürününe ait klinik geliştirme sürecinin tamamını veya bir bölümünü durdurması halinde, bütün araştırmacılara, etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna gerekçesi ile bilgi vermelidir.
- 6.25.** Verilerin herhangi bir şekilde devri, etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna gerekçesi ile bildirilmelidir.
- 6.26.** Destekleyici sorumlu araştırmacıya belgelerin saklanması gereğini veya artık saklanması gerekmediğini yazılı olarak bildirmelidir.
- 6.27.** Destekleyici sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacıların ve araştırmanın yapılacağı merkezlerin seçimini yapmaktan sorumludur.
- 6.28.** Çok merkezli araştırmalar için koordinatör ve idarî sorumlu seçimi de destekleyicinin sorumluluğundadır.
- 6.29.** Destekleyici koordinatöre, idarî sorumluya, sorumlu araştırmacıya veya diğer araştırmacılara araştırmayla ilgili anlaşmayı imzalamalarından önce araştırma protokolünü ve güncel araştırma broşürünü sağlamalı, koordinatöre, idarî sorumluya sorumlu araştırmacıya ve diğer araştırmacılara bunları incelemeleri için yeterli zamanı tanımalıdır.
- 6.30.** Destekleyici aşağıdaki konularda koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı veya diğer araştırmacıların kendisi ile anlaşma yapmasını sağlamalı ve bu anlaşmayı onaylamak için araştırma protokolünü veya alternatif bir belgeyi onlarla birlikte imzalamalıdır:
- 6.30.1.** Araştırmayı iyi klinik uygulamalarına, ilgili mevzuata, destekleyicinin kabul ettiği, etik kurulun onayladığı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun izin verdiği araştırma protokolüne uygun şekilde gerçekleştirmek,
- 6.30.2.** Veri kaydetme veya raporlama ile ilgili usullere uymak,
- 6.30.3.** İzleme, yoklama ve denetime izin vermek,
- 6.30.4.** Sorumlu araştırmacı dosyalarında yer alması gereken belgeleri, destekleyicinin belgelere artık ihtiyaç duyulmadığını bildirdiği zamana kadar, ilgili mevzuatta belirtilen süre ve koşullara da uygun olacak şekilde saklamak.
- 6.31.** Destekleyici araştırmayı başlatmadan önce araştırmayla ilgili bütün görev ve sorumluluklarını tanımlamalı, uygulamaya sokmalıdır.
- 6.32.** Destekleyici ilgili mevzuatın gerektirmesi durumunda, araştırmadan doğacak taleplere veya ihtiyaçlara göre sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacılar için yasal ve mali sigorta kapsamlı sigorta yapmalı veya meydana gelecek zararı tazmin etmelidir.
- 6.33.** Destekleyici araştırmadan kaynaklanan komplikasyonlar sonucu oluşabilecek araştırmayla ilgili yaralanmalar için sağlanacak tedavilerin maliyetinin nasıl karşılanacağını, ilgili mevzuata uygun olacak şekilde, yazılı olarak belirtmiş olmalıdır.
- 6.34.** Araştırma gönüllülerine tazminat verildiğinde, tazminat yöntemi ve şekli ilgili mevzuata uygun olmalıdır.

- 6.35.** Araştırmanın mali yönleri, destekleyici ve sorumlu araştırmacı arasında yapılan bir anlaşmayla belgelenmelidir. Gerekğinde bu anlaşma koordinatör veya idarî sorumlu ile de yapılmalıdır.
- 6.36.** Destekleyici klinik araştırmayı başlatmadan önce inceleme, kabul veya araştırmaya başlama izni için gerekli olan bütün başvuruları Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu internet sitesinde yayımlanan uygun formatta Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna sunulmalıdır. Yapılan bildirimlerin tümünde tarih olmalı ve protokolün tanınmasını sağlayacak kadar yeterli bilgi içermelidir.
- 6.37.** Destekleyici klinik araştırmanın ilk başvurusu sırasında araştırmaya ülkemizden dâhil edilmesi planlanan gönüllü sayısını ve araştırmada hedeflenen toplam gönüllü sayısını etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirmekten sorumludur. Klinik araştırmalarda başvuru sırasında bildirilmiş olan araştırmada hedeflenen toplam gönüllü sayısına ulaşamadığında ülkemizden dâhil edilecek gönüllü sayısı arttırılabilir. Ülkemizden dâhil edilecek gönüllü sayısının artırılması için gerekçesiyle birlikte sigorta, bütçe gibi ilgili belgelerin güncel haliyle etik kuruldan onay ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınmalıdır.
- 6.38.** Destekleyici çok merkezli araştırmalarda araştırmanın yürütüldüğü merkezlerle araştırmanın bu merkezlerde de yapılacağına dair bir bildirim yapmalıdır. Bu bildirim, araştırmanın etik kurul onayını, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun iznini, araştırma protokolünün özetini, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu ve varsa biyolojik materyal transfer formunu içermelidir.
- 6.39.** Destekleyici araştırmaları planlarken araştırma ürünü için klinik öncesi araştırmalardan veya klinik araştırmalardan elde edilecek verilerle, kullanım yolu, dozaj, kullanım süresi ve incelenecek araştırma popülasyonunun saptanmasını destekleyecek yeterli güvenlik ve etkililik verilerinin elde edildiğinden emin olmalıdır.
- 6.40.** Destekleyici anlamlı yeni bilgiler temin edildikçe araştırma broşürünü güncellemelidir.
- 6.41.** Destekleyici araştırma ürününün araştırma fazı için uygun olduğundan, geçerli olan iyi imalat uygulamaları kurallarına uygun olarak üretildiğinden ve körleme varsa körlemeyi koruyacak şekilde kodlandırıldığından ve etiketlendirildiğinden emin olmalıdır. Ayrıca etiketlendirme ilgili mevzuata uymalıdır.
- 6.42.** Destekleyici araştırma ürünü için kabul edilebilir saklama koşullarını, saklama sürelerini, ürünün hazırlanması için gereken sıvıları ve yöntemleri ve mevcutsa, ürün infüzyonu için gereken cihazları sağlamalıdır. Destekleyici konuyla ilgili tüm tarafları bilgilendirmelidir.
- 6.43.** Destekleyici araştırma ürününün, nakliye ve saklanma esnasında kontaminasyonu ve kabul edilemez derecede bozulmayı engelleyecek şekilde ambalajlandığından emin olmalıdır.
- 6.44.** Körleştirilmiş araştırmalarda araştırma ürününe ilişkin kodlama sistemi, acil tıbbi bir durum meydana gelmesi halinde ürünlerin hızlı bir şekilde tanınmasını sağlayacak ancak körlemenin kırılmasını engelleyecek bir mekanizma içermelidir.
- 6.45.** Destekleyici klinik araştırma esnasında araştırma veya karşılaştırma ürününe anlamlı formülasyon değişikliklerinin yapılması halinde bu değişikliklerin ürünün farmakokinetik profilini anlamlı şekilde değiştirip değiştirmediğini değerlendirmek amacıyla gerekli olan ek çalışmaların (örneğin; stabilite, çözünme hızı, biyoyararlanım) sonuçlarını, yeni formülasyon klinik araştırmalarda kullanılmadan önce temin etmelidir.
- 6.46.** Destekleyici sorumlu araştırmacıya ve araştırma merkezlerine araştırma ürünlerini temin etmekle yükümlüdür.

6.47. Destekleyici araştırmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun iznini almadan araştırma ürünlerini araştırma merkezine kesinlikle tedarik etmemelidir.

6.48. Araştırma ürününün imalatı ya da ithalatından sonra ürünün özelliklerine uygun olarak depolanması, dağıtımı ve araştırma merkezine teslimi ile araştırma merkezinde bu koşulların devam ettirilmesi, kullanılmamış ürünlerin araştırma merkezinden toplanarak iadesinin sağlanması veya uygun şekilde imhası ve bütün bu süreçte ait kayıtların tutulması destekleyicinin yükümlülüğü altındadır.

6.49. Destekleyici araştırma ürünlerinin işlenmesi ve depolanmasına ilişkin sorumlu araştırmacının ve sorumlu araştırmacının görevlendirdiği kişinin izlemesi gereken talimatların ve bunların belgelendirilmesi işlemlerinin yazılı anlaşmalarda yer aldığından emin olmalıdır. Söz konusu yöntemler ürünün güvenli bir şekilde alınmasını, işlenmesini, depolanmasını, gönüllülere verilmesini, kullanılmamış ürünün gönüllülerden geri alınmasını ve kullanılmamış ürünlerin destekleyiciye geri verilmesini veya destekleyici tarafından izin verilen ve ilgili mevzuata uygun olan alternatif bir şekilde ilgili mevzuata göre elden çıkarılmasını veya imha edilmesini sağlamalıdır.

6.50. Destekleyici araştırma ürünlerinin araştırmacılara zamanında sunulmasını sağlamalıdır.

6.51. Destekleyici araştırma ürünlerinin geri alınması için ve bu geri alma işleminin belgelendirilmesiyle ilgili bir sistemin yürütülmesini (örneğin hatalı ürünün geri alınması, araştırmanın tamamlanmasından sonra kalan ürünlerin geri alınması, son kullanım tarihi geçen ürünlerin geri alınması) sağlamalıdır.

6.52. Destekleyici kullanılmamış araştırma ürünlerinin elden çıkarılması ve bunun belgelendirilmesine ilişkin bir sistemin yürütülmesini temin etmelidir.

6.53. Destekleyici araştırma ürünlerinin kullanım süresi boyunca stabil olduğundan emin olunmasını sağlayacak önlemleri almalıdır.

6.54. Destekleyici gerekli olduğunda spesifikasyonlarını yeniden teyit etmek üzere çalışmalarda kullanılan araştırma ürünlerinden yeterli miktarda bulundurulması ve seri numunelerinin analizleri ve özelliklerine ilişkin kayıtların tutulmasını sağlamalıdır. Ülkemizde satışa sunulan ve piyasadan temin edilerek kullanılacak olan araştırma ürünleri (karşılaştırma kolu ilaçları dâhil) serisinden numune analizleri için yeterli miktarda bulundurulması ilgili mevzuat gereği üretici firmanın sorumluluğunda olduğundan, klinik araştırmayı yürüten destekleyici sorumlu tutulmayabilir.

6.55. Destekleyici numuneleri stabilitenin izin verdiği ölçüde çalışma verileri tamamlanincaya kadar veya yürürlükteki ruhsatlandırma koşullarının gerektirdiği süre kadar (bunlardan hangisi daha uzun süreyi kapsıyorsa o kadar süre boyunca) ilgili mevzuata uygun olarak yurtdışındaki merkezinde veya yurtiçinde saklamalıdır.

6.56. Destekleyici koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacıların araştırmayla ilgili izleme, yoklama, etik kurul incelemesi, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veya ilgili sağlık otoritelerinin denetimi ile ilgili kaynak verilerine veya belgelerine doğrudan erişim sağlandığının protokolde veya diğer yazılı anlaşmalarda belirtildiğinden emin olmalıdır.

6.57. Destekleyici araştırmayla ilgili izleme, yoklama ve denetim için kendi orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişim sağlanmasına bütün gönüllülerin yazılı olarak onay verdiğinden emin olmalıdır.

6.58. Destekleyici araştırma ürünlerinin güvenlik bakımından sürekli olarak değerlendirilmesinden sorumludur.

6.59. Destekleyici araştırmanın yürütülmesini veya gönüllülerin güvenliğini olumsuz şekilde etkileyecek, ayrıca araştırmanın yürütülmesine ilişkin olumlu görüşü değiştirebilecek

bulgular ortaya çıktığında koordinatörü, idarî sorumluyu, tüm sorumlu araştırmacı ve araştırmacıları, araştırma merkezlerini, etik kurulu ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu bilgilendirmelidir.

6.60. Destekleyici hem ciddi hem de beklenmedik bütün advers reaksiyonlarının koordinatöre, idarî sorumluya, tüm sorumlu araştırmacı ve araştırmacılara gerektiğinde etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna raporlanmasını hızlandırmalıdır.

6.61. Destekleyici bütün güvenlik güncellemelerini ve periyodik raporları ilgili mevzuat gereğince Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna sunmalıdır.

6.62. Destekleyici araştırmanın uygun bir şekilde izlendiğinden emin olmalıdır.

6.63. Destekleyici gönüllülerin haklarının ve sağlığının korunması, bildirilen araştırma verilerinin doğru, eksiksiz ve kaynak belgeler ile doğrulanabilir olması, araştırmanın mevcut onaylanmış araştırma protokolüne, iyi klinik uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesini sağlamak amacıyla araştırmayı izlemelidir.

6.64. Destekleyici rutin izleme veya kalite kontrol işlevlerinden bağımsız ve ayrı olmak üzere, yoklama yürütebilir. Bunun amacı, araştırmanın araştırma protokolüne, standart çalışma yöntemlerine, iyi klinik uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülüp yürütülmediğinin değerlendirilmesidir.

6.65. Destekleyici yoklamayı yürütmek üzere, klinik araştırma ve veri toplama sistemlerinden bağımsız kişileri seçmelidir.

6.66. Destekleyici yoklama yapan kişilerin eğitim ve deneyiminin yoklamayı uygun bir şekilde yürütebilmek için yeterli olduğundan emin olmalıdır. Yoklama yapan kişinin niteliklerinin belgelendirilmesi gerekir.

6.67. Destekleyici klinik araştırmaların ve sistemlerin yoklamasını, neyin, nasıl, ne sıklıkta yapılacağına ilişkin ve yoklama raporlarının şekil ve içeriğine ilişkin yazılı yöntemlere göre yürütmelidir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna veya ilgili sağlık otoritelerine sunulan yoklama raporunda araştırmanın önemi, araştırmadaki gönüllü sayısı, araştırmanın türü ve ne derece karmaşık olduğu, gönüllüler üzerindeki risk düzeyi ve belirlenen sonuçları olmalıdır. Ayrıca yoklama yapan kişilerin gözlemleri ve bulguları belgelendirilmelidir. Yoklama işleminin bağımsızlığını ve değerini korumak için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veya ilgili sağlık otoriteleri yoklama raporlarını rutin olarak talep etmemelidir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veya ilgili sağlık otoriteleri iyi klinik uygulamalarına uyumsuzluğun ciddi olması durumunda veya adli durum ya da soruşturma sırasında vaka bazında, denetim sırasında yoklama raporuna erişebilir.

6.68. Destekleyici personelinin, koordinatörün, idarî sorumlunun, sorumlu araştırmacının veya diğer araştırmacıların ya da araştırmada görev alan kişilerin araştırma protokolüne, standart çalışma yöntemlerine, iyi klinik uygulamalarına veya ilgili mevzuata uymaması durumunda bu uyumsuzluğu gidermek için hemen önlem almalıdır.

6.69. İzleme veya yoklama sonucunda koordinatörün, idarî sorumlunun, sorumlu araştırmacının veya diğer araştırmacıların ya da araştırmada görev alan kişilerin ciddi veya sürekli şekilde uyumsuzluğu belirlenirse bu kişilerin araştırmaya katılımını destekleyici sonlandırmalıdır ve bu durum hakkında hemen Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve etik kurul bilgilendirmelidir.

6.70. Destekleyici bir araştırmanın erken sonlandırılması veya geçici olarak durdurulması durumunda, sonlandırma veya geçici olarak durdurma konusunu ve nedenlerini sorumlu araştırmacıya, etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bildirmelidir.

6.71. Destekleyici araştırma tamamlandığında veya erken sonlandırıldığında, klinik araştırma raporlarının hazırlanmasından, etik kurula ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna sunulmasından sorumludur.

- 6.72.** Çok merkezli araştırmalarda destekleyici olgu rapor formlarının araştırma yerlerinin tümü için gerekli verileri içerecek şekilde tasarlanmasından ek veri toplayan araştırmacılara, ek verileri toplamak üzere tasarlanan ek olgu rapor formlarının sunulmasını sağlamalıdır.
- 6.73.** Koordinatörün, idarî sorumlunun, sorumlu araştırmacıların, yardımcı araştırmacıların ve araştırmada görev alan diğer kişilerin sorumlulukları araştırma başlamadan önce destekleyici tarafından belgelendirilmelidir.
- 6.74.** Koordinatöre, sorumlu araştırmacılara, yardımcı araştırmacılara, protokole uyulması hakkında ve klinik bulguların ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi hususunda konulan tekdüze standartlar dizisine uymaları ve olgu rapor formlarının doldurmaları yönünde bilgi verilmesi destekleyici tarafından sağlanmalı ve kayıtları tutulmalıdır.
- 6.75.** Destekleyici araştırmaya katılan sorumlu araştırmacı, koordinatör, idarî sorumlu, yardımcı araştırmacılar ve araştırmada görev alan kişiler arasındaki iletişimi sağlamalıdır.
- 6.76.** Destekleyici araştırmanın uygun bir şekilde izlendiğinden emin olmalıdır.
- 6.77.** Destekleyicinin ve araştırma ilgili tarafların bilgisayar destekli sistemlerin kullanımına ilişkin sorumlulukları net olmalı ve kullanıcılara destekleyici tarafından sistemlerin kullanımı hakkında eğitim verilmelidir.
- 6.78.** Destekleyici, yazılım güncellemeleri veya veri aktarımı gibi bilgisayar destekli sistemlerde değişiklik yapıldığında verilerin bağlamını, içeriğini ve yapısını açıklayan herhangi bir veri dâhil, verilerin bütünlüğünü sağlamalıdır.
- 6.79.** Destekleyici klinik araştırmaların izlenmesine yönelik, sistematik, önceliklendirilmiş ve risk odaklı bir yaklaşım geliştirmelidir.

7. KALİTE YÖNETİMİ

- 7.1.** Kalite yönetimi sisteminin oluşturulması ve uygulanmasından araştırma ekibinde yer alan tüm taraflar bu Kılavuzda belirtilen görev ve yetkileri dâhilinde sorumludur.
- 7.2.** Kalite yönetimi sistemi aşağıda belirtilen riske dayalı bir yaklaşımı içermelidir:
- 7.2.1.** Protokolün geliştirilme aşamasında destekleyici gönüllülerin korunmasını ve araştırma sonuçlarının güvenilirliğini sağlamak için kritik olan süreçleri ve verileri belirlemelidir.
- 7.2.2.** Kritik çalışma süreçlerinde ve verilerindeki riskler belirlenmelidir. Riskler hem sistem (standart çalışma yöntemleri, bilgisayar destekli sistemler, personel gibi) düzeyinde, hem de klinik araştırma (araştırma ürünü, araştırma tasarımı, veri toplama ve kayıt) düzeyinde değerlendirilmelidir.
- 7.2.3.** Belirlenen riskler aşağıdaki hususlar dikkate alınarak değerlendirilmelidir:
- 7.2.3.1.** Mevcut risk kontrolleri dikkate alındığında, hataların meydana gelme olasılığı,
- 7.2.3.2.** Bu gibi hataların gönüllülerin korunması ve veri bütünlüğü üzerindeki etkisi,
- 7.2.3.3.** Bu gibi hataların ne ölçüde tespit edilebildiği.
- 7.2.4.** Destekleyici azaltılması gereken veya kabul edilebilecek riskleri belirlemelidir. Risk hafifletme faaliyetleri, protokol tasarımı ve uygulamasında, gözetim planlarında, taraflar arasında rolleri ve sorumlulukları belirleyen anlaşmalarda, standart çalışma yöntemlerine uyum sağlamak üzere sistematik önlemlerde, süreç ve prosedürlerdeki eğitimlerde yer alabilir. Gönüllü güvenliğini veya verilerin bütünlüğünü etkileyebilecek sistematik sorunları belirlemek üzere değişkenlerin tıbbi ve istatistiksel özelliklerini ve araştırmanın istatistiksel tasarımını dikkate alarak önceden tanımlanmış kalite tolerans limitleri belirlenmelidir. Önceden tanımlanmış kalite tolerans limitlerinden sapmaların tespit edilmesi bir eyleme gerek olup olmadığını belirlemek üzere bir değerlendirmenin yapılmasını tetiklemelidir.
- 7.2.5.** Kalite yönetim faaliyetleri klinik araştırmanın gerçekleştirilmesi esnasında risk incelemesini ve sürekli iyileşmeyi kolaylaştırmak üzere belgelendirilmeli ve araştırma ilgili taraflara iletilmelidir.

7.2.6. Destekleyici gelişen bilgi ve deneyimi dikkate alarak, uygulanan kalite yönetimi faaliyetlerinin etkin ve yerinde olmasını sağlayacak risk kontrol önlemlerini düzenli olarak gözden geçirmelidir.

7.2.7. Destekleyici araştırmada uygulanan kalite yönetimi yaklaşımını açıklamalı ve klinik çalışma raporunda önceden tanımlanmış kalite tolerans limitlerinden önemli sapmaları özetlemelidir.

8. İZLEYİCİ VE İZLEME FAALİYETİ

8.1. İzleyiciler destekleyici tarafından tayin edilmelidir.

8.2. İzleyiciler iyi klinik uygulamaları ve klinik araştırmalar konularında yeterli bir eğitime tabi tutulmalı ve araştırmayı doğru bir şekilde izleyebilmek için gereken bilimsel veya klinik bilgiye sahip olmalıdır.

8.3. İzleyicinin özellikleri belgelendirilmelidir.

8.4. İzleyiciler araştırma ürünleri, araştırma protokolü, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, gönüllülere sunulacak diğer yazılı bilgiler, destekleyicinin standart çalışma yöntemleri, iyi klinik uygulamaları ve ilgili mevzuat konusunda kapsamlı bilgiye sahip olmalıdır.

8.5. İzlemenin kapsamının saptanmasında, araştırmanın amacı, tasarımı, büyüklüğü, ne derecede karmaşık olduğu, körlenmesi ve sonlanım noktaları gibi konuları destekleyici dikkate almalıdır.

8.6. İzleme genellikle araştırmadan önce, araştırma süresince ve sonrasında yerinde yapılmalıdır.

8.7. İzleyiciler destekleyicinin ihtiyaçlarına göre araştırma ve araştırma yeri açısından ilgili ve gerekli olduğunda aşağıdaki faaliyetleri gerçekleştirir:

8.7.1. Destekleyici ile koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı veya diğer araştırmacılar arasında iletişim görevinin üstlenilmesi,

8.7.2. Sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacının uygun özelliklere ve kaynaklara sahip olduğunun doğrulanması, bunların araştırma süresince uygun olduğundan emin olunması ve laboratuvar ve ekipman dâhil olmak üzere ekip ve tesislerin araştırmayı yürütmek için güvenli ve uygun olduğundan ve bunların araştırma süresince uygun olmaya devam ettiğinden emin olunması,

8.7.3. Araştırma ürünlerinin aşağıdaki koşulları yerine getirdiğinin doğrulanması gerekmektedir:

8.7.3.1. Saklama sürelerinin ve koşullarının kabul edilebilir olması,

8.7.3.2. Araştırma ürünlerinin araştırma süresince yeterli düzeyde bulunması,

8.7.3.3. Araştırma ürünlerinin yalnızca ürünü almaya uygun gönüllülere, araştırma protokolünde belirtilen doz ve sürelerde verilmiş olması,

8.7.3.4. Araştırma ürünlerinin uygun şekilde kullanılması, işlenmesi, depolanması ve geri verilmesine ilişkin olarak gönüllülere gereken talimatların verilmiş olması,

8.7.3.5. Araştırma ürünlerinin araştırma yerlerinden alınması, kullanılması ve geri verilmesinin uygun şekilde kontrol edilmesi ve bunlara ait belgelerin olması,

8.7.3.6. Araştırma yerlerindeki kullanılmayan araştırma ürünleriyle ilgili düzenlemelerin ilgili mevzuata uygun olması.

8.7.4. Sorumlu araştırmacının ve diğer araştırmacıların onaylanan araştırma protokolüne ve mevcutsa bütün onaylanmış değişikliklere uyduğundan emin olunması,

8.7.5. Araştırmaya katılmadan önce bütün gönüllülerden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olurunun alındığından emin olunması,

8.7.6. Sorumlu araştırmacının ve diğer araştırmacıların mevcut araştırma broşürünü, araştırma ile ilgili gerekli bütün belgeleri ve araştırmanın uygun bir şekilde yürütülmesi ve ilgili mevzuata uyması için gerekli olacak bütün araştırma malzemelerini aldığından emin olunması,

- 8.7.7.** Koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacıların araştırma protokolünde belirtilen ve destekleyici ve sorumlu araştırmacı arasındaki yazılı anlaşmalarla belgelenen tüm yükümlülüklerini yürüttüklerinden ve bu görevleri yetkisiz kişilere devretmediklerinden emin olunması,
- 8.7.8.** Sorumlu araştırmacı ve hekim veya dış hekim olan araştırmacının yalnızca uygun gönüllüleri araştırmaya dâhil ettiğinden emin olunması,
- 8.7.9.** Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilme tarihlerinin bildirildiğinden emin olunması,
- 8.7.10.** Kaynak verilerinin ve diğer araştırma kayıtlarının doğru, eksiksiz, güncellenmiş olduğundan ve tutulduğundan emin olunması,
- 8.7.11.** Sorumlu araştırmacı ve hekim veya dış hekim olan araştırmacının gereken bütün raporları, bildirimleri, uygulamaları ve bilgileri sunduğundan ve bu belgelerin doğru, eksiksiz, zamanında hazırlanmış, okunaklı, tarihlendirilmiş ve araştırmayı tanımladığından emin olunması,
- 8.7.12.** Olgu rapor formu (ORF) girişlerinin, kaynak verilerinin ve araştırmayla ilgili diğer kayıtların birbirleriyle karşılaştırılmak suretiyle doğruluğunun ve eksik olmadığının kontrol edilmesi,
- 8.8.** İzleyici spesifik olarak şunların gerçekleştiğinden emin olmalıdır:
- 8.8.1.** Araştırma protokolünün gerektirdiği verilerin ORF'ler üzerinde doğru olarak rapor edildiğinden ve kaynak verilerle tutarlı olduğundan,
- 8.8.2.** Doz veya tedavi üzerindeki herhangi bir değişikliğin gönüllülerin her biri için gerektiği gibi belgelendirildiğinden,
- 8.8.3.** Advers olayların, birlikte kullanılan ilaçların ve aynı dönemde ortaya çıkan hastalıkların araştırma protokolüne ve ORF'lere uygun olarak rapor edildiğinden,
- 8.8.4.** Gönüllülerin gerçekleştirmediği ziyaretlerin, yapılmayan testlerin ve muayenelerin ORF'ler üzerinde net bir şekilde rapor edildiğinden,
- 8.8.5.** Araştırmaya alınmış olan gönüllülerin araştırmadan çekilmesi veya araştırmayı bırakması halinde durumun ORF'ler üzerinde rapor edildiğinden ve gerekli açıklamanın yapıldığından,
- 8.8.6.** Sorumlu araştırmacı ve hekim veya dış hekim olan araştırmacının ORF doldurulmasındaki herhangi bir hata, eksiklik veya okunamama durumu konusunda bilgilendirilmesinden,
- 8.8.7.** Uygun düzeltmelerin, eklemelerin veya çıkarmaların yapıldığından, bunların tarihinin yazıldığından, gerektiğinde açıklamalarının yapıldığından, bunların sorumlu araştırmacı tarafından veya başlangıçtaki ORF değişikliklerini yapmaya yetkilendirilmiş yardımcı araştırmacı aracılığıyla yapıldığından,
- 8.8.8.** Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuatta belirtildiği gibi Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, etik kurula ve destekleyiciye uygun bir şekilde rapor edildiğinden,
- 8.8.9.** Sorumlu araştırmacının temel belgeleri muhafaza ettiğinden,
- 8.8.10.** Araştırma protokolü, standart çalışma yöntemleri, iyi klinik uygulamaları ve ilgili mevzuat hükümlerinden sapmalar veya ihlaller olduğunda bunların sorumlu araştırmacıya bildirmesi ve tespit edilen sapmaların veya ihlallerin yeniden meydana gelmesini engellemeye yönelik adımların atılmasından.
- 8.9.** İzleyici destekleyicinin yazılı standart çalışma yöntemlerine, ilgili mevzuata ve spesifik bir araştırmayı izlemek üzere sorumlu araştırmacı tarafından belirtilen yöntemlere uymalıdır.
- 8.10.** İzleyici araştırma yerine yapılan ziyaretin veya araştırmayla ilgili bildirimin ardından destekleyiciye yazılı bir rapor sunmalıdır. Raporda tarih, araştırma yeri, izleyicinin, sorumlu araştırmacının ve temas edilen diğer kişilerin ismi belirtilmelidir. Raporlara izleyicinin gözlemlerinin özeti, izleyicinin anlamlı bulduğu bulgular, sapmalar, eksiklikler, sonuçlar,

atılmış veya atılması gereken adımlar veya uyuncu garantilemek için izleyicinin beyanları dâhil edilmelidir.

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

9. ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ VE PROTOKOL DEĞİŞİKLİKLERİ

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

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

- 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,
- 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 erdirmeye 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).

- 9.28. Kaynak verilere doğrudan erişim yetkisi bulunan kişi, kurum veya kuruluşların belirtilmesi,
- 9.29. Araştırmayla ilgili etik değerlendirmelerin açıklanması,
- 9.30. Verilerin işlenmesi ve kayıtlarının tutulması,
- 9.31. Ayrı bir anlaşmada belirtilmemişse finansman ve sigortaya ilişkin bilgiler,
- 9.32. Ayrı bir anlaşmada belirtilmemişse yayım politikası,
- 9.33. Araştırma sırasında yararlı olduğu saptanan girişimlere araştırma sonrasında da gönüllerin erişmelerini sağlayacak düzenlemelerin belirtilmesi.

10. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

10.1. Gönüllülerden bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınırken ve bunu belgelerken, iyi klinik uygulamaları ve kaynağını güncel Helsinki Bildirgesi'nden alan etik ilkelere ve ilgili mevzuata uyulmalıdır.

10.2. 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.

10.3. 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.

10.4. Sorumlu araştırmacı veya araştırmada görev alan herhangi bir kişi, gönüllüyü araştırmaya katılması veya devam etmesi yönünde zorlamamalı veya uygunsuzca etkilememelidir.

10.5. 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 yükümlülüğün kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

10.6. Gönüllü veya kanuni temsilcisi, araştırmanın ilgili bütün yönleri hakkında bilgilendirmelidir.

10.7. 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.

10.8. Bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınırken, araştırmanın ayrıntıları hakkında soru sorması ve araştırmaya katılıp katılmama kararını verebilmesi için gönüllüye veya kanuni temsilcisine geniş ve yeterli bir zaman tanınmalıdır. Araştırmaya ilişkin bütün sorular bilgilendirmeyi yapan kişi tarafından gönüllüyü veya kanuni temsilcisini tatmin edecek düzeyde cevaplandırılmalıdır.

10.9. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, gönüllünün araştırmaya katılmasından önce; gönüllü, bilgilendirilmiş gönüllü oluru görüşmesini yapan araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir hekim veya diş 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.

10.10. 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 attıktan 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.

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

10.11.1. Çalışmanın bir araştırma olduğu,

10.11.2. Araştırmanın amacı,

10.11.3. Araştırmada uygulanacak tedaviler, farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rasgele atanma olasılığının bulunduğu,

10.11.4. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü,

10.11.5. Gönüllünün sorumlulukları,

10.11.6. Araştırmanın deneysel kısımları,

10.11.7. Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya loğusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının) maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar,

10.11.8. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirildiği,

10.11.9. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri,

10.11.10. Araştırmayla ilişkili bir yaralanma olması halinde gönüllüye verilecek tazminat veya sağlanacak tedaviler,

10.11.11. Gönüllüye yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin bilgiler,

10.11.12. 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,

10.11.13. 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,

10.11.14. İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı,

10.11.15. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği,

10.11.16. 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 (yirmi dört) saatinde erişebileceği telefon numaraları,

- 10.11.17.** Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler,
- 10.11.18.** Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre,
- 10.11.19.** Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı.
- 10.12.** 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.
- 10.13.** 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.
- 10.14.** Madde 10.15.'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.
- 10.15.** Tedavi amaçlı olmayan araştırmalar, aşağıdaki koşulların yerine getirilmesi şartıyla, gönüllünün kanuni temsilcisinin onay verdiği gönüllüler üzerinde de gerçekleştirilebilir:
- 10.15.1.** Araştırmanın amaçlarının şahsen bilgilendirilmiş gönüllü oluru verebilen gönüllülerdeki bir araştırma aracılığıyla yerine getirilememesi,
- 10.15.2.** Gönüllülerin maruz kalacağı öngörülebilir risklerin düşük olması,
- 10.15.3.** Gönüllü sağlığı üzerinde oluşabilecek olumsuz etkilerin en aza indirilebilmesi ve düşük olması,
- 10.15.4.** Araştırmanın kanunen yasaklanmamış olması,
- 10.15.5.** 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.
- 10.16.** Gönüllünün hakları, güvenliği ve sağlığını korumak ve ilgili mevzuata uyulmasını sağlamak amacıyla, gönüllünün önceden oluru 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.
- 10.17.** 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.
- 10.18.** Yoğun bakımdaki ve bilinci kapalı kişilerde yapılacak olan klinik araştırmalarda varsa kanunî temsilcisi yoksa yakınları ilgili mevzuat uyarınca bilgilendirildikten sonra yazılı olur alınır. Bunların hiçbirine ulaşılamıyorsa sorumlu araştırmacı veya hekim ya da diğ. hekimi olan bir araştırmacının sorumluluğunda kişi araştırmaya dâhil edilebilir.

10.19. 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.

10.20. 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.

11. ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ

11.1. Araştırma broşürü, araştırma ürünlerine ait klinik ve klinik olmayan verilerin bir derlemesidir. Bu kılavuzda araştırma broşürüne dâhil edilmesi gereken minimum bilgilerin sınırları çizilmiş olup tasarımı konusunda öneriler yer almaktadır.

11.2. Araştırma broşürünün amacı sorumlu araştırmacıya ve araştırmayla ilgili olan diğer kişilere bilgi vererek doz, doz sıklığı veya doz aralığı, uygulama yöntemleri ve güvenlik izleme yöntemleri gibi araştırma protokolünün birçok kilit özelliğinin gerekçesini anlamalarını ve bunlara uyulmasını sağlamaktır.

11.3. Araştırma broşürü ayrıca klinik araştırma süresince gönüllülerin klinik bakımını desteklemek üzere fikir verir. Bilgiler kısa, yalın, tarafsız, dengeli ve tanıtım amacı güdülmeden sunulmalı, potansiyel araştırmacının anlayacağı ve araştırmanın uygunluğu konusunda tarafsız bir risk-yarar değerlendirmesi yapmasını sağlayacak şekilde olmalıdır.

11.4. Tıbbi açıdan yetkin bir kişi araştırma broşürü metnindeki düzeltme sürecine katılabilir ancak bu durum, açıklanan verileri üreten disiplinlerce araştırma broşüründe onaylanmış olmalıdır.

11.5. Araştırma broşüründeki, mevcut bilgi türü ve kapsamının, araştırma ürününün geliştirilme aşamasına göre değişmesi beklenir.

11.6. Araştırma ürünü ülkemizde ruhsatlı ise kapsamlı bir araştırma broşürüne ihtiyaç olmayabilir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izin verdiği takdirde araştırma ürünüyle ilgili, sorumlu araştırmacı açısından önemli olabilecek bütün hususlar hakkında güncel, kapsamlı ve ayrıntılı bilgilerin dâhil edilmesi koşuluyla ürünün bilgilendirme broşürüne, kısa ürün bilgisine, kullanma talimatına veya etikete uygun bir alternatif olabilir. Ülkemizde ruhsatlı olan ürün yeni kullanım için inceleniyorsa, bu yeni kullanıma ilişkin bir araştırma broşürü hazırlanmalıdır.

11.7. Araştırma broşürü en azından yıllık olarak gözden geçirilmeli, destekleyicinin yazılı yöntemlerine uygun olarak gereken sıklıkta revize edilmelidir. Geliştirme aşamasına ve ilgili yeni bilgilerin çıkmasına bağlı olarak sık sık düzeltme veya yenileme yapmak gerekebilir. Ancak bu yeni bilgilerin onaylanmak üzere etik kurula iletilmesi gerekir. Bu değişiklikler, bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna veya araştırma protokolüne yansımaları gereken değişikliklerse etik kurul onayının yanı sıra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan da izin alınması gerekmektedir.

11.8. Destekleyici, sorumlu araştırmacıya güncel bir araştırma broşürü verilmesini sağlamakla yükümlüdür. Araştırmacı tarafından desteklenen bir araştırmada araştırmacı, ticari bir üretici tarafından araştırma broşürü sağlanıp sağlanmadığını saptamalıdır. Araştırma broşürü, araştırmacı tarafından sağlanıyorsa bu kişi araştırma ekibine gerekli bilgiyi vermelidir.

11.9. Araştırma broşürü başlık sayfası ve gizlilik beyanını içermelidir:

11.9.1. Başlık sayfası: Destekleyicinin ismi, her araştırma ürününün kimliği (araştırma numarası, kimyasal ismi veya onaylanmış jenerik ismi, yasal açıdan izin veriliyorsa ve destekleyici tarafından isteniyorsa ticari isimleri). Ayrıca bir baskı numarasının sunulması ve bir önceki baskının numarası ve tarihine referans yapılması önerilmektedir.

11.9.2. Gizlilik Beyanı: Destekleyici, araştırmacının araştırma broşürünü yalnızca bilgilendirme amacıyla araştırma ekibi, etik kurul ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından kullanılacak gizli bir belge olduğunu belirten bir beyanda bulunmak isteyebilir.

11.10. Araştırma broşürü aşağıdaki bölümlerden oluşmalı ve her birinde uygun olan durumlarda ilgili literatürlere ait referansları belirtilmelidir.

11.10.1. İçindekiler: İçindekiler bölümünün bir örneği madde 11.12’de verilmiştir.

11.10.2. Özet: Kısa (tercihen iki sayfayı geçmeyen) ve araştırma ürününün klinik geliştirme aşamasında önemli olan anlamlı fiziksel, kimyasal, farmasötik, farmakolojik, toksikolojik, farmakokinetik, metabolik ve klinik bilgilerin vurgulandığı bir özet sunulmalıdır.

11.10.3. Giriş: Araştırma ürünlerinin kimyasal ismini (ve onaylandığında jenerik ve ticari isimlerini), içerdiği bütün aktif maddeleri, araştırma ürünlerinin farmakolojik sınıfını ve bu sınıf içindeki beklenen konumunu (örneğin avantajlarını), araştırma ürünleriyle araştırma yapma gerekçesini ve öngörülen profilaktik, terapötik veya tanısal endikasyonları açıklayan kısa bir giriş yazılmalıdır. Sonuç olarak giriş bölümü, araştırma ürününün değerlendirilmesinde izlenecek genel yaklaşımı sunmalıdır.

11.10.4. Fiziksel, Kimyasal ve Farmasötik Özellikler ve Formülasyon: Araştırma ürünündeki maddeler (kimyasal veya yapısal formüller dâhil) açıklanmalı ve ilgili fiziksel, kimyasal ve farmasötik özelliklerle ilgili kısa bir özet sunulmalıdır. Uygun güvenlik önlemlerinin araştırma süresince alınmasını sağlamak üzere, yardımcı maddeler dâhil, kullanılan formüller açıklanmalı ve klinik açıdan önemliyse gerekçelendirilmelidir. Dozaj formlarının depolanması ve işlenmesi ile ilgili bilgiler sunulmalıdır. Diğer bilinen bileşiklerle yapısal benzerlikler belirtilmelidir.

11.10.5. Klinik Olmayan Çalışmalar: Anlamlı bütün klinik olmayan ilgili farmakolojik, toksikolojik, farmakokinetik ve araştırma ürününe ait metabolizma incelemeleri sonuçlarının özet şekilde sunulması gerekir. Bu özet kullanılan yöntemi, sonuçları, araştırılan terapötik etkilere ve insanlar üzerindeki olumsuz veya istenmeyen etkilere ilişkin bulguların öneminin tartışılmasını içermelidir. Sunulan bilgiler uygun olduğunda, biliniyorsa aşağıdakileri de içermelidir:

- 11.10.5.1.** Üzerinde test yapılan hayvan türleri,
- 11.10.5.2.** Her bir araştırma grubundaki hayvan sayısı ve bunların cinsiyeti,
- 11.10.5.3.** Uygulanan dozun birimi (örneğin mg/kg, ml/kg),
- 11.10.5.4.** Doz aralığı,
- 11.10.5.5.** Uygulama yolu,
- 11.10.5.6.** Doz süresi,
- 11.10.5.7.** Sistemik dağılımla ilgili bilgiler,
- 11.10.5.8.** Maruz kalma sonrası takibin süresi,
- 11.10.5.9.** Aşağıdaki konular da dâhil olmak üzere elde edilen bulgular:
 - 11.10.5.9.1.** Farmakolojik veya toksik etkilerin doğası ve sıklığı,
 - 11.10.5.9.2.** Farmakolojik veya toksik etkilerin şiddeti veya yoğunluğu,
 - 11.10.5.9.3.** Etkilerin başlama süresi,
 - 11.10.5.9.4.** Etkilerin geri dönüşlülüğü,
 - 11.10.5.9.5.** Etkilerin süresi,
 - 11.10.5.9.6.** Doz-yanıt ilişkisi.

Sunumu netleştirmek için uygun olduğunda tablo formatı veya listeler kullanılmalıdır.

Aşağıdaki bölümlerde çalışmalardan elde edilen en önemli bulgular gözlemlenen etkilerin doz-yanıt ilişkisi, insanlar açısından anlamlılığı ve insanlarda incelenmesi gereken herhangi bir yanıt dâhil tartışılmalıdır.

Uygun olduğunda aynı hayvan türlerindeki etkili ve toksik olmayan doz bulguları karşılaştırılmalıdır (terapötik indeks tartışılmalıdır). Bu bilgilerin insanlar için önerilen doz

açısından önemi belirtilmelidir. Mümkün olduğunda karşılaştırmalar mg/kg bazında değil kan/doku düzeyi cinsinden yapılmalıdır.

a) Klinik Olmayan Farmakoloji: Araştırma ürününün farmakolojik özelliklerinin uygun olduğunda hayvanlarda incelenen anlamlı metabolitlerinin bir özeti araştırma broşürüne dâhil edilmelidir. Söz konusu özetle potansiyel terapötik etkililiği (örneğin etkililik modelleri, reseptöre bağlanma ve özgüllük) ve güvenliliği değerlendiren araştırmalar (örneğin hedeflenen terapötik etkinin dışındaki diğer farmakolojik etkileri değerlendiren özel araştırmalar) yer almalıdır.

b) Hayvanlardaki Farmakokinetik Özellikler ve Ürün Metabolizması: İncelenen bütün hayvan türlerinde araştırma ürününün farmakokinetiği, biyolojik dönüşümü ve elden çıkarılması özetlenmelidir. Bulgulara ilişkin tartışmalar, araştırma ürününün ve metabolitlerinin emilimini, lokal ve sistemik biyoyararlanımını ve bunların hayvan türlerindeki farmakolojik ve toksikolojik bulgularla ilişkisini içermelidir.

c) Toksikoloji: Farklı hayvan türleri üzerinde yürütülen ilgili araştırmalarda bulunan toksikolojik etkilerin özeti tek doz, tekrarlanan doz, özel araştırmalar (örneğin tahriş etme ve duyarlılık oluşturma), üreme toksisitesi, genotoksisite, mutajenisite ve karsinojenisite başlıkları altında sunulmalıdır.

11.10.6. İnsanlar Üzerindeki Etkiler: Araştırma ürünlerinin farmakokinetik özellikleri, metabolizması, farmakodinamik özellikleri, doz-yanıt ilişkisi, güvenlilik, etkililik ve diğer farmakolojik özellikleri hakkındaki bilgiler dâhil olmak üzere insanlar üzerinde bilinen etkileri kapsamlı olarak tartışılmalıdır. Mümkün olan durumlarda tamamlanmış olan her bir klinik araştırmanın özeti sunulmalıdır. Ayrıca araştırma ürünlerinin klinik araştırmalardan elde edilen bulguları dışında kalan herhangi bir kullanılışı ile ilgili bulgular (örneğin pazarlama süresince kazanılan deneyimler) hakkındaki edinimler de sunulmalıdır.

11.10.7. İnsanlardaki Farmakokinetik Özellikler ve Ürün Metabolizması: Mevcutsa, aşağıdakiler de dâhil olmak üzere araştırma ürünlerinin farmakokinetiği ile ilgili bilgilerin özeti sunulmalıdır:

11.10.7.1. Farmakokinetik özellikler (uygun olduğunda metabolizma, emilim, plazma proteinlerine bağlanma ve eliminasyon),

11.10.7.2. Referans dozaj formunu kullanarak araştırma ürününün biyoyararlanımı (mümkün olduğunda mutlak biyoyararlanım veya bağıl biyoyararlanım),

11.10.7.3. Popülasyon alt grupları (örneğin cinsiyet, yaş ve organ fonksiyonu bozulmuş kişiler bakımından),

11.10.7.4. Etkileşimler (örneğin ürün-ürün etkileşimleri ve gıdalarla etkileşim),

11.10.7.5. Diğer farmakokinetik veriler.

11.10.8. Güvenlilik ve Etkililik: Araştırma ürünleriyle (uygun olduğunda metabolitleriyle) ilgili olarak gönüllüler üzerinde önceki araştırmalardan elde edilen güvenlilik bilgileri, farmakodinamik özellikleri, etkililik ve doz-yanıt ilişkisi hakkındaki bilgileri özet olarak verilmeli ve bu bilgilerin anlamı tartışılmalıdır. Çok sayıda klinik araştırmanın tamamlanmış olması durumunda güvenliliğe ve etkililiğe ait özetlerin endikasyonlara göre alt gruplar halinde verilmesi, verilerin açık olarak sunulmasını sağlar. Bütün klinik araştırmalar için (incelenen bütün endikasyonlar için olanlar dâhil) advers reaksiyonlarının tablo şeklinde özetlenmesi gerekir. Endikasyonlar arasında veya alt gruplarda advers reaksiyon kalıpları/insidanslarındaki farklılıklar tartışılmalıdır. Araştırma broşürü, araştırma ürünü ve diğer ürünlerle daha önce elde edilen deneyimler bazında öngörülecek muhtemel riskleri ve advers reaksiyonlarını açıklamalıdır. Ürünlerin araştırmadaki kullanımının bir parçası olarak alınması gereken önlemlerin veya gerçekleştirilmesi gereken özel izlemenin de açıklanması gerekir.

11.10.9. Pazarlama Deneyimi: Araştırma broşüründe, araştırma ürününün pazarlandığı veya onaylandığı ülkeler belirtilmelidir. Ürünün pazarlanmış olarak kullanılışından elde edilen herhangi bir anlamlı bilgi (örneğin formülasyonlar, dozajlar, uygulama yolları ve advers ürün reaksiyonları) özetlenmelidir. Araştırma broşüründe ayrıca araştırma ürününün pazarlanmak üzere onay/ruhsat almadığı veya pazardan/ruhsattan geri çekildiği ülkeler de belirtilmelidir.

11.10.10. Verilerin Özeti ve Araştırmacı Rehberi: Bu bölüm klinik olan ve olmayan verilerle ilgili genel bir tartışma sunmalı ve mümkün olduğunda araştırma ürünlerinin farklı özellikleri hakkında çeşitli kaynaklardan elde edilen bilgileri özetlemelidir. Böylece sorumlu araştırmacıya mevcut verilerin en bilgilendirici yorumu sunulabilir ve gelecekte yapılacak klinik araştırmalara yansımalarının değerlendirmesini sağlayabilir. Uygun olduğunda ilgili ürünler hakkında yayımlanmış raporların tartışılması gerekir. Böylece sorumlu araştırmacının veya yardımcı araştırmacıların advers reaksiyonları veya klinik araştırmalardaki diğer problemleri önceden tahmin etmesi sağlanabilir. Bu bölümün genel hedefi muhtemel riskler ve advers reaksiyonların, spesifik testlerin, gözlemlerin ve klinik araştırma için alınması gerekebilecek önlemlerin araştırmacı tarafından açıkça anlaşılmasını sağlamaktır. Bu durum araştırma ürünleri hakkındaki mevcut fiziksel, kimyasal, farmasötik, farmakolojik, toksikolojik ve klinik bilgilere dayanmalıdır. İnsanlardan daha önce elde edilmiş deneyimlere ve araştırma ürününün farmakolojik etkilerine dayanılarak, muhtemel doz aşımı ve advers reaksiyonların tanınması ve tedavi edilmesi konularında da araştırmacıya rehberlik sunulmalıdır.

11.11. Araştırma broşürünün başlık sayfasına bir örnek aşağıda yer almaktadır:

Destekleyicinin ismi

Ürün

Araştırma numarası

İsimler: kimyasal ismi, jenerik ismi (onaylanmışsa)

Ticari isimler (yasal açıdan izin verilmesi ve destekleyicinin istemesi durumunda)

Araştırma broşürü baskı numarası

Araştırma broşürünün yayımlanma tarihi

Araştırma broşürünün yerini aldığı önceki baskı numarası ve tarihi

11.12. Araştırma broşürünün içindekiler tablosuna bir örnek aşağıda yer almaktadır:

Gizlilik beyanı (isteğe bağlı)

İmza sayfası (isteğe bağlı)

İçindekiler tablosu

Özet

Giriş

Fiziksel, kimyasal ve farmasötik özellikler ve formülasyon

Klinik olmayan çalışmalar

Klinik olmayan farmakoloji

Hayvanlardaki farmakokinetik özellikler ve ürün metabolizması

Toksikoloji

İnsanlardaki etkileri

İnsanlardaki farmakokinetik özellikler ve ürün metabolizması

Güvenlilik ve etkililik

Pazarlama deneyimi

Verilerin özeti ve araştırmacı rehberi

Yayınlar ve raporlara ilişkin referanslar: bunlar her bölümün sonunda yer almalıdır.

Ekler (mevcutsa)

12. KLİNİK ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ İÇİN GEREKLİ TEMEL BELGELER

12.1. Gerekli temel belgeler, bir araştırmanın yürütülmesini ve elde edilen verilerin kalitesinin değerlendirilmesini tek başına ve toplu olarak sağlayan belgelerdir. Bu belgeler sorumlu araştırmacı veya diğer araştırmacıların, destekleyici ve izleyicinin iyi klinik uygulamaları standartlarına ve ilgili mevzuata uyduğunu gösterir.

12.2. Bu belgelerin ilgililere zamanında sunulması, araştırmanın koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı, diğer araştırmacılar, destekleyici ve izleyici tarafından başarılı bir şekilde yönetilmesini sağlayabilir.

12.3. Bu dokümanlar ayrıca araştırmanın yürütülmesinin geçerliliğini ve toplanan verilerin bütünlüğünü doğrulayan sürecin bir parçası olarak, destekleyicinin bağımsız yoklama işlevinde ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yapılacak denetimlerde de incelenir.

12.4. Hazırlanması gereken belgeler, normal olarak düzenlenecekleri araştırma aşamasına göre araştırmanın klinik fazı başlamadan önce, araştırmanın klinik fazı gerçekleştirilirken ve araştırma tamamlandıktan veya sonlandırıldıktan sonra olmak üzere üç bölüm halinde gruplandırılmıştır.

12.5. Her belgenin amacı açıklanır. Bu belgelerin sorumlu araştırmacının, destekleyicinin ya da her ikisinin dosyalarına girip girmeyeceği belirtilir. Bireysel unsurların kolaylıkla ayırt edilebilir olması koşuluyla belgelerin bazıları kombine edilebilir.

12.6. Araştırmanın ana dosyaları, hem sorumlu araştırmacıda hem de destekleyicide olmak üzere araştırmanın başlangıcında hazırlanmalıdır. Araştırmanın sonunda izleyici, hem sorumlu araştırmacının hem de destekleyicinin dosyalarını gözden geçirdikten ve bütün gerekli belgelerin uygun dosyalarda olduğundan emin olduktan sonra bir kapanış yapılmalıdır.

12.7. Bu kılavuzda ele alınan belgelerin herhangi biri veya hepsi destekleyici adına yoklama yapan kişiye ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna veya ilgili sağlık otoritesinin denetimine tabidir.

12.8. Destekleyici ve sorumlu araştırmacı, ilgili temel belgelerinin bulunduğu yerlerin kaydını tutmalıdır. Arşivleme sistemi belgelerin belirlenmesini, aranmasını ve geri alınmasını sağlamalıdır.

12.9. Gerçekleştirilen faaliyetlere bağlı olarak, bireysel araştırmalar, temel belge listesinde spesifik olarak belirtilmeyen ek belgeleri gerektirebilir. Destekleyici veya sorumlu araştırmacı bunları ana araştırma dosyasının bir parçası olarak dâhil etmelidir.

12.10. Destekleyici sorumlu araştırmacının kendisine bildirdiği olgu rapor formu üzerinde kontrole sahip olmasını ve buna sürekli erişebilmesini sağlamalıdır. Destekleyici bu verilerin kontrolünde tek yetkili olmamalıdır. Bir orijinal belgenin yerine bir kopya kullanıldığında, söz konusu kopya onaylanmış kopyaların gereksinimlerini yerine getirmelidir.

12.11. Araştırmanın klinik fazı başlamadan önce, en azından aşağıdaki belgeler hazırlanmalı ve araştırma resmen başlamadan önce dosyalanmalıdır:

12.11.1. Araştırma ürünü hakkında ilgili ve güncel bilgilerin araştırmacıya verildiğini belgelendirmek amacıyla araştırma broşürü,

12.11.2. Araştırmacı ve destekleyicinin araştırma protokolünü, değişiklikleri ve ORF'yi kabul ettiğini belgelendirmek amacıyla imzalanmış araştırma protokolü ve mevcutsa değişiklikler ve ORF (taslak ORF de olabilir, ancak ilk gönüllü alımı gerçekleştirilene kadar ORF'nin son haline ilişkin etik kurul onayının alınması gerekir.),

12.11.3. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu, gönüllülerin tam olarak bilgilendirilmiş gönüllü olur verebilmelerini desteklemek üzere onlara yazılı bilgilerin verildiğini, araştırmaya gönüllü alma önlemlerinin uygun ve zorlayıcı olmadığını belgelendirmek amacıyla BGOF, diğer yazılı bilgiler varsa gönüllüleri araştırmaya almak için kullanılan reklam,

- 12.11.4.** Araştırmaya ilişkin mali unsurlar,
12.11.5. Gerekiyorsa sigorta teminatı,
12.11.6. İlgili taraflar arasında imzalanan anlaşmalar,
12.11.7. Etik kurulun onayı,
12.11.8. İlgili mevzuat gereğince gerektiğinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izni,
12.11.9. Koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacılara ait özgeçmişler,
12.11.10. Araştırma protokolünde belirtilen testlerin normal değerleri veya oranları, varsa laboratuvara ilişkin belgeler,
12.11.11. İlgili mevzuata uygun hazırlanmış araştırma ürünü etiketi,
12.11.12. Araştırma ürünlerinin ve araştırmayla ilgili malzemelerin uygun depolanması, ambalajlanması, dağıtımı ve elden çıkarılması için gereken talimatları belgelendirmek amacıyla araştırma protokolü veya araştırma broşüründe yer almıyorsa araştırma ürünlerinin işleme talimatları,
12.11.13. Araştırma ürünlerinin ve araştırmayla ilgili malzemelerin sevkiyat tarihlerini, seri numaralarını ve sevkiyat yöntemini belgelendirmek amacıyla araştırma ürünlerinin ve araştırmayla ilgili malzemelerin sevkiyat kayıtları,
12.11.14. Sevk edilen araştırma ürününün analiz sertifikası,
12.11.15. Körleştirilmiş araştırmalarda körlemeyi kaldırma yöntemleri,
12.11.16. Randomizasyon listesi,
12.11.17. Araştırma yerinin araştırma için uygun olduğunu belgelendirmek amacıyla araştırma öncesi yapılan izleme raporu.
12.12. Araştırmanın klinik fazı gerçekleştirilirken, gerekli temel belgelerin yanı sıra mevcut oldukça ilgili bütün yeni bilgilerin kanıtı olarak en azından aşağıdaki belgelerin dosyalara eklenmesi gerekir:
12.12.1. Araştırma broşürü güncellemeleri,
12.12.2. Araştırma süresince araştırmayla ilgili araştırma protokolü, BGOF, ORF gibi belgelerde de yapılan değişiklikler,
12.12.3. Yapılan değişikliklere ilişkin gerekiyorsa etik kurul onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izni,
12.12.4. Koordinatör, idarî sorumlu, sorumlu araştırmacı veya diğer araştırmacı değişiklikleri,
12.12.5. Araştırma protokolünde belirtilen testlerin normal değerleri veya oranları, varsa laboratuvara ilişkin belgelerde varsa değişiklikler,
12.12.6. İzleyici raporları,
12.12.7. Araştırma merkezi ziyaretlerinin dışındaki diğer önemli iletişim notları (telefon görüşmeleri notları, toplantı notları gibi),
12.12.8. İmzalanmış ve ilgili mevzuata uygun olarak alınmış olan BGOF, kaynak belgeler,
12.12.9. İmzalı, tarihli ve tamamlanmış ORF,
12.12.10. ORF düzeltmeleri,
12.12.11. Güvenlilik bildirimleri,
12.12.12. Gönüllü tarama kaydı,
12.12.13. Gönüllü kimlik kodu listesi,
12.12.14. Araştırma ürünlerinin araştırma protokolüne uygun kullanıldığını belgelendirmek amacıyla bununla ilgili kayıtlar,
12.12.15. ORF üzerinde giriş veya düzeltme yapmaya yetkili kişilere ait imza ve parafları belgelendirmek amacıyla imza sayfası.

12.13. Araştırma tamamlandıktan veya sona erdikten sonra, 12.11. ve 12.12.de belirtilen belgelerin yanı sıra en azından aşağıdaki belgelerin dosyalara eklenmesi gerekir:

12.13.1. Araştırma ürünü ile ilgili araştırma merkezindeki kayıtlar, araştırma ürününün kullanımına ait hesap bilgisi,

12.13.2. Araştırma ürünlerinin ilgili mevzuat hükümlerince imha edilmesine ilişkin belgeler,

12.13.3. Tamamlanan gönüllü kimlik kodu listesi,

12.13.4. Araştırmanın nihai kapanış izleme raporu,

12.13.5. Varsa, yapılan yoklama ve denetimlere ait belgeler,

12.13.6. Gerçekleşen bir körlemeyi kaldırma durumu varsa, buna ait belgeler,

12.13.7. Etik kurul ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna sunulacak olan sonuç raporu,

12.13.8. Klinik araştırma raporu.

13. DİĞER HÜKÜMLER

13.1. Daha önce etik kurul onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izni bulunan sigorta belgelerinde sigorta koşullarından herhangi biri değiştirilmeksizin yalnızca süre uzatma yapılacağında etik kurul ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu bilgilendirmek yeterlidir.

13.2. Araştırmanın yürütülmesine yardım etmek üzere araştırma hemşiresi, saha görevlisi, yardımcı araştırmacı, izleyici, eczacı veya nitelikli bir kişi Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu ve etik kurulu bilgilendirmek koşulu ile görevlendirilebilir. Ancak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veya etik kurul bu görevlendirmeyi gerekçesiyle birlikte iptal edebilir.

13.3. Daha önce etik kurul onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izni bulunan klinik araştırmada görev alan sorumlu araştırmacının değişikliği durumunda 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 görevlendirmeyi gerekçesiyle birlikte iptal edebilir.

13.4. Uluslararası çok merkezli klinik araştırmalarda, ülkemizde uygulanmayacak olan ve güvenlik bildirimine ait bilgi içermeyen araştırma broşürü değişikliği, protokol değişikliği, BGOF değişikliği gibi belgeler için etik kurulu bilgilendirmek yeterlidir.

13.5. Klinik araştırma yürütebilmek için etik kurul onayı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izni almak için yapılan ilk başvuruda ORF sunulmalı, onay ve izin alınmalıdır. Ancak, ORF’de yapılacak olan daha sonraki değişiklikler için etik kurulu bilgilendirmek yeterlidir.

13.6. Elektronik ORF’lerin validasyonu etkilemeyen bazı teknik değişiklikleri (etik kurul ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmış bir ORF versiyonundaki verilerin cevaplanmasını kolaylaştıran, verilerin yanlış girilmesi halinde sistemin otomatik olarak soru oluşturmasını sağlayan ya da kullanılan programın ara yüz değişiklikleri gibi verilerin nitelik ve niceliğini değiştirmeyen nitelikteki versiyon değişiklikleri gibi) için etik kurulu bilgilendirmek yeterlidir.

13.7. Çok merkezli klinik araştırmalarda tek etik kurul kararının bulunması yeterlidir. Söz konusu etik kurul kararının koordinatör merkezin bulunduğu yerdeki etik kuruldan alınması, burada etik kurul bulunmuyorsa çalışmaya dâhil olan merkezlerden koordinatör merkeze en yakın yerdeki ilgili etik kuruldan karar alınması gerekmektedir. Tek merkezli klinik araştırmalarda ise araştırmanın yürütüldüğü merkezin bulunduğu yerdeki etik kuruldan karar alınması, etik kurul bulunmadığı takdirde araştırma merkezine en yakın yerdeki ilgili etik kuruldan karar alınması gerekmektedir.

14. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER

15.07.2014 tarih ve 86401 sayılı Makam Oluru ile yürürlüğe konulmuş olan “İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu” yürürlükten kaldırılmıştır.

15. YÜRÜRLÜK

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

Kılavuzda Yapılan Değişikliklerin Yayımlandığı Tarih ve Sayılar

	Tarihi	Sayısı
1.	29.12.1995	51748
2.	28.01.2009	616
3.	28.05.2010	3426
4.	10.12.2010	7697
5.	06.12.2011	10990
6.	23.08.2011	7481
7.	17.04.2013	43020
8.	15.07.2014	86401