

1. GİRİŞ

İyi Klinik Uygulamaları (İKU), gönüllülerin katılımını içeren tüm araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin uluslararası etik ve bilimsel bir kalite standardıdır.

İyi Klinik Uygulamaları, temelini Helsinki Bildirgesi'ne dayanan ilkelerden almakta olup; 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 uluslar arası karşılıklı kabulünü kolaylaştırmak için tek bir standart sağlamaktır.

Bu Kılavuz, Bakanlığa sunulacak olan klinik verilerin toplanmasına rehberlik etmekte ve yürürlükteki ilgili mevzuatın uygulanmasına ait esasları ve ayrıntıları açıklamaktadır.

2. TANIMLAR

2.1. Advers Etki:

Araştırılan ürünün uygulanan herhangi bir dozuyla ortaya çıkan istenmeyen etkisidir.

2.2. Advers Olay

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 her türlü sakıncalı ve istenmeyen bulgu (anormal bir laboratuvar bulgusu dahil), semptom veya hastalık advers olay olarak nitelendirilebilir.

2.3. Advers Reaksiyon

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 dahil olmak üzere herhangi bir dozuyla 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.

2.4. Araştırma Broşürü

Araştırma ürünü veya ürünlerine ait klinik ve klinik olmayan verilere ait belgelerdir.

2.5. Araştırma Protokolü

Klinik araştırmanın amacını, tasarımını, 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

Araştırılan maddenin, test edilen plasebonun veya klinik araştırmadaki referans ürünün farmasötik formudur. Buna ruhsatlandırılmış bir ürünün onaylanmış formundan farklı şekilde kullanılan veya birleştirilen (formüle edilmiş veya ambalajlanmış) veya onaylanmamış bir endikasyon için kullanılan veya onaylanmış bir kullanımla ilgili olarak daha fazla bilgi elde etmek amacıyla kullanılan ürünler de dahildir.

2.8. Bağımsız Veri İzleme Komitesi (Veri İzleme Grubu veya Veri Güvenlilik İzleme Komitesi)

Klinik araştırmanın ilerlemesini, güvenlik verilerini ve gerekirse kritik etkililik sonlanım 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 Etki

Araştırma ürününün; ruhsatlı ise kısa ürün bilgilerinde, izinli ise kullanma talimatında, ruhsatlı değilse araştırma broşüründe bulunmayan advers etkisidir.

2.10. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)

Araştırmaya iştirak edecek gönüllüye veya gerekli durumlarda yasal temsilcisine, araştırmaya ait her türlü bilgi, uygulama ve riskin insan sağlığı açısından önemi hakkında bilgi verildikten sonra, gönüllünün tamamen serbest iradesi ile araştırmaya iştirak etmeye karar verdiğini gösteren yazılı belge veya gönüllü okur-yazar değilse, araştırmadan bağımsız en az bir tanığın huzurunda ve tanığın imzası alınmak suretiyle gönüllünün sözlü oluru gösteren belgedir.

2.11. Ciddi Advers Olay veya Etki

Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya önemli bir sakatlığa veya maluliyete, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers olay veya etkidir.

2.12. Çift- Sağır Maskeleye (Double Dummy)

Bir araştırma ürününün iki farklı farmasötik şeklinin (örneğin, tablet ve ampul formu) karşılaştırılacağı araştırmalarda, araştırma gruplarına hangi ürünlerin verildiğinin maskelenmesi için kullanılan bir körleme yöntemidir. Buna göre 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.

2.13. Çok Merkezli Klinik Araştırma

Tek bir protokole göre birden fazla merkezde yürütülen, bu sebeple birden fazla sorumlu araştırmacının bulunduğu klinik araştırmadır.

2.14. Denetim

Araştırmaya ait belgelerin, kayıtların, kalite güvencesi düzenlemelerinin, yurt içinde ve yurt dışında yürütülen araştırmaların, Bakanlıkça klinik araştırma yapılması uygun görülen yerlerin, destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşuna ait merkezlerin veya araştırılan ürünlerin imal edildiği yerleri, araştırma ile ilgili analizlerin yapıldığı laboratuvarları araştırma ile ilgili olan diğer kurum, kurul ve kuruluşların ilgili mevzuata uygunluğu açısından önceden haber vererek veya haber vermeden Bakanlık tarafından incelenmesi faaliyetidir.

2.15. Denetim Raporu

İlgili sağlık otoritesi tarafından denetim sonucunda ilgili mevzuat doğrultusunda hazırlanan rapordur.

2.16. Destekleyici

Bir klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden ve/veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluşu; TÜBİTAK, DPT veya üniversitelerin bilimsel araştırma projeleri ile yürütülecek araştırmalarda doğrudan projenin sorumlu araştırmacısını; araştırmayı destekleyen kurum veya kuruluş yok ise çok merkezli klinik araştırmalarda araştırma koordinatörünü, münferit araştırmalarda ise sorumlu araştırmacıyı ifade eder.

2.17. Doğrudan Erişim

Klinik araştırmanın değerlendirilmesi amacıyla araştırmaya ait kayıt ve raporları inceleme, analiz etme, doğrulama ve kopyalama iznidir. Doğrudan erişimi bulunan bütün taraflar (örneğin, Bakanlık ve ilgili sağlık otoriteleri, destekleyiciler, izleyiciler ve yoklama yapan kişi/kişiler), gönüllülerin kimlikleri veya destekleyicinin mülkiyetindeki bilgilerin gizliliğini korumak amacıyla, ilgili mevzuatla getirilen sınırlamalar çerçevesinde gerekli önlemleri almalıdırlar.

2.18. Dokümantasyon

Klinik araştırmaya ait yöntem, uygulama ve/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 belgeyi ifade eder.

2.19. Etik Kurul

Araştırmaya katılacak gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğinin korunması; araştırmanın mevzuata uygun şekilde yapılmasının ve takip edilmesinin sağlanması amacıyla araştırma protokolü, araştırmacıların uygunluğu, araştırma yapılacak yerlerin yeterliliği ve gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar ve araştırmalarla ilgili diğer konularda bilimsel ve etik yönden görüş vermek üzere Yüksek Sağlık Şûrası bünyesinde, Bakan onayı ile İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu ve İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Danışma Kurulu adları altında oluşturulacak kurullardır.

2.20. 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 ve/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 dahildir.

2.21. Gerekli Temel Belgeler

Araştırmanın gerçekleştirilme şekli ve elde edilen verilerin kalitesinin değerlendirilmesine bireysel ve toplu olarak olanak veren temel belgelerdir.

2.22. Gizlilik

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

2.23. Gönüllü

İlgili mevzuat uyarınca, bizzat kendisinin veya yasal temsilcisinin yazılı oluru alınmak suretiyle klinik araştırmaya iştirak eden hasta veya sağlıklı kişilerdir.

2.24. Gönüllü Kodu

Araştırmaya katılan gönüllülerin kimliğinin gizli kalması amacıyla araştırmacı tarafından her bir gönüllüye verilen ve herhangi bir advers etki ve/veya araştırmayla ilgili veriler rapor edilirken gönüllünün adı yerine kullanılan koddur.

2.25. Görüş (Etik Kurul Görüşü)

Etik Kurul tarafından verilen karar ve/veya tavsiyedir.

2.26. İlaç Dışı Klinik Araştırma

Endüstriyel olmayan ileri tıbbi ürünlerle yapılan araştırmalar, ileri tedavi edici tıbbi ürünlerle yapılan araştırmalar, ilaç dışı standart tedavi uygulamaları, genetik materyalle yapılacak araştırmalar, tedavi amaçlı denemeler, kök hücre nakli araştırmaları, organ ve doku nakli araştırmaları ve tıbbi cihaz kullanılarak yapılacak araştırmalar dahil olmak üzere bir veya daha fazla merkezde insanlar üzerinde yürütülen ilaç dışı tüm klinik araştırmalardır.

2.27. İlaç Klinik Araştırması

Bir veya birden fazla merkezde, araştırma ürününün/ürünlerinin klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini doğrulamak veya ortaya çıkarmak, araştırma

ürünün/ürünlerinin advers etkilerini tanımlamak, emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek, etkililiğini ve/veya güvenli olup olmadığını araştırmak için insanlar üzerinde yürütülen çalışmalardır.

2.28. İyi Klinik Uygulamaları

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.

2.29. İzleme

Klinik araştırmada kaydedilen ilerlemenin izlenmesi ve klinik araştırmanın protokol, standart çalışma yöntemleri (SÇY), İyi Klinik Uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleşmesinin sağlanmasıdır.

2.30. İzleme Raporu

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

2.31. Kalite Güvencesi

Araştırmanın İyi Klinik Uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleştirilmesini; verilerin buna uygun olarak oluşturulmasını, belgelenmesini, kaydedilmesini ve raporlanmasını güvenceye almak amacıyla planlanmış, sistematik eylemlerin tümüdür.

2.32. Kalite Kontrol

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

2.33. Karşılaştırma Ürünü

Klinik araştırmada referans olarak kullanılan ürün veya plasebodur.

2.34. 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 veya suretleri, fotoğraf negatifleri, mikrofilm, röntgen filmleri ve araştırmaya katılan laboratuvar ve mediko-teknik bölümlerde tutulan kayıtlar gibi kayıtlar, orijinal belgelerdir.

2.35. 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.

2.36. Klinik Araştırma

Bir veya birden fazla merkezde, yürütülen ilaç ve ilaç dışı klinik araştırmalardır.

2.37. Klinik Araştırma Ara Raporu

Araştırmanın ara sonuçları ve araştırma süresince gerçekleştirilen analizlere dayanarak yapılan değerlendirmelere ilişkin rapordur.

2.38. Klinik Araştırma Raporu

Herhangi bir terapötik, profilaktik veya diyagnostik 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.

2.39. Koordinatör

Çok merkezli bir araştırmada bu merkezlerin sorumlu araştırmacıları ile Etik Kurul ve destekleyici arasındaki koordinasyonun sağlanmasından sorumlu araştırmacıdır.

2.40. Körleme (Maskeleye)

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

2.41. Olgu Rapor Formu (ORF)

Araştırmadaki her bir gönüllüye ait verilerin ve diğer bilgilerin protokolde tanımlandığı şekilde kaydının yapılması için hazırlanan basılı, optik veya elektronik belgedir.

2.42. Onay (Bakanlık İzni)

İyi Klinik Uygulamaları ve ilgili diğer mevzuata göre belirlenen sınırlar çerisinde, araştırmanın ilgili merkez/merkezlerde gerçekleştirilebileceğine dair Bakanlığın olumlu kararıdır.

2.43. Randomizasyon (Rastgele Yerleştirme)

Yanlılığı azaltmak amacıyla, gönüllülerin tedavi veya kontrol gruplarına dağıtılmasının şansa göre yapılması işlemidir.

2.44. Sorumlu Araştırmacı

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

2.45. Sözleşme

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

2.46. Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK)

Destekleyicinin araştırmayla ilgili bir veya birden fazla görev ve işlevini yerine getirmek için destekleyici tarafından sözleşmeli olarak görevlendirilen, bilimsel esaslara ve iyi klinik uygulamalarına uygun şekilde çalışan ticari veya akademik kuruluşlardır.

2.47. Standart Çalışma Yöntemleri (SÇY)

İyi Klinik Uygulamaları ilkelerine ve ilgili tamamlayıcı rehberlik ve destek sağlamak amacıyla oluşturulmuş olan ayrıntılı yazılı talimatlardır.

2.48. Tarafsız Tanık

Gönüllü veya yasal 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 bırakılamayacak kişidir.

2.49. Uyunc

Araştırmayla ilgili bütün koşullara, iyi klinik uygulamalarına ve ilgili diğer mevzuata uyulmasıdır.

2.50. Yardımcı Araştırmacı

Sorumlu araştırmacının gözetimi ve denetimi altında araştırma yerinde çalışmak üzere, araştırmayla ilgili kritik yöntemleri uygulanması ve/veya araştırmayla ilgili önemli kararların alınması hususlarında sorumlu araştırmacı tarafından görevlendirilen çalışma ekibinin üyesidir.

2.51. Yasal Temsilci

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

2.52. 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 diğer mevzuata uygun olarak gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği hususlarını araştırmak amacıyla, araştırmayla ilgili faaliyetlerin ve dokümanın bağımsız ve sistematik olarak incelenmesidir.

2.53. Yoklama Sertifikası

Yoklamanın gerçekleştirildiğine dair yoklamayı yapan kişinin hazırladığı belgedir.

2.54. Yoklama Raporu

Yoklamayı yapan kişi tarafından, yoklamanın sonuçlarıyla ilgili olarak hazırlanan yazılı değerlendirmedir.

2.55. Yoklama İzlemi

Olayların akışını gösteren dokümantasyondur.

3. İYİ KLİNİK UYGULAMALARININ TEMEL İLKELERİ

İyi Klinik Uygulamalarının temel ilkeleri şunlardır:

- 1) Klinik araştırmalar, temeli Helsinki Bildirgesi'nin güncel şeklinde belirtilen esaslara dayanan İyi Klinik Uygulamalarına, ilgili mevzuata ve etik ilkelere uygun şekilde gerçekleştirilmelidir.
- 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) Gönüllülerin sağlığı, hakları ve güvenliği dikkate alınması gereken en önemli hususlardır. Bu hususlar, bilimin ve toplumun çıkarlarından daha önde gelir.
- 4) Araştırma ürününe ilişkin klinik ve klinik olmayan bilgiler, yapılacak klinik araştırmayı yeterli şekilde destekleyecek nitelikte olmalıdır.
- 5) Klinik araştırmalar bilimsel kurallara uygun, bilimsel bakımdan geçerli, açık ve ayrıntılı olarak ifade edilen bir protokolle belirlenmelidir.
- 6) Klinik araştırma, onaylanan araştırma protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmelidir.
- 7) Gönüllülere sağlanan tıbbi bakım ve gönüllüler adına alınan tıbbi kararlar, yetkin bir hekim veya dış hekiminin sorumluluğunda olmalıdır.
- 8) Araştırmayı yürütmekte rol alan her kişi, öğrenim, eğitim ve deneyim bakımından kendilerine düşen işleri yapmaya yetkin olmalıdır.
- 9) Kişilerin serbest iradesiyle verilen bilgilendirilmiş gönüllü oluru, klinik araştırma başlatılmadan önce bütün gönüllülerden alınmış olmalıdır.
- 10) Klinik araştırmaya ilişkin bilgiler, bu bilgilerin doğru bir şekilde raporlanmasına, yorumlanmasına ve doğrulanmasına olanak verecek şekilde kaydedilmeli, işlenmeli ve tutulmalıdır.

- 11) Gönüllülerin kimliğiyle ilgili kayıtlar, ilgili mevzuat hükümlerine göre özel hayat ve gizlilik kurallarına saygı gösterecek bir şekilde korunmalıdır.
- 12) Araştırma ürünleri, iyi imalat uygulamalarına uygun olarak üretilmeli, işlem görmeli ve saklanmalıdır. Bu ürünler onaylanan protokole uygun şekilde kullanılmalıdır.
- 13) Araştırmada, araştırmanın kalitesini her yönüyle garanti edecek kalite sistemleri uygulanmalıdır.

4. ETİK KURUL

4.1. Sorumluluklar

4.1.1. Etik Kurul, araştırmaya katılan gönüllülerin sağlığını, haklarını ve güvenliğini gözetmeli, etkilenebilir öznelerin katıldığı araştırmalarda özel dikkat göstermelidir.

4.1.2. Etik Kurul, klinik araştırma başvurularında ilgili mevzuat doğrultusunda sunulması gereken bilgi ve belgelerin eksiksiz olduğuna dikkat etmelidir.

4.1.3. Etik Kurul, kendisine yapılan klinik araştırma başvurusunu ilgili mevzuatta belirtilen süre içerisinde incelemelidir. Görüşünü bildirirken aşağıdaki hususlara dikkat etmeli ve bunları yazılı olarak belgelemelidir:

- Araştırmanın açık adı,
- İncelenen belgelerin listesi,
- Olumlu görüş bildirmiş ise olumlu görüş ve bunun tarihi,
- Olumsuz görüş bildirmiş ise olumsuz görüş, bunun gerekçesi ve tarihi,
- Önceden verilmiş herhangi bir olumlu görüşün sona erdirilmesi veya geçici olarak durdurma durumu var ise gerekçesi ve tarihi.

4.1.4. Etik Kurul, başvurusu yapılan araştırma için, araştırmacının özgeçmişi ve/veya talep ettiği diğer belgelerden yararlanmak suretiyle araştırmacının niteliklerini incelemelidir.

4.1.5. Etik Kurul, gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğine anlamlı bir katkısı olacağına kanaat getirirse; bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki bilgilerden daha fazlasını talep edebilir.

4.1.6. Terapötik amaçlı olmayan bir araştırma gönüllünün yasal temsilcisinin onayıyla gerçekleştirilecekse, Etik Kurul önerilen protokol ve/veya diğer belgelerin söz konusu araştırmadaki etik hususları yeterince karşılayıp karşılamadığı ve ilgili mevzuata uygun olup olmadığı hususlarında ayrıca özen göstermelidir.

4.1.7. Araştırma protokolünde, gönüllüden veya yasal temsilcisinden araştırma konusunun gönüllü sağlığı açısından acil müdahaleyi gerektiren bir durum olması ve müdahalenin yapılması gerektiği esnada gönüllünün bilincinin yerinde olmamasıyla birlikte gönüllü için olur alınacak bir yakınının ya da yasal temsilcisinin de orada hazır bulunamaması durumu gibi önceden onay alınamaması durumlarında Etik Kurul, önerilen protokol ve/veya diğer belgelerin söz konusu araştırmadaki etik hususları yeterince karşılayıp karşılamadığını ve ilgili mevzuata uygun olup olmadığını tespit etmelidir.

4.1.8. Etik Kurul, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemelerin gönüller üzerinde herhangi bir zorlamaya neden olmaması veya olumsuz bir etki yapmaması yönünden ödeme tutarını ve ödeme yöntemini incelemelidir. Gönüllülere yapılacak ödemeler gönüllüler arasında eşit olmalı, salt olarak gönüllünün araştırmayı tamamlaması koşuluna bağlı olmamalıdır.

4.1.9. Etik Kurul, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek vb. masraflara ilişkin ödemelerin miktarı, yöntemleri ve ödeme planı hakkındaki bilgilerin yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda ve gönüllülere sağlanacak olan diğer yazılı belgelerde yer almasını sağlamalıdır. Ödemenin gönüllüler arasında eşit olarak dağıtılmasının nasıl yapılacağı hususu da açıkça belirtilmelidir.

4.2. Yapı ve Çalışma Yöntemleri

4.2.1. Etik Kurul, ilgili mevzuat gereğince nitelikleri açıkça belirtilmiş olan üyelerden oluşturulur. Etik kurul önerilen araştırmanın bilimsel, tıbbi ve etik yönlerini değerlendirebilecek niteliklere sahip olmalıdır.

4.2.2. Etik Kurul üyeleri, başvurusu yapılan araştırmanın ekibinden ve/veya destekleyicisinden bağımsız iseler araştırmaya ilişkin konularda oy verebilir veya görüş bildirebilirler. Araştırma ile ilgisi olan Etik Kurul üyesi ilgili araştırma başvurusunun tartışma ve/veya oylamasına katılamazlar.

4.2.3. Etik Kurul üyelerinin isimlerini ve niteliklerini içeren güncel bir liste tutulmalıdır.

4.2.4. Etik Kurul, ilgili mevzuata, İyi Klinik Uygulamalarına ve Standart Çalışma Yöntemlerine uygun bir şekilde faaliyet göstermeli, yaptığı tüm faaliyetleri yazılı olarak kayıt altına almalıdır.

4.2.5. Sadece Etik Kurul incelemeleri ve tartışmalarına katılan Etik Kurul üyeleri oy vermeli, görüş bildirmeli ve/veya öneride bulunmalıdır.

4.2.6. Araştırmacı veya destekleyici, araştırmanın herhangi bir yönüyle ilgili olarak bilgi sağlanması amacıyla Etik Kurul toplantısına davet edilebilir. Araştırmacı veya destekleyici, Etik Kurulun müzakerelerine, oylamalarına veya görüş bildirimlerine katılamaz.

4.2.7. Etik Kurul, ihtiyaç durumunda konu ile ilgili branştan uzman kişilerin görüşüne başvurabilir ve bu kişileri danışman olarak toplantıya davet edebilir.

4.2.8. Etik Kurul oluşturulurken üyelerin, cinsiyet yönünden mümkünse birbirine yakın oranlarda dağılım göstermesi beklenir.

4.2.9. Etik Kurul üyelerinin isimleri ve nitelikleri gerektiğinde ilgililere bildirilebilir.

4.2.10. Etik Kurul, araştırma başvurularının incelemesini yapar.

4.2.11. Etik Kurul üyeleri gizlilik belgesini imzalayarak görevlerine başlar. Gizlilik belgesini imzalamak mecburidir.

5. ARAŞTIRMACI

5.1. Araştırmacının Nitelikleri ve Sorumlulukları

5.1.1. Araştırmacı, araştırmanın doğru bir şekilde yürütülebilmesi amacıyla ilgili mevzuatta yer alan niteliklere sahip; ayrıca öğrenim, eğitim ve deneyim açısından da yetkin olmalıdır. Araştırmacılara ait özgeçmişler güncel ve her sayfası araştırmacı tarafından imzalanmış olmalıdır. Araştırmacı Bakanlığın, Etik Kurulun ve/veya destekleyicinin talep etmesi durumunda bu niteliklerini belgelendirmek suretiyle kanıtlamalıdır.

5.1.2. Araştırma konusu ile ilgili uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış ve araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimi sorumlu araştırmacı olarak görev yapabilir. Ancak araştırma girişimsel olmayan bir klinik araştırma ise araştırmanın niteliğine uygun ve doktorasını veya uzmanlığını almış, hekim veya diş hekimi olmayan araştırmacılar da araştırmanın sorumlu araştırmacısı olabilir.

5.1.3. Araştırmacı, protokol, güncel araştırma broşürü ve destekleyici tarafından sağlanan diğer bilgi kaynaklarında tanımlanan araştırma ürünleri hakkında yeterli ve detaylı bilgiye sahip olmalıdır.

5.1.4. Araştırmacı, İyi Klinik Uygulamaları, Helsinki Bildirgesi'nin güncel şekli ve ilgili mevzuat hakkında bilgi sahibi olmalı ve bunlara uymalıdır.

5.1.5. Araştırmacı, araştırma yapılan yerler, araştırmayla ilgili belgeler dahil araştırmayla ilgili her konuda Etik Kurulun ve/veya destekleyicinin izleme ve yoklama yapmasına, Bakanlık ve/veya diğer ilgili sağlık otoritelerinin denetimine izin vermelidir. Destekleyici tarafından yapılan yoklamaların ve ilgili sağlık otoritelerince yapılacak denetimlerin öncesinde Bakanlık konuyla ilgili olarak bilgilendirilmelidir.

5.1.6. Araştırmacı, gerekli durumlarda araştırmanın yürütülmesine yardım etmek üzere araştırma hemşiresi veya nitelikli bir kişiyi, Etik Kurulun olumlu görüşü ve Bakanlığın onayı ile görevlendirebilir.

5.1.7. Araştırmacı, yeterli sayıda ve uygun nitelikteki gönüllüleri, gönüllü alım süresi içerisinde araştırmaya dahil etme potansiyeline sahip olduğunu kanıtlamalıdır.

5.1.8. 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 araştırmacı aynı anda belirli sayıda araştırma yürütebilir. Ancak Bakanlık veya Etik Kurul bu konuda kısıtlama getirebilir.

5.1.9. Araştırmacı, araştırmanın öngörülen süre içerisinde, doğru ve güvenli bir şekilde gerçekleştirebilmesi için yeterli sayıda nitelikli personel ve yeterli olanaklara sahip olmalıdır.

5.1.10. Araştırmacı, araştırma protokolü, araştırma ürünleri ve araştırmayla ilgili konularda araştırma ekibinin bilgilendirilmesini sağlamalıdır.

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

5.1.12. Araştırmacı ve araştırmanın yürütüldüğü yer, gönüllünün araştırmaya katılması sırasında ve sonrasında, klinik açıdan anlamlı laboratuvar değerleri de dahil olmak üzere araştırmayla ilgili herhangi bir advers etki meydana gelmesi durumunda gönüllüye yeterli tıbbi bakım verilmesini sağlamalıdır. Araştırmacı, seyreden bir hastalığın yanı sıra, araştırma sırasında veya sonradan meydana gelen ve araştırmacının fark ettiği diğer hastalıklar için bir tıbbi bakım gerektiğinde gönüllüyü bu konuda bilgilendirmelidir.

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

5.1.14. Gönüllü, araştırmadan erken çekilmesinin nedenlerini belirtmek zorunda değildir. Ancak araştırmacı, gönüllünün haklarına saygı göstermek şartıyla, araştırmadan çekilme nedeni/nedenlerini anlamak için makul bir çaba gösterebilir.

5.1.15. Bir araştırmaya başlamadan önce araştırmacı ilgili mevzuat kapsamındaki araştırmalar için Etik Kuruldan olumlu görüş ve Bakanlıktan izin almış olmalıdır.

5.1.16. Araştırmacı, araştırmayı Etik Kurulun olumlu görüş bildirdiği, Bakanlığın izin verdiği protokole uygun olacak şekilde gerçekleştirmelidir.

5.1.17. Araştırmacı ve destekleyici, aralarındaki anlaşmayı teyit etmek üzere araştırma protokolünü imzalamalıdır.

5.1.18. Araştırmacı, araştırma protokolünde yapılacak değişiklikler için Bakanlığın izni olmadan ve Etik Kurul tarafından incelenip yazılı olumlu görüş alınmadan protokolde değişiklik yapmamalıdır. Ancak acil gelişen tehlikelerin ortadan kaldırılması durumu ile ilgili olarak protokolden sapılmış veya protokol değişikliği yapılmış ise Etik Kurul ve Bakanlık en kısa sürede bilgilendirilmelidir.

5.1.19. Araştırmacı veya araştırmacı tarafından görevlendirilen kişi onaylanan protokolden herhangi bir şekilde sapılması durumunda bunu nedenleriyle birlikte belgelemelidir. Protokolde yapılan ihlaller ise nedenleriyle birlikte Etik Kurula ve Bakanlığa sunulmalıdır.

5.1.20. Araştırma merkezindeki araştırma ürünlerinin sorumluluğu araştırmacıya aittir.

5.1.21. Araştırmacı, araştırma ürünlerine ilişkin görevlerinin bir kısmını veya tamamını, araştırma merkezinde tercihen bir eczacı veya sorumlu araştırmacının gözetimi altında olan uygun bir kişiye Bakanlıktan izin almak koşulu ile devredebilir.

5.1.22. Araştırmacı ve/veya araştırmacı tarafından görevlendirilen bir eczacı veya uygun bir kişi veya kuruluş; ürünün araştırma merkezine sevki, merkezde bulunan envanter, 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. Araştırmacılar, protokolden belirtilen dozların gönüllülere verildiğini uygun şekilde belgeleyen kayıtları tutmalı ve destekleyici tarafından alınan bütün araştırma ürünlerinin sarf ile uyumunu sağlamalıdır.

5.1.23. Araştırma ürünleri, ilgili mevzuata uygun olarak muhafaza edilmelidir.

5.1.24. Araştırmacı, araştırma ürünlerinin sadece onaylanan protokole uygun şekilde kullanılmasını sağlamalıdır.

5.1.25. Araştırmacı veya araştırmacı tarafından görevlendirilen kişi, gönüllülere araştırma ürünlerinin doğru kullanım şeklini anlatmalı ve gönüllülerin talimatları doğru uygulayıp uygulamadıklarını uygun aralıklarla kontrol etmelidir.

5.1.26. Araştırmacı, mevcutsa araştırmanın randomizasyon yöntemlerini uygulamalı ve kodun sadece protokole uygun şekilde kırılmasını sağlamalıdır. Körleme yapılmış bir araştırmada araştırmacı, körlemenin zamanından önce kaldırılması durumunu derhal belgelemeli ve nedenlerini destekleyiciye açıklamalıdır.

5.1.27. Araştırmacı, araştırmaya başlamadan önce ilgili mevzuata uygun şekilde araştırmaya katılan gönüllülerden bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun alınmış olduğundan emin olmalıdır. Araştırmacı, imzalı bilgilendirmiş gönüllü olur formlarının bir örneğini kendi kayıtlarında tutmalıdır.

5.1.28. Araştırmacı, olgu rapor formu ve gerekli diğer raporlar aracılığıyla bildirilecek tüm verilerin destekleyiciye doğru, eksiksiz ve zamanında bildirilmesini sağlamalıdır.

5.1.29. Olgu rapor formunda bildirilen ve kaynak belgelere dayanan veriler kaynak belgelerle tutarlı olmalıdır. Herhangi bir tutarsızlık olması halinde nedenleri açıklanmalıdır.

5.1.30. 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 araştırmacı tarafından mutlaka onaylanması için yazılı yöntemler oluşturmalıdır. Araştırmacı yapılan değişiklik ve düzeltmelere ilişkin kayıtları saklamalıdır.

5.1.31. Araştırmacı, ilgili mevzuata uygun olarak araştırmaya ilişkin belgeleri saklamalı; söz konusu belgelerin kaza sonucu veya zamanından önce imha edilmesini engelleyecek önlemler almalıdır.

5.1.32. Belgeler, ilgili mevzuatta belirtilen süreyle saklanmalıdır. Ancak destekleyiciyle yapılan bir anlaşmanın gerektirmesi halinde söz konusu belgeler daha uzun süreyle de saklanabilir. Belgelerin saklanması için gereken süre dolduğunda bunu araştırmacıya bildirmek destekleyicinin sorumluluğundadır.

5.1.33. Araştırmanın mali yönü, destekleyici ile araştırmacı arasında imzalanan bir anlaşmayla belgelenmelidir.

5.1.34. Araştırmacı; izleyicilerin, yoklama yapan kişilerin, Etik Kurulun veya Bakanlığın araştırmayla ilgili kayıtlar için doğrudan erişimini sağlamalıdır.

5.1.35. Araştırmacı, ilgili mevzuatın gerektirdiği durumlarda araştırmanın yapıldığı kuruma ve Bakanlığa araştırmanın durumuyla ilgili yazılı özetler sunmalıdır.

5.1.36. Araştırmacı, araştırmanın yürütülmesini ciddi anlamda etkileyecek ve/veya gönüllülerin maruz kaldığı riskleri arttıracak değişikliklere ilişkin yazılı raporlarını destekleyiciye, Etik Kurula ve Bakanlığa derhal sunmalıdır.

5.1.37. Araştırmacı, gönüllülerin sağlığı veya araştırmanın yürütülmesini olumsuz yönde etkileyebilecek olan yeni bilgilerin ortaya çıkması durumunda ilgili tüm tarafları bilgilendirmelidir.

5.1.38. Protokol veya araştırma broşürü gibi diğer belgelere göre derhal raporlanması gerekmeyen ciddi advers etkiler dışındaki bütün ciddi advers etkiler destekleyiciye derhal bildirilmelidir. Acil bildirimden hemen sonra ayrıntılı, yazılı bir rapor sunulmalıdır. Acil ve takip amaçlı raporlarda gönüllü, gönüllüye ait kod numarasıyla tanımlanmalıdır; gönüllü ismi, kişisel kimlik bilgileri ve/veya adres kullanılmamalıdır. Araştırmacı beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlarının Bakanlığa ve Etik Kurula bildirilmesine ilişkin ilgili mevzuat hükümlerine de uymalıdır.

5.1.39. Protokolde, güvenliklik değerlendirmeleri açısından kritik olduğu belirtilen advers etkiler ve/veya laboratuvar anormallikleri, raporlama şartlarına uygun olarak ve protokolde belirlenen süreler içerisinde destekleyiciye bildirilmelidir.

5.1.40. Araştırmacı, ölüm vakalarıyla ilgili olarak Bakanlık ve/veya Etik Kurul tarafından talep edilen otopsi raporu ve ölümle sonuçlanan hastalığa ilişkin tıbbi kayıtlar gibi herhangi bir ek bilgiyi sağlamalıdır.

5.1.41. Herhangi bir nedenden dolayı araştırmanın erken sonlandırılması veya geçici olarak durdurulması halinde araştırmacı, araştırmaya dahil edilen gönüllülere derhal bilgi vermeli, uygun tedavi ve takibin gerçekleştirilmesini sağlamalıdır.

5.1.42. Araştırmacı, destekleyicinin önceden onayını almadan araştırmayı sonlandırması veya geçici olarak durdurması halinde; ilgili mevzuatın gerektirdiği durumlarda, araştırmanın yürütüldüğü kurumu, destekleyiciyi ve Etik Kurulu derhal bilgilendirmeli; bu konuda Bakanlığa, destekleyiciye ve Etik Kurula ayrıntılı bir yazılı açıklama sunmalıdır.

5.1.43. Araştırmacı; destekleyicinin, Etik Kurulun, Bakanlığın araştırmayı sonlandırması veya geçici olarak durdurması halinde, ilgili mevzuatın gerektirdiği durumlarda, araştırmanın yürütüldüğü kurumu gerekçesi ile birlikte bilgilendirmelidir.

5.1.44. Araştırmacı; araştırma tamamlandıktan sonra, ilgili mevzuatın gerektirdiği şekilde, araştırmanın yürütüldüğü kurumu, Etik Kurulu ve Bakanlığa bilgilendirmelidir.

6. DESTEKLEYİCİ

6.1. Destekleyicinin Görev ve Sorumlulukları

6.1.1. Destekleyici, araştırma protokolüne, İyi Klinik Uygulamaları ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak araştırmanın gerçekleştirilmesi, verilerin oluşturulması, belgelenmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasını sağlamak için yazılı standart çalışma yöntemleri oluşturmak, kalite güvence ve kalite kontrol sistemlerini uygulamak ve sürdürmekten sorumludur.

6.1.2. Destekleyici, destekleyici tarafından gerçekleştirilecek izleme ve yoklamalar ile Bakanlık 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.

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

6.1.4. Destekleyici ile araştırmacı ve/veya klinik araştırmaya katılan diğer taraflar arasındaki bütün anlaşmalar protokolün bir parçası veya ayrı bir anlaşma şeklinde yazılı olarak yapılmalıdır.

6.1.5. 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.

6.1.6. Sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredilen ve devralınan araştırmayla ilişkili herhangi bir görev veya işlev yazılı olarak belirtilmelidir.

6.1.7. Sözleşmeli araştırma kuruluşuna özellikle devredilmeyen ve/veya devralınmayan araştırmayla ilgili herhangi bir görevin sorumluluğu destekleyiciye aittir.

6.1.8. Kılavuzda destekleyiciye yapılan bütün atıflar, sözleşmeli araştırma kuruluşunun devraldığı görevler ölçüsünde, sözleşmeli araştırma kuruluşunu da kapsamaktadır.

6.1.9. Destekleyici, protokol ile olgu rapor formlarının tasarımından analizlerin planlanması ve klinik araştırma ara raporu ile çalışma sonu klinik araştırma raporlarının analizi ve hazırlanması dahil araştırma sürecinin bütün aşamaları için uygun nitelikte personelle çalışmalıdır.

6.1.10. 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.

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

6.1.12. Destekleyici, güvenilirlik verileri ve kritik etkililik sonlanım noktaları dahil 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.

6.1.13. Destekleyici, araştırma verileri elektronik olarak işlendiği ve/veya araştırma verileri için uzaktan elektronik veri sistemleri kullanıldığı zaman;

- Elektronik veri işleme sistemlerinin destekleyicinin uyması gereken eksiksiz, doğru, güvenilir ve tutarlı validasyon şartlarına uygun olmasını sağlamalı ve belgelendirmeli,
- Bu sistemlerin kullanılmasına ilişkin standart çalışma yöntemlerini oluşturmalı,
- 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,
- Verilere yetkisiz erişimi engelleyen bir güvenlik sistemi bulundurmali,
- Verilerde değişiklik yapma yetkisine sahip kişilerin listesini tutmalı,
- Verilerin yeterli şekilde yedeklenmesini sağlamalı ve bunu sürdürmeli,
- Veri işleme sırasında verilerin değiştirilmesi halinde, orijinal veriler ve gözlemler işlenen verilerle her zaman kıyaslanabilir olmasını sağlamalı,
- Varsa, körlemeyi korumalıdır.

6.1.14. Destekleyici, bildirilen verilerin her bir gönüllü için tanınmasını sağlayabilecek özelliklere sahip gönüllü kodu kullanmalıdır.

6.1.15. Destekleyici veya verilerin diğer sahipleri, destekleyiciye ait gerekli belgelerin tümünü elinde bulundurmalıdır.

6.1.16. Destekleyici, ürünün onaylandığı ve/veya destekleyicinin onay başvurusu yapmayı düşündüğü ülkelerdeki ilgili mevzuata uygun olarak araştırmanın destekleyiciyi ilgilendiren gerekli bütün belgelerini saklamalıdır.

6.1.17. Destekleyici, araştırma ürünü ile ilgili klinik araştırmayı durdurması halinde, araştırmayla ilgili bütün belgeleri araştırmanın resmi olarak sonlandırılmasından itibaren ilgili mevzuata uygun olarak saklamalıdır.

6.1.18. Destekleyici araştırma ürününe ait klinik araştırmayı durdurması halinde, bütün araştırmacılara, Etik Kurula ve Bakanlığa gerekçesi ile bilgi vermelidir.

6.1.19. Verilerin herhangi bir şekilde devri, ilgili mevzuata göre Etik Kurula ve Bakanlığa bildirilmelidir.

6.1.20. Destekleyici, araştırmacılara belgelerin saklanması gereğini yazılı olarak bildirmelidir. Ayrıca araştırmayla ilgili belgelerin artık saklanması gerekmediğini de araştırmacılara yazılı olarak bildirmelidir.

6.1.21. Destekleyici, araştırmacıların ve araştırmanın yapılacağı merkezlerin seçimini yapmaktan sorumludur. Çok merkezli araştırmalar için koordinatör seçimi de destekleyicinin sorumluluğundadır.

6.1.22. Destekleyici, araştırmacılara araştırmayla ilgili anlaşmayı imzalamalarından önce araştırma protokolünü ve güncel araştırma broşürünü sağlamalı, araştırmacıların bunları incelemesi için yeterli zamanı tanınmalıdır.

6.1.23. Destekleyici, aşağıdaki konularda araştırmacının kendisi ile anlaşma yapmasını sağlamalı ve bu anlaşmayı onaylamak için araştırma protokolünü veya alternatif bir belgeyi araştırmacıyla birlikte imzalamalıdır:

- Araştırmayı İyi Klinik Uygulamalarına, ilgili mevzuata; destekleyicinin kabul ettiği, Etik Kurulun olumlu görüş verdiği ve Bakanlığın onayladığı protokole uygun şekilde gerçekleştirmek,
- Veri kaydetme ve/veya raporlama ile ilgili usullere uymak,
- İzleme, yoklama ve denetime izin vermek,
- Araştırmacı dosyalarında yer alması gereken belgeleri, destekleyicinin belgelere artık ihtiyaç duyulmadığını bildirdiği zamana kadar elinde bulundurmak.

6.1.24. Destekleyici, araştırmayı başlatmadan önce araştırmayla ilgili bütün görev ve sorumluluklarını tanımlamalı, uygulamaya sokmalıdır.

6.1.25. Destekleyici, ilgili mevzuatın gerektirmesi durumunda, yanlış uygulama veya ihmalden kaynaklanacak olaylar hariç, araştırmadan doğacak taleplere veya ihtiyaçlara göre araştırmacı için yasal ve mali sigorta kapsamlı sigorta yapmalı veya meydana gelecek zararı tazmin etmelidir.

6.1.26. İlgili mevzuata uygun olarak, araştırmayla ilgili yaralanmalar için sağlanacak tedavilerin maliyeti destekleyicinin standart çalışma yöntemlerinde belirtilmiş olmalıdır.

6.1.27. Araştırma gönüllülerine tazminat verildiğinde, tazminat yöntemi ve şekli ilgili mevzuata uygun olmalıdır.

6.1.28. Araştırmanın mali yönleri, destekleyici ve araştırmacı arasında yapılan bir anlaşmayla belgelenmelidir.

6.1.29. Destekleyici, klinik araştırmayı başlatmadan önce inceleme, kabul ve/veya araştırmaya başlama izni için gerekli olan bütün başvuruları ilgili mevzuata göre Bakanlığa sunmalıdır. Yapılan bildirimlerin tümünde tarih olmalı ve protokolün tanınmasını sağlayacak kadar yeterli bilgi içermelidir.

6.1.30. Destekleyici, çok merkezli araştırmalarda araştırmanın yürütüldüğü merkezlere araştırmanın bu merkezlerde de yapılacağına dair bir bildirim yapmalıdır.

6.1.31. Destekleyici, araştırmaları planlarken araştırma ürünü için klinik öncesi araştırmalardan ve/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.

6.1.32. Destekleyici, anlamlı yeni bilgiler temin edildikçe araştırma broşürünü güncellemelidir.

6.1.33. Destekleyici, araştırma ürününün araştırma fazı için uygun olduğundan, geçerli olan İyi İmalat Uygulamaları kurallarına uygun olarak üretildiğinden ve mümkünse körlemeyi koruyacak şekilde kodlandırıldığından ve etiketlendirildiğinden emin olmalıdır. Ayrıca etiketlendirme ilgili mevzuata uymalıdır.

6.1.34. 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.

6.1.35. Destekleyici, araştırma ürününün, nakliye ve saklanma esnasında kontaminasyonu ve kabul edilemez derecede bozulmayı engelleyecek şekilde ambalajlandığından emin olmalıdır.

6.1.36. 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.

6.1.37. Destekleyici, klinik araştırma esnasında araştırma veya karşılaştırma ürününde anlamlı formülasyon değişikliklerinin yapılması halinde; bu değişikliklerin ürünün farmakokinetik profilini anlamlı şekilde değiştirip değiştirmediğini değerlendirmek amacıyla gerekli olan ek çalışmaların sonuçları yeni formülasyon klinik araştırmalarda kullanılmadan önce temin etmelidir.

6.1.38. Destekleyici, araştırmacılara ve araştırma merkezlerine araştırma ürünlerini temin etmekle yükümlüdür.

6.1.39. Destekleyici, araştırmanın başlatılabilmesi için Etik Kurulun olumlu görüşünü ve Bakanlık iznini almadan araştırma ürünlerini araştırma merkezine kesinlikle tedarik etmemelidir.

6.1.40. Destekleyici, araştırma ürünlerinin işlenmesi ve depolanmasına ilişkin araştırmacının 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.

6.1.41. Destekleyici aşağıdaki işlemlerin gerçekleştirilmesini sağlamalıdır:

- Araştırma ürünlerinin araştırmacılara zamanında sunulması,
- Araştırma ürünlerinin sevkıyatını, tüm teslim işlemlerini ve ürün imha edilmişse bunu belgeleyen kayıtların tutulması veya tutturulması,
- Araştırma ürünlerinin geri alınması için ve bu geri alma işleminin belgelendirilmesiyle ilgili bir sistemin yürütülmesi (örneğin hatalı ürünün geri alınması, araştırmanın tamamlanmasından sonra kalan ürünlerin geri alınması, son kullanım tarihi geçen ürünlerin geri alınması),
- Kullanılmamış araştırma ürünlerinin elden çıkarılması ve bunun belgelendirilmesine ilişkin bir sistemin yürütülmesi,
- Araştırma ürünlerinin kullanım süresi boyunca stabil olduğundan emin olunmasını sağlayacak önlemlerin alınması,
- Gerekli olduğunda spesifikasyonlarını yeniden teyit etmek üzere çalışmalarda kullanılan araştırma ürünlerinden yeterli miktarda bulundurulması ve seri numunelerinin analizleri ve özelliklerine ilişkin kayıtların tutulması,
- Numuneler, stabilitenin izin verdiği ölçüde çalışma verileri tamamlanıncaya kadar veya yürürlükteki ruhsatlandırma koşullarının gerektirdiği süre kadar (bunlardan hangisi daha uzun süreyi kapsıyorsa o kadar süre boyunca) saklanması.

6.1.42. Destekleyici, araştırmacıların araştırmayla ilgili izleme, yoklama, Etik Kurul incelemesi, Bakanlık veya ilgili sağlık otoritelerinin denetimi ile ilgili kaynak verilerine veya

belgelerine doğrudan erişim sağlandığının prokotonde veya diğeri yazılı anlaşmalarda belirtildiğinden emin olmalıdır.

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

6.1.44. Destekleyici, araştırma ürünlerinin güvenlik bakımından sürekli olarak değerlendirilmesinden sorumludur.

6.1.45. Destekleyici, araştırmanın yürütülmesini ve/veya gönüllülerin güvenliğini olumsuz şekilde etkileyecek, ayrıca araştırmanın yürütülmesine ilişkin olumlu görüşü değiştirebilecek bulgular ortaya çıktığında; tüm ilgili araştırmacıları/araştırma merkezlerini, Etik Kurulu ve Bakanlığa bilgilendirmelidir.

6.1.46. Destekleyici, hem ciddi hem de beklenmedik bütün advers reaksiyonlarının ilgili araştırmacılara, gerektiğinde Etik Kurula ve Bakanlığa raporlanmasını hızlandırmalıdır. Bu tür hızlandırılmış raporlar ilgili mevzuata uygun olmalıdır.

6.1.47. Destekleyici, ilgili mevzuatın gerektirdiği gibi bütün güvenlik güncellemelerini ve periyodik raporları Bakanlığa sunmalıdır.

6.1.48. Gönüllülerin haklarının ve sağlığının korunması, bildirilen araştırma verilerinin doğru, eksiksiz ve kaynak belgeler ile doğrulanabilir olması, araştırmanın mevcut onaylanmış protokole, İyi Klinik Uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesini sağlamak amacıyla araştırma izlenir.

6.1.49. Destekleyicinin rutin izleme veya kalite kontrol işlevlerinden bağımsız ve ayrı olan yoklamayı yürütebilir. Bunun amacı, araştırmanın protokole, standart çalışma yöntemlerine, İyi Klinik Uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütölüp yürütölmediğinin değerlendirilmesidir.

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

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

6.1.52. Destekleyici klinik araştırmaların ve sistemlerin yoklamasını; neyin, nasıl, ne sıklıkta yoklanacağına ilişkin ve yoklama raporlarının şekil ve içeriğine ilişkin yazılı yöntemlere göre yürütmelidir. Bakanlığa 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 Bakanlık veya ilgili sağlık otoriteleri yoklama raporlarını rutin olarak talep etmemelidir. Bakanlık veya ilgili sağlık otoriteleri ciddi İyi Klinik Uygulamaları uyumsuzluğunun mevcut olması durumunda veya adli durum ya da soruşturma sırasında; vaka bazında, denetim sırasında bir yoklama raporuna erişebilir.

6.1.53. Destekleyici, personelinin veya araştırmacının protokole, standart çalışma yöntemlerine, İyi Klinik Uygulamalarına ve/veya ilgili mevzuata uymaması durumunda bu uyumsuzluğu gidermek için hemen önlem almalıdır.

6.1.54. Destekleyici, izleme ve/veya yoklama sonucunda bir araştırmacının ciddi ve/veya sürekli şekilde uyumsuzluğu belirlenirse; araştırmacının araştırmaya katılımını sonlandırmalıdır. Araştırmacının katılımı uyumsuzluk nedeniyle sona eriyor ise destekleyici hemen Bakanlığı ve Etik Kurulu bilgilendirmelidir.

6.1.55. Destekleyici, bir araştırmanın erken sonlandırılması veya geçici olarak durdurulması durumunda, sonlandırma veya geçici olarak durdurma konusunu ve nedenlerini araştırmacılara, Etik Kurula ve Bakanlığa ilgili mevzuatta belirtildiği gibi bildirmelidir.

6.1.56. Destekleyici, araştırma tamamlandığında veya erken sonlandırıldığında, klinik araştırma raporlarının ilgili mevzuata uygun olarak hazırlandığından ve Bakanlığa sunulduğundan emin olmalıdır.

6.1.57. 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.

6.1.58. Koordinatör araştırmacının, sorumlu araştırmacıların ve diğer yardımcı araştırmacıların sorumlulukları araştırma başlamadan önce belgelendirilmelidir.

6.1.59. Tüm araştırmacılara, protokole uyulması hakkında ve klinik bulguların ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi hususunda konulan tekdüze standartlar dizisine uymaları ve olgu rapor formlarının doldurmaları yönünde bilgi verilmelidir.

6.1.60. Destekleyici, araştırmaya katılan tüm araştırmacılar arasındaki iletişimi sağlamalıdır.

7. İZLEME

7.1. İzleyiciler destekleyici tarafından tayin edilmelidir. İzleyiciler yeterli bir eğitime tabi tutulmalı ve araştırmayı doğru bir şekilde izleyebilmek için gereken bilimsel ve/veya klinik bilgiye sahip olmalıdır. İzleyicinin özellikleri belgelendirilmelidir. İzleyiciler, araştırma ürünleri, araştırma protokolü, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, gönüllülere sunulacak diğer yazılı bilgiler, destekleyicinin standart çalışma yöntemleri, İyi Klinik Uygulamaları ve yürürlükteki ilgili mevzuat konusunda kapsamlı bilgiye sahip olmalıdır.

7.2. Destekleyici, araştırmanın uygun bir şekilde izlendiğinden emin olmalıdır. Destekleyici, izlemenin kapsamının saptanmasında, araştırmanın amacı, tasarımı, büyüklüğü, ne derecede karmaşık olduğu, körlenmesi ve sonlanım noktaları gibi konuları dikkate almalıdır. Genellikle araştırmadan önce, araştırma süresince ve sonrasında yerinde izleme yapmak gerekmektedir.

7.3. İzleyiciler, destekleyicinin ihtiyaclarına göre araştırma ve araştırma yeri açısından ilgili ve gerekli olduğuanda aşağıdaki faaliyetleri gerçekleştirir:

- Destekleyici ve araştırmacı arasında iletişim görevinin üstlenilmesi,
- Araştırmacının uygun özelliklere ve kaynaklara sahip olduğunun doğrulanması, bunların araştırma süresince uygun olduğundan emin olunması ve laboratuvar ve

ekipman dahil olmak üzere ekip ve tesislerin araştırmayı yürütmek için güvenli ve uygun olduğundan ve bunların araştırma süresince uygun olmaya devam ettiğinden emin olunması,

- Araştırma ürünlerinin aşağıdaki koşulları yerine getirdiğinin doğrulanması:
 - Saklama sürelerinin ve koşullarının kabul edilebilir olması, ürünlerin araştırma süresince yeterli düzeyde bulunması,
 - Araştırma ürünlerinin yalnızca ürünü almaya uygun gönüllülere, protokolde belirtilen doz ve sürelerde verildiğinden emin olunması,
 - Araştırma ürünlerinin uygun şekilde kullanılması, işlenmesi, depolanması ve geri verilmesine ilişkin olarak gönüllülere gereken talimatların verilmiş olmasından emin olunması,
 - Araştırma ürünlerinin araştırma yerlerinden alınması, kullanılması ve geri verilmesinin uygun şekilde kontrol edilmesi ve belgelendirilmesi,
 - Araştırma yerlerindeki kullanılmayan araştırma ürünleriyle ilgili düzenlemelerin ilgili mevzuata uygun olması.
- Araştırmacının onaylanan protokole ve mevcutsa bütün onaylanmış değişikliklere uyduğundan emin olunması,
- Araştırmaya katılmadan önce bütün gönüllülerden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olurunun alındığından emin olunması,
- Araştırmacının; mevcut araştırma broşürünü, araştırma ile ilgili gerekli bütün belgeleri ve araştırmanın uygun bir şekilde yürütülmesi ve yürürlükteki ilgili mevzuata uyması için gerekli olacak bütün araştırma malzemelerini aldığından emin olunması,
- Araştırmacı ve araştırma ekibinin araştırma protokolünde belirtilen ve destekleyici ve araştırmacı arasındaki yazılı anlaşmalarla belgelenen tüm yükümlülüklerini yürüttüklerinden ve bu görevleri yetkisiz kişilere devretmediklerinden emin olunması,
- Araştırmacının yalnızca uygun gönüllüleri araştırmaya dahil ettiğinden emin olunması,
- Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme tarihlerinin bildirilmesi.
- Kaynak verilerinin ve diğer araştırma kayıtlarının doğru, eksiksiz, güncellenmiş olduğundan ve tutulduğundan emin olunması.
- Araştırmacının gereken bütün raporları, bildirimleri, uygulamaları ve bilgileri sunduğundan ve bu belgelerin doğru, eksiksiz, zamanında hazırlanmış, okunaklı, tarihlendirilmiş ve araştırmayı tanımladığından emin olunması,
- Olgu rapor formu (ORF) girişlerinin, kaynak verilerinin ve araştırmayla ilgili diğer kayıtların birbirleriyle karşılaştırılmak suretiyle doğruluğunun ve eksik olmadığının kontrol edilmesi,
- İzleyici spesifik olarak şunların gerçekleştiğinden emin olmalıdır:
 - Protokolün gerektirdiği verilerin ORF'ler üzerinde doğru olarak rapor edildiğinden ve kaynak verilerle tutarlı olduğundan,
 - Doz ve/veya tedavi üzerindeki herhangi bir değişikliğin gönüllülerin her biri için gerektiği gibi belgelendirildiğinden,
 - Advers olayların, birlikte kullanılan ilaçların ve aynı dönemde ortaya çıkan hastalıkların araştırma protokolüne ve ORF'lere uygun olarak rapor edildiğinden,
 - Gönüllülerin gerçekleştirmediği ziyaretlerin, yapılmayan testlerin ve muayenelerin ORF'ler üzerinde net bir şekilde rapor edildiğinden,
 - Araştırmaya alınmış olan gönüllülerin araştırmadan çekilmesi veya araştırmayı bırakması halinde durumun ORF'ler üzerinde rapor edildiğinden ve gerekli açıklamanın yapıldığından,
 - Araştırmacının ORF doldurulmasındaki herhangi bir hata, eksiklik veya okunamama durumu konusunda bilgilendirilmesinden,

- İzleyici uygun düzeltmelerin, eklemelerin veya çıkarmaların yapıldığından, bunların tarihinin yazıldığından, gerektiğinde açıklamalarının yapıldığından, bunların araştırmacı tarafından veya başlangıçtaki ORF değişikliklerini yapmaya yetkilendirilmiş yardımcı araştırmacı aracılığıyla yapıldığından,
- Bütün advers olayların İyi Klinik Uygulamalarına ve araştırma protokolüne uygun olarak; Bakanlığa, Etik Kurula ve destekleyiciye ilgili mevzuat ve belirlenmiş zaman dilimlerine uygun bir şekilde rapor edildiğinden,
- Araştırmacının temel belgeleri muhafaza ettiğinden,
- Araştırma protokolü, standart çalışma yöntemleri, İyi Klinik Uygulamaları ve ilgili mevzuat hükümlerinden sapmalar olduğunda bunların araştırmacıya bildirmesi ve tespit edilen sapmaların yeniden meydana gelmesini engellemeye yönelik adımların atılmasından.

7.4. İzleyici, destekleyicinin yazılı standart çalışma yöntemlerine, ilgili mevzuata ve spesifik bir araştırmayı izlemek üzere araştırmacı tarafından belirtilen yöntemlere uymalıdır.

7.5. İzleyici, araştırma yerine yapılan ziyaretin veya araştırmayla ilgili bildirimin ardından destekleyiciye yazılı bir rapor sunmalıdır. Raporda tarih, araştırma yeri; izleyicinin, araştırmacının ve temas edilen diğer kişilerin ismi belirtilmelidir. Raporlara izleyicinin gözlemlerinin özeti, izleyicinin anlamlı bulduğu bulgular, sapmalar, eksiklikler, sonuçlar, atılmış veya atılması gereken adımlar ve/veya uyumu garantilemek için izleyicinin beyanları dahil edilmelidir. İzleyici raporunun destekleyici tarafından incelenmesi ve takip edilmesi destekleyicinin görevlendirdiği bir kişi tarafından belgelendirilmelidir.

8. KLİNİK ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ VE PROTOKOL DEĞİŞİKLİKLERİ

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

8.1. Protokol başlığı, protokol numarası ve tarihi. Değişikliklerde değişiklik numarası ve tarihi de belirtilmelidir.

8.2. Destekleyicinin ve destekleyiciden farklı ise izleyicinin ismi ve adresi.

8.3. Protokolü ve protokol değişikliklerini destekleyici adına imzalamaya yetkili olan kişinin ismi ve unvanı.

8.4. Destekleyicinin araştırmadaki tıbbi danışmanının (veya uygun olduğunda dış hekiminin) ismi, unvanı, adresi ve telefon numaraları.

8.5. Araştırmayı yürütmekle sorumlu araştırmacıların ismi, unvanı ve araştırma yerlerinin adresi ve telefon numaraları.

8.6. Araştırma yeriyle ilişkili tıbbi (veya dış sağlığıyla ilgili) bütün kararlardan sorumlu olan uygun nitelikli hekimin (veya dış hekiminin) ismi, unvanı, adresi ve telefon numaraları.

8.7. Araştırmaya ilgili klinik laboratuvarların ve diğer tıbbi ve/veya medikal departmanların ve/veya kurumların adresi.

8.8. Varsa, araştırma ürünlerinin ismi ve açıklaması.

8.9. Klinik olmayan çalışmalardan elde edilen bulguların, potansiyel olarak klinik anlam taşıyan bulguların ve araştırmayla ilgili klinik araştırmalardan elde edilen bulguların özeti.

8.10. Gönüllülerle ilgili bilinen, mevcut potansiyel risk ve yararların özeti.

8.11. Uygulama yolu, dozaj, doz rejimi ve tedavi sürelerinin açıklanması ve gerekçelendirilmesi.

8.12. Araştırmanın protokole, İyi Klinik Uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütüleceğini belirten beyan.

8.13. İncelenecek popülasyonun tanımı.

8.14. Araştırmayla ilgili olan ve araştırma için temel bilgiler sunan literatür ve verilere referanslar.

8.15. Araştırmanın hedefleri ve amacının ayrıntılı olarak açıklanması.

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

- Araştırma süresince ölçülecek primer sonlanım noktalarına, mevcutsa ikincil sonlanım noktalarına ilişkin beyanın spesifik olarak belirtilmesi,
- Yürütülecek araştırma türünün/tasarımının açıklanması (örneğin çift kör, plasebo kontrollü, paralel tasarım), araştırma tasarımı, yöntemleri ve aşamalarının bir şema ile gösterilmesi,
- Taraflılığı minimum düzeye indirecek/önleyecek önlemlerin (örneğin randomizasyon, körleme) açıklanması,
- Araştırma tedavilerinin ve araştırma ürünlerinin dozajı ve dozaj rejiminin açıklanması. Ayrıca araştırma ürünlerinin dozaj formu, ambalajı ve etiketinin açıkça belirtilmesi,
- Beklenen gönüllü katılım süresi, mevcutsa gönüllülerin takibine ait süre dahil olmak üzere bütün araştırma süresinin açıklanması,
- Araştırmanın bölümleri ve araştırmanın tamamı açısından araştırmayı durdurma kuralları veya bitirme kriterlerinin gönüllüler için bireysel olarak açıklanması,
- Mevcutsa, araştırma ürününün kullanım hesabını verme (drug accountability) yöntemleri,
- Araştırmanın tedavi randomizasyon kodlarının sürdürülmesi ve bu kodların kısılması yöntemleri,
- Olgu rapor formları üzerinde doğrudan kaydedilecek (önceden yazılmamış veya elektronik olarak kaydedilmemiş) ve kaynak veri olarak değerlendirilebilecek verilerin belirlenmesi.

8.17. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri.

8.18. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri.

8.19. Gönüllülerin araştırmadan çekilme kriterleri ve aşağıdakileri açıklayan yöntemler:

- Gönüllülerin araştırmadan ne zaman ve nasıl geri çekileceği veya çıkartılacağı,
- Geri çekilen veya araştırmadan çıkartılan gönüllüler için toplanacak verilerin türü ve zamanlaması,
- Gönüllülerin yerine yeni gönüllü alınıp alınmayacağı, alınacaksa bunun nasıl yapılacağı,
- Araştırmadan geri çekilen veya çıkartılan gönüllülerin takibi.

8.20. Bütün ürünlerin isimleri, dozları, doz programı, uygulama yolu dahil uygulanacak tedaviler, her araştırma ürünü tedavisi/araştırma tedavi grubu/araştırma kolu için gönüllülerin takip dönemleri dahil tedavi süreleri.

8.21. Araştırmadan önce ve/veya sonra izin verilen ve verilmeyen ilaçlar/tedaviler (kurtarma ilacı dahil).

8.22. Gönüllü uyumunu izleme yöntemleri.

8.23. Etkililik parametrelerinin belirtilmesi.

8.24. Etkililik parametrelerini değerlendirme, kaydetme ve inceleme yöntemleri ve zamanlaması.

8.25. Güvenlilik değerlendirmesi:

- Güvenlilik parametrelerinin belirtilmesi.
- Güvenlilik parametrelerini değerlendirme, kaydetme ve inceleme yöntemleri ve zamanlaması,
- Advers olay ve aynı anda gelişen hastalıklara ilişkin rapor verme ve bunları kaydetme yöntemleri,
- Advers olaylardan sonra gönüllülerin nasıl ve ne kadar süreyle takip edileceği.

8.26. İstatistik:

- Planlanan ara analizlerin zamanlaması dahil, uygulanacak istatistiksel yöntemlerin açıklanması,
- Araştırmaya dahil edilmesi planlanan gönüllü sayısı. Çok merkezli araştırmalarda, her araştırma yeri için dahil edilmesi öngörülen gönüllü sayısı belirtilmelidir. Araştırmanın gücü ile ilgili değerlendirmeler ve klinik gerekçe dahil seçilen örneklem büyüklüğünün seçilme nedeni,
- Kullanılacak anlamlılık düzeyi,
- Araştırmayı sona erdirmeye kriterleri,
- Eksik kalan, kullanılmayan veya gerçeğe uymayan veriler konusunda hesap verme yöntemi,
- Orijinal istatistiksel plandan sapmaların rapor edilmesine ilişkin yöntemler (orijinal istatistik plandan sapmalar protokolde ve/veya uygun olduğunda sonuç raporunda açıklanmalı ve gerekçelendirilmelidir.),

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

8.27. Destekleyici, araştırmacının kaynak verilere doğrudan erişimini sağlayarak araştırmayla ilgili izleme, yoklama, Etik Kurul incelemesi ve denetimlerine izin vereceğinin protokolde veya diğer yazılı anlaşmalarda belirtildiğinden emin olmalıdır.

8.28. Araştırmayla ilgili etik değerlendirmelerin açıklanması.

8.29. Verilerin işlenmesi ve kayıtlarının tutulması.

8.30. Ayrı bir anlaşmada belirtilmemişse finansman ve sigorta.

8.31. Ayrı bir anlaşmada belirtilmemişse yayım politikası.

9. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

9.1. Gönüllülerden bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınırken ve bunu belgelerken, ilgili mevzuat, İyi Klinik Uygulamaları ve kaynağını güncel Helsinki Bildirgesi'nden alan etik ilkelere uyulmalıdır. Araştırma gönüllülerine verilecek olan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer yazılı bilgiler için araştırmaya başlamadan önce Etik Kuruldan yazılı olumlu görüş ve Bakanlıktan izin alınmış olmalıdır.

9.2. Gönüllülere verilecek olan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer yazılı bilgiler, gönüllünün verdiği onayla ilgili olarak edinilen yeni bilgiler ışığında gözden geçirilmelidir. Gözden geçirilmiş olan herhangi bir bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer yazılı bilgiler kullanılmadan önce Etik Kuruldan yazılı olumlu görüş ve Bakanlıktan izin alınmış olmalıdır. Gönüllü veya gönüllünün yasal temsilcisi, gönüllünün araştırmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği zaman hemen bilgilendirilmelidir. Söz konusu bilgilerin paylaşılması durumu mutlaka belgelenmelidir.

9.3. Araştırmacı veya araştırma ekibinden herhangi bir kişi, gönüllüyü araştırmaya katılması veya devam etmesi yönünde zorlamamalı veya uygunsuzca etkilememelidir.

9.4. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dahil olmak üzere araştırmaya ilişkin sözlü bilgilerin ve/veya yazılı belgelerin hiçbirisi, gönüllü/yasal temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içeremez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülükten kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

9.5. Gönüllü veya yasal temsilcisi, ilgili mevzuat doğrultusunda araştırmacının ilgili bütün yönleri hakkında bilgilendirmelidir.

9.6. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dahil olmak üzere araştırma hakkındaki sözlü ve yazılı bilgi ve belgelerde kullanılacak dil, gönüllü/yasal temsilcisi ve/veya tarafsız tanığın anlayabileceği şekilde, teknik terimlerden olabildiğince uzak ve kullanılan bir dil olmalıdır.

9.7. İlgili mevzuat doğrultusunda bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınırken, araştırmacının ayrıntıları hakkında soru sormak ve araştırmaya katılıp katılmama kararını verebilmesi için

gönüllüye veya yasal temsilcisine geniş bir zaman tanınmalıdır. Araştırmaya ilişkin bütün sorular bilgilendirmeyi yapan kişi tarafından gönüllüyü veya yasal temsilcisini tatmin edecek düzeyde cevaplandırılmalıdır.

9.8. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, gönüllünün araştırmaya katılmasından önce; gönüllü, bilgilendirilmiş gönüllü oluru görüşmesini yapan kişi ve gerektiğinde gönüllünün yasal 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 parafı bulunmalıdır.

9.9. Eğer gönüllünün veya yasal temsilcisinin okuması yoksa veya gönüllü görme özürüyse, bilgilendirilmiş gönüllü oluru görüşmesinin tamamı, araştırma ekibinden olmayan tarafsız bir tanık huzurunda yapılmalıdır. Gönüllüye verilecek olan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer yazılı bilgiler gönüllüye veya yasal temsilcisine okunduktan veya açıklandıktan, gönüllü veya yasal temsilcisi gönüllünün araştırmaya katılımı konusunda sözlü olarak onay verdikten ve mümkünse bu kişiler onay formunu imzaladıktan (okuması yoksa parmak izi alındıktan) ve tarih atıldıktan sonra, tarafsız tanık olur formunu imzalamalı ve tarih atmalıdır. Olur formunu imzalamakla tanık, olur formundaki bilgiler ve diğer yazılı bilgilerin gönüllüye veya yasal temsilcisine doğru bir şekilde anlatıldığına, gönüllü veya yasal temsilcisi tarafından anlaşıldığına ve bilgilendirilmiş olurun gönüllü veya yasal temsilcisinin gönüllü rızasıyla verildiğine tanık olmuş ve bunu tasdik etmiş olur.

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

- Çalışmanın bir araştırma olduğu,
- Araştırmanın amacı,
- Araştırmada uygulanacak tedaviler, farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rasgele atanma olasılığının bulunduğu,
- Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü,
- Gönüllünün sorumlulukları,
- Araştırmanın deneysel kısımları,
- Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya loğusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının) maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar,
- Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirildiği,
- Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri,
- Araştırmayla ilişkili bir yaralanma olması halinde gönüllüye verilecek tazminat ve/veya sağlanacak tedaviler,
- 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,
- İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık 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 yasal temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı,

- İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde bile gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı,
- Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği,
- 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 saatinde erişebileceği telefon numaraları,
- Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar ve/veya nedenler,
- Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre,
- Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı.

9.11. Araştırmaya katılmadan önce, gönüllü veya gönüllünün yasal 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 yasal 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 araştırmacıda, diğer nüshası gönüllüde bulunmalıdır.

9.12. Klinik araştırma, gönüllünün sadece yasal temsilcisinin onayıyla araştırmaya kaydolabildiği bir araştırma olduğunda (örneğin çocuklar veya ileri derece demans hastaları), gönüllü de kendi algılama kapasitesi ölçüsünde araştırma hakkında bilgilendirilmeli ve mümkünse yazılı bilgilendirilmiş olur formu gönüllünün kendisi tarafından onaylanmalı, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.

9.13. Madde 9.14.'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.

9.14. Tedavi amaçlı olmayan araştırmalar, aşağıdaki koşulların yerine getirilmesi şartıyla, gönüllünün yasal temsilcisinin onay verdiği gönüllüler üzerinde de gerçekleştirilebilir:

- Araştırmanın amaçlarının şahsen bilgilendirilmiş gönüllü oluru verebilen gönüllülerdeki bir araştırma aracılığıyla yerine getirilememesi,
- Gönüllülerin maruz kalacağı öngörülen risklerin düşük olması,
- Gönüllü sağlığı üzerinde oluşabilecek olumsuz etkilerin en aza indirilebilmesi ve düşük olması,
- Araştırmanın kanunen yasaklanmamış olması,
- Bu gibi gönüllülerin katılımı konusunda Etik Kuruldan olumlu görüş alınması ve yazılı olumlu görüşün bu hususu kapsamı.

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.

9.15. Gönüllünün hakları, güvenliği ve sağlığını korumak ve ilgili mevzuata uyulmasını sağlamak amacıyla, gönüllünün önceden oluru almanın mümkün olmadığı acil durumlarda, varsa gönüllünün yasal temsilcisinin yazılı oluru istenmelidir. Gönüllünün yasal temsilcisinin hazır bulunmadığı durumlarda gönüllünün araştırmaya katılımı hususunda Etik Kurul ve Bakanlık tarafından önceden onaylanmış olan araştırma protokolünde belirtilen şartlara uyulmalıdır. Bundan sonra gönüllü veya gönüllünün yasal temsilcisi araştırma hakkında en kısa zamanda bilgilendirilmeli ve gönüllünün araştırmaya katılımının devamı veya araştırmadan kendi isteğiyle çıkması hususunda gönüllünün ve/veya yasal temsilcisinin yazılı oluru alınmalıdır.

10. ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ

10.1. Araştırma broşürü, araştırma ürünlerine ait klinik ve klinik olmayan verilerin bir derlemesidir. Broşürün amacı araştırmacılara ve araştırmayla ilgili olan diğer kişilere bilgi vererek; doz, doz sıklığı/aralığı, uygulama yöntemleri ve güvenlik izleme yöntemleri gibi araştırma protokolünün birçok kilit özelliğinin gerekçesini anlamalarını ve bunlara uyulmasını sağlamaktır. 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 araştırmacının uygunluğu konusunda tarafsız bir risk-yarar değerlendirmesi yapmasını sağlayacak şekilde olmalıdır. Tıbbi açıdan yetkin bir kişi araştırma broşürü metnindeki düzeltme sürecine katılabilir; ancak bu durum, açıklanan verileri üreten disiplinlerce araştırma broşüründe onaylanmış olmalıdır. Bu kılavuzda araştırma broşürüne dahil edilmesi gereken minimum bilgilerin sınırlarını çizer ve tasarımı konusunda öneriler verir.

10.2. Mevcut bilgi türü ve kapsamının, araştırma ürününün geliştirilme aşamasına göre değişmesi beklenir. Araştırma ürünü ülkemizde pazarlanıyorsa ve farmakolojisi hekimler tarafından büyük oranda anlaşılıyorsa kapsamlı bir araştırma broşürüne ihtiyaç olmayabilir. Bakanlık izin verdiği takdirde araştırma ürünüyle ilgili, araştırmacı açısından önemli olabilecek bütün hususlar hakkında güncel, kapsamlı ve ayrıntılı bilgilerin dahil edilmesi koşuluyla ürünün bilgilendirme broşürüne, kısa ürün bilgisine, kullanma talimatına veya etikete uygun bir alternatif olabilir. Pazarlanan ürün yeni kullanım (endikasyon) için inceleniyorsa, bu yeni kullanıma ilişkin bir araştırma broşürü hazırlanmalıdır.

10.3. 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 revizyon yapmak gerekebilir. Ancak bu yeni bilgilerin onaylanmak üzere Etik Kurula ve Bakanlığa iletilmesi gerekir.

10.4. Destekleyici, araştırmacılara güncel bir araştırma broşürü verilmesini sağlamakla; Etik Kurula ve Bakanlığa güncel araştırma broşürünü sunmakla 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.

10.5. Araştırma broşürü başlık sayfası ve gizlilik beyanını içermelidir:

10.5.1. 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. Bunun örneği madde 10.7’de sunulmuştur.

10.5.2. Gizlilik Beyanı: Destekleyici, araştırmacının araştırma broşürünü yalnızca bilgilendirme amacıyla araştırma ekibi, Etik Kurul ve Bakanlık tarafından kullanılacak gizli bir belge olduğunu belirten bir beyanda bulunmak isteyebilir.

10.6. Araştırma broşürü aşağıdaki bölümlerden oluşmalı ve her birinde uygun olan durumlarda ilgili literatür referansları belirtilmelidir.

10.6.1. İçindekiler: İçindekiler bölümünün bir örneği madde 10.8’de verilmiştir.

10.6.2. 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.

10.6.3. 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 diyagnostik endikasyonları açıklayan kısa bir giriş yazılmalıdır. Sonuç olarak giriş bölümü, araştırma ürününün değerlendirilmesinde izlenecek genel yaklaşımı sunmalıdır.

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

10.6.5. 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:

- Üzerinde test yapılan hayvan türleri,
- Her bir araştırma grubundaki hayvan sayısı ve bunların cinsiyeti,
- Uygulanan dozun birimi (örneğin mg/kg, ml/kg),
- Doz aralığı,
- Uygulama yolu,
- Doz süresi,
- Sistemik dağılımla ilgili bilgiler,
- Maruziyet sonrası takibin süresi,

- Aşağıdaki konular da dahil olmak üzere elde edilen bulgular:
 - Farmakolojik veya toksik etkilerin doğası ve sıklığı,
 - Farmakolojik veya toksik etkilerin şiddeti veya yoğunluğu,
 - Etkilerin başlama süresi,
 - Etkilerin geri dönüşlülüğü,
 - Etkilerin süresi,
 - 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 yanı dahil 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.

Klinik Olmayan Farmakoloji: Araştırma ürününün farmakolojik özelliklerinin, uygun olduğunda hayvanlarda incelenen anlamlı metabolitlerinin bir özeti araştırma broşürüne dahil edilmelidir. Söz konusu özette 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.

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.

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 karsinogenisite başlıkları altında sunulmalıdır.

10.6.6. İnsanlar Üzerindeki Etkiler: Araştırma ürünlerinin farmakokinetik özellikleri, metabolizması, farmakodinamik özellikleri, doz-yanıt ilişkisi, güvenlik, etkililik ve diğer farmakolojik özellikleri hakkındaki bilgiler dahil 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.

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

- Farmakokinetik özellikler (uygun olduğunda metabolizma, emilim, plazma proteinlerine bağlanma ve eliminasyon),
- Referans dozaj formunu kullanarak araştırma ürününün biyoyararlanımı (mümkün olduğunda mutlak biyoyararlanım ve/veya göreceli biyoyararlanım),

- Popülasyon alt grupları (örneğin cinsiyet, yaş ve organ fonksiyonu bozulmuş kişiler bakımından),
- Etkileşimler (örneğin ürün-ürün etkileşimleri ve gıdalarla etkileşim),
- Diğer farmakokinetik veriler (örneğin klinik araştırmalarda gerçekleştirilen popülasyon araştırmalarının sonuçları).

10.6.6.2. Güvenlilik ve Etkililik: Araştırma ürünleriyle (uygun olduğunda metabolitleriyle) ilgili olarak gönüllüler üzerinde önceki araştırmalardan elde edilen güvenlik 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 dahil) 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.

10.6.6.3. Pazarlama Deneyimi: Araştırma broşürü, araştırma ürününün pazarlandığı veya onaylandığı ülkeleri belirtmelidir. 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.

10.6.7. 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 araştırmacıya mevcut verilerin en bilgilendirici bir yorumu sunulabilir ve gelecekte yapılacak klinik araştırmalara yansımalarının bir değerlendirmesini sağlayabilir. Uygun olduğunda ilgili ürünler hakkında yayımlanmış raporların tartışılması gerekir. Böylece araştırmacının advers reaksiyonlarını 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 anlayış, araştırma ürünleri hakkındaki mevcut fiziksel, kimyasal, farmasötik, farmakolojik, toksikolojik ve klinik bilgilere dayanmalıdır. İnsanlardan daha önce elde edilmiş deneyimlere ve araştırma ürününün farmakolojisine dayanılarak, muhtemel doz aşımı ve advers reaksiyonlarının tanınması ve tedavi edilmesi konularında da araştırmacıya rehberlik sunulmalıdır.

10.7. Araştırma Broşürünün Başlık Sayfası (Örnek)

10.7.1. Destekleyicinin İsmi

10.7.2. Ürünün:

10.7.2.1. Araştırma Numarası

10.7.2.2. İsimler: Kimyasal ismi, Jenerik ismi (onaylanmışsa)

10.7.2.3. Ticari İsimler (yasal açıdan izin verilmesi ve destekleyicinin istemesi durumunda)

10.7.3. Araştırma Broşürü Baskı Numarası

10.7.4. Araştırma Broşürünün Yayınlanma Tarihi

10.7.5. Araştırma Broşürünün Yerini Aldığı Önceki Baskı Numarası ve Tarihi

10.8. Araştırma Broşürünün İçindekiler Tablosu (Örnek)

10.8.1. Gizlilik Beyanı (isteğe bağlı)

10.8.2. İmza Sayfası (isteğe bağlı)

10.8.3. İçindekiler Tablosu

10.8.3.1. Özet

10.8.3.2. Giriş

10.8.3.3. Fiziksel, Kimyasal ve Farmasötik Özellikler ve Formülasyon

10.8.4. Klinik Olmayan Çalışmalar

10.8.4.1. Klinik Olmayan Farmakoloji

10.8.4.2. Hayvanlardaki Farmakokinetik Özellikler ve Ürün Metabolizması

10.8.4.3. Toksikoloji

10.8.5. İnsanlardaki Etkileri

10.8.5.1. İnsanlardaki Farmakokinetik Özellikler ve Ürün Metabolizması

10.8.5.2. Güvenlilik ve Etkililik

10.8.5.3. Pazarlama Deneyimi

10.8.6. Verilerin Özeti ve Araştırmacı Rehberi

10.8.7. Yayınlar ve Raporlara İlişkin Referanslar: Bu referanslar her bölümün sonunda yer almalıdır.

10.8.8. Ekler (mevcutsa)

11. KLİNİK ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ İÇİN GEREKLİ TEMEL BELGELER

11.1. Gerekli temel belgeler, bir araştırmanın yürütülmesini ve elde edilen verilerin kalitesinin değerlendirilmesini tek başına ve toplu olarak sağlayan belgelerdir. Bu belgeler araştırmacı, destekleyici ve izleyicinin İyi Klinik Uygulamaları standartlarına ve ilgili mevzuata uyduğunu gösterir.

11.2. Bu belgelerin, araştırmacıya ve destekleyiciye zamanında sunulması, araştırmanın araştırmacı, destekleyici ve izleyici tarafından başarılı bir şekilde yönetilmesini sağlayabilir. Bu dokümanlar ayrıca araştırmanın yürütülmesinin geçerliliğini ve toplanan verilerin bütünlüğünü doğrulayan sürecin bir parçası olarak, destekleyicinin bağımsız yoklama işlevinde ve Bakanlık tarafından yapılacak denetimlerde de incelenir.

11.3. Hazırlanması gereken asgari gerekli belge listesi aşağıda sunulmuştur. Bu belgeler, normal olarak düzenlenecekleri araştırma aşamasına göre üç bölüm halinde gruplandırılmıştır:

- Araştırmanın klinik fazı başlamadan önce,
- Araştırmanın klinik fazı gerçekleştirilirken,
- Araştırma tamamlandıktan veya sonlandırıldıktan sonra.

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

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

11.6. Bu Kılavuzda ele alınan belgelerin herhangi biri veya hepsi destekleyici adına yoklama yapan kişiye ve Bakanlığın veya ilgili sağlık otoritesinin denetimine tabidir. Dolayısı ile bu belgeler mevcut olmalıdır.

12. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER

28.01.2009 tarih ve 616 sayılı Olur ile yürürlüğe konulmuş olan İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu yürürlükten kaldırılmıştır.

13. YÜRÜRLÜK

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.