

# İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU

## 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 karşılıklı kabulünü (Dünya Sağlık Örgütü ile Avrupa Birliği, ABD, Avustralya, İskandinav ülkeleri, Japonya ve Kanada'nın ilgili sağlık otoriteleri arasında) 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.

## 1. TANIMLAR

### 1.1 Advers İlaç Reaksiyonu

Yeni bir tıbbi ürün veya tıbbi ürünün yeni kullanımlarına ilişkin ruhsatlandırma öncesi klinik araştırmalarda, özellikle tedavi amaçlı doz(lar) henüz belirlenmemiş olabileceğinden, tıbbi ürünün bu durumu da dahil olmak üzere herhangi bir dozuyla bağlantılı zararlı ve arzu edilmeyen tepkiler advers ilaç reaksiyonu olarak tanımlanır. "Tıbbi ürüne verilen tepki" ifadesi, tıbbi ürün ile advers etki arasında minimum ölçüde makul olan, başka bir deyişle aralarında ilişki bulunma ihtimali göz ardı edilemeyecek derecede olan nedensellik ilişkisi anlamına gelmektedir.

Ruhsatlandırılmış tıbbi ürünler için advers ilaç reaksiyonu: insanlarda hastalıkların profilaksisi, teşhisi veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun değiştirilmesi için kullanılan normal dozdaki bir ilaca verilen zararlı ve arzu edilmeyen tepki anlamına gelmektedir.

### 1.2 Advers Olay

Advers olay, farmasötik ürünün hastaya veya klinik araştırmaya katılan gönüllüye uygulanmasıyla meydana gelen ve söz konusu tedaviyle mutlak nedensellik ilişkisi bulunmayan herhangi bir beklenmedik tıbbi olaydır. Dolayısıyla advers olay, araştırmaya konu tıbbi ürünle ilişkisinin olup olmaması fark etmeksizin geçici olarak ilişkilendirilen, anormal laboratuvar bulguları da dahil olmak üzere istenmeyen ve hedeflenmeyen herhangi bir bulgu, semptom veya hastalıktır.

### 1.3 Araştırma Broşürü

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

### 1.4 Araştırma Protokolü

Klinik araştırmanın amacını, tasarımını, uygulanacak istatistiksel yöntemleri ve araştırmaya ait düzenlemeleri detaylı olarak tanımlayan belgedir.

### 1.5 Araştırma Protokol Değişikliği

Araştırma protokolü üzerinde yapılan değişikliklere ilişkin yazılı açıklamadır.

### 1.6 Araştırma Ürünü

Klinik araştırmada test edilen veya referans olarak kullanılan herhangi bir etken maddenin farmasötik formu veya plasebodur. 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.

### **1.7 Bağımsız Veri İzleme Komitesi (Veri ve Güvenlilik İzleme Kurulu, İzleme Komitesi, Veri İzleme Komitesi)**

Klinik araştırmada kaydedilen ilerlemeyi, güvenilirlikle ilgili verileri ve etkililikle ilgili kritik uç noktaları değerlendirmek ve destekleyiciye araştırmanın devam etmesi, değiştirilmesi veya durdurulması yönünde belirli aralıklarla öneride bulunmak üzere destekleyici tarafından kurulabilen bağımsız veri izleme komitesidir.

### **1.8 Beklenmeyen Advers Etki**

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

### **1.9 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)**

Araştırmaya iştirak edecek gönüllüye veya gerekli durumlarda kanuni 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 belgeyi veya gönüllü okur-yazar değilse, araştırmadan bağımsız en az bir tanığın huzurunda ve tanığın imzası alınmak suretiyle gönüllünün sözlü olurunun gösteren belgedir.

### **1.10 Ciddi Advers Olay veya Ciddi Advers İlaç Reaksiyonu**

Araştırma ürününün herhangi bir dozuyla ortaya çıkan ve ölüme neden olan, yaşamı tehdit eden, hastaneye yatışı veya hastanede yatış süresinin uzamasını gerektiren, sürekli veya ciddi maluliyet/ehliyetsizlikle sonuçlanan veya konjenital anomali/doğum kusuruna sebep olan herhangi beklenmeyen tıbbi bir olaydır.

### **1.11 Çift Plasebo (Double Dummy) Maskeleye**

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.

### **1.12 Çok Merkezli Klinik Araştırma**

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

### **1.13 Denetim**

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünün, yurt içinde ve yurt dışında yürütölen araştırmaları, araştırmaların yapıldığı yerleri, destekleyiciyi ve sözleşmeli araştırma kuruluşunu, araştırılan ürünlerin imal edildiği yerleri, araştırma ile ilgili analizlerin yapıldığı laboratuvarları; bu Yönetmeliğe, İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzuna ve ilgili diğer mevzuat hükümlerine uygunluğu yönünden, önceden haber vererek veya haber vermeden denetlemesidir.

### **1.14 Destekleyici**

Bir klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütölenmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluşu; araştırmanın destekleyicisi yoksa çok merkezli klinik araştırmalarda araştırma koordinatörünü, münferit araştırmalarda ise sorumlu araştırmacıyı ifade eder.

### **1.15 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.

### **1.16 Dokümantasyon**

Klinik araştırmaya ait yöntem, uygulama ve/veya araştırmanın sonuçlarını, araştırmayı etkileyen faktörleri ve gerçekleştirilen eylemleri açıklayan veya kaydeden, her türlü kayıt (yazılı, elektronik ve manyetik kayıt; tarama kaydı, röntgen ve elektrokardiyogram kaydı gibi)dir.

### **1.17 Etik Kurul**

Araştırmaya katılacak gönüllülerin hakları, güvenliliği ve esenliğinin korunmasını sağlamak üzere araştırma protokolü, araştırmacıların uygunluğu, araştırma yapılacak yerlerin yeterliliği ve gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar hakkında ve araştırmalarla ilgili diğer konularda bilimsel ve etik yönden görüş vermeye, gönüllü güvenliğini, araştırmanın mevzuata uygun şekilde yapılmasını ve takip edilmesini sağlamak amacıyla, tüm klinik araştırmaları etik yönden değerlendirmek için Bakanlığın onayı ile oluşturulacak kurullardır.

### **1.18 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 gibi kişiler de bu hassas gruba dahildir.

### **1.19 Gerekli Belgeler**

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

### **1.20 Gizlilik**

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

### **1.21 Gönüllü**

Klinik Araştırmalar hakkında Yönetmelik hükümleri ve ilgili mevzuat uyarınca, bizzat kendisinin veya yasal temsilcisinin yazılı oluru alınmak suretiyle klinik araştırmaya iştirak eden hasta veya sağlıklı kişilerdir.

### **1.22 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.

### **1.23 Görüş (Etik Kurul Görüşü)**

Etik Kurul tarafından verilen karar ve/veya tavsiyedir.

### **1.24 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 kurullardır.

### **1.25 İzleme**

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

### **1.26 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.

### **1.27 Kalite Güvencesi**

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

### **1.28 Kalite Kontrol**

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

### **1.29 Karşılaştırma Ürünü**

Klinik araştırmada referans olarak kullanılan ruhsatlı/ruhsatlandırılmamış ürün veya plasebodur.

### **1.30 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 (orijinal kayıtlarda veya bunların onaylı suretlerinde) tutulur.

### **1.31 Kaynak Belgeler**

Orijinal belge, veri ve kayıtlar (örneğin: 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 veya manyetik ortamlar, röntgen filmleri, gönüllülere ait dosyalar ve araştırmaya katılan laboratuvar ve mediko-teknik bölümlerde tutulan kayıtlar gibi)dır.

### **1.32 Klinik Araştırma**

Bir veya birden fazla merkezde, araştırma ürününün/ürünlerinin klinik, farmakolojik ve/veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak veya doğrulamak ve/veya araştırma ürününün/ürünlerinin güvenliliği ve/veya etkililiğini teyit etmek, bunların emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını incelemek üzere gönüllüler üzerinde yapılan araştırmadır. İnsanlar üzerinde yapılan ilaç klinik araştırmaları, ilaç dışı klinik araştırmalar, tıbbi cihazlarla yapılan klinik araştırmalar ve yeni bir cerrahi yöntem kullanılarak yapılan klinik araştırmalar gibi her türlü klinik araştırma bu kapsamda değerlendirilir.

### **1.33 Klinik Araştırma Ara Raporu**

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

### **1.34 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.

### **1.35 Koordinatör**

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

### **1.36 Körleme/Maskeleyme**

Araştırmada yer alan araştırmacı, gönüllü veya izleyici gibi bir veya birden çok tarafın verilen tedavi(ler) hakkında bilgilendirilmediği bir yöntemdir. Tek körleme, genellikle gönüllünün/gönüllülerin bilgilendirilmemesini; çift körleme ise genellikle gönüllü(ler),

araştırmacı(lar), izleyici ve bazı durumlarda veri analisti/analistlerinin verilen tedavi(ler) hakkında bilgilendirilmemesini ifade etmektedir.

#### **1.37 Olgu Rapor Formu (ORF)**

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

#### **1.38 Onay (Bakanlık İzni)**

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

#### **1.39 Randomizasyon (Rastgele Yerleştirme)**

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

#### **1.40 Sorumlu Araştırmacı**

Araştırma konusu ile ilgili uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış ve araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimidir. Ancak, araştırmada gönüllülere herhangi bir tıbbi girişimde bulunulmayacak ve yalnızca gönüllüden alınacak numune (kan, idrar gibi) üzerinde çalışılacak ise araştırmanın niteliğine uygun ve doktorasını veya uzmanlığını almış, hekim veya diş hekimi olmayan araştırmacılar da araştırmanın sorumlu araştırmacısı olabilir.

#### **1.41 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.

#### **1.42 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.

#### **1.43 Standart Çalışma Yöntemleri (SÇY)**

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

#### **1.44 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.

#### **1.45 Uyunc (araştırmalarla ilgili)**

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

#### **1.46 Yardımcı Araştırmacı**

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

#### **1.47 Yasal Temsilci**

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

#### **1.48 Yoklama**

Araştırmayla ilgili faaliyetler ile araştırmadan elde edilen verilere ait kayıt, analiz ve doğru raporlama işlemlerinin araştırma protokolü, destekleyicinin standart çalışma yöntemleri, iyi

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

#### **1.49 Yoklama Sertifikası**

Yoklamanın gerçekleştirildiğine dair yoklamayı yapan kişinin hazırladığı belgedir.

#### **1.50 Yoklama Raporu**

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

#### **1.51 Yoklama İzlemi**

Olayların akışını gösteren dokümantasyondur.

### **2. İYİ KLİNİK UYGULAMALARININ İLKELERİ**

**2.1** Klinik araştırmalar, temeli Helsinki Bildirgesi'nin güncel şeklinde belirtilen esaslara dayanan İyi Klinik Uygulamalarına, ilgili mevzuata ve etik ilkelere uygun şekilde gerçekleştirilmelidir.

**2.2** Araştırma başlatılmadan önce, araştırmadan doğabilecek muhtemel riskler gönüllü ve toplumun elde edeceği düşünölen yararlar açısından değerlendirilmelidir. Ancak araştırmanın sağlayacağı yararların beklenen risklere göre daha fazla olması durumu kabul edilebilir düzeyde ise araştırma başlatılabilir ve devam ettirilebilir.

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

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

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

**2.6** Araştırma, onaylanan araştırma protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

**2.7** Gönüllülere sağlanan tıbbi bakım ve gönüllüler adına alınan tıbbi kararlar, yetkin (ehil) bir hekim veya diş hekiminin sorumluluğunda olmalıdır.

**2.8** Araştırmayı yürütmekte rol alan her kişi, öğrenim, eğitim ve deneyim bakımından kendilerine düşen işleri yapmaya ehil olmalıdır.

**2.9** Kişilerin serbest iradesiyle verilen bilgilendirilmiş gönüllü oluru, klinik araştırma başlatılmadan önce bütün gönüllülerden alınmış olmalıdır.

**2.10** Klinik araştırmaya ilişkin bilgiler, bu bilgilerin doğru bir şekilde raporlanmasına, yorumlanmasına ve doğrulanmasına olanak verecek şekilde kaydedilmeli, işlenmeli ve tutulmalıdır.

**2.11** Gönüllülerin kimliğiyle ilgili kayıtlar, ilgili mevzuat hükümlerine göre özel hayat ve gizlilik kurallarına saygı gösterecek bir şekilde korunmalıdır.

**2.12** Araştırma ürünleri, iyi imalat uygulamalarına uygun olarak üretilmeli, işlem görmeli ve saklanmalıdır. Bu ürünler onaylanan protokole uygun şekilde kullanılmalıdır.

**2.13** Araştırmada, araştırmanın kalitesini her yönüyle garanti edecek kalite sistemleri uygulanmalıdır.

### **3. ETİK KURUL**

#### **3.1 Sorumluluklar**

**3.1.1** Etik Kurul araştırmaya katılan gönüllülerin sağlığı, hakları ve güvenliğini gözetmeli, etkilenebilir öznelerin katıldığı araştırmalarda özel dikkat göstermelidir.

**3.1.2** Etik Kurul klinik araştırma başvurularında aşağıdaki belgelerin eksiksiz olduğuna dikkat etmelidir:

- Araştırma protokolü,
- Araştırma protokolü değişiklikleri,
- Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve değişiklikleri,

- Gönüllü alımında kullanılacak yöntemler (ilanlar gibi),
- Araştırmayla ilgili olarak gönüllülere sağlanacak yazılı bilgiler,
- Araştırma broşürü,
- Araştırma ürünü ile ilgili mevcut güvenilirlik bilgileri,
- Gönüllülere yapılacak ödemeler ve tazminatla ilgili bilgiler,
- Araştırmacının özgeçmiş ve/veya niteliklerini kanıtlayan belgeler,
- Etik Kurul'un sorumluluklarını yerine getirebilmek için ihtiyaç duyabileceği diğer belgeler.

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,
- Olumlu görüş verilmeden önce değişiklik(ler) istenmişse bunların tarihi,
- Olumsuz görüş bildirmiş ise olumsuz görüş, bunun gerekçesi ve tarihi,
- Önceden verilmiş herhangi bir olumlu görüşün sona erdirilmesi veya askıya alınması durumu var ise gerekçesi ve tarihi.

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

**3.1.4** Etik Kurulun, araştırmanın gönüllüler üzerindeki risk derecesiyle birlikte kendi iş yoğunluğunu da dikkate alarak, yılda en az bir kere olmak üzere, devam etmekte olan araştırmaları yerinde incelemesi beklenir.

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

**3.1.6** 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.

**3.1.7** Araştırma protokolünde, gönüllüden veya yasal temsilcisinden önceden onay alınamaması durumlarında (örneğin: 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) Etik Kurul, önerilen protokol ve/veya diğer belgelerin söz konusu araştırmadaki etik hususları yeterince karşılayıp karşılamadığını ve ilgili mevzuata uygun olup olmadığını tespit etmelidir.

**3.1.8** Etik Kurul, gönüllülere yapılacak ödemelerin gönüller üzerinde herhangi bir zorlamaya sebep 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.

**3.1.9** Etik Kurul, gönüllülere yapılacak 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.

## **3.2 Yapı, İşlev ve Çalışmalar**

**3.2.1** Etik Kurul, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik gereğince nitelikleri açıkça belirtilmiş olan en az on bir en fazla on beş üyeden oluşturulur. Etik kurul üyeleri önerilen araştırmanın bilimsel, tıbbi ve etik yönlerini değerlendirebilecek niteliklere sahip olmalıdır.

**3.2.2** 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/üyeleri ilgili araştırma başvurusunun müzakere ve/veya oylamasına katılamazlar.

**3.2.3** Etik Kurul sekreteryası tarafından Etik Kurul üyelerinin isimlerini ve niteliklerini içeren güncel bir liste tutulmalıdır.

**3.2.4** Etik Kurul, ilgili mevzuata, İyi Klinik Uygulamalarına ve Bakanlığın yayınladığı Etik Kurul Standart Çalışma Yöntemlerine uygun bir şekilde faaliyet göstermeli, yaptığı tüm faaliyetleri yazılı olarak kayıt altına almalı ve toplantı tutanakları oluşturmalıdır.

**3.2.5** Etik Kurul yazılı çalışma yöntemlerinde belirtildiği gibi, toplantı tarihlerini önceden ilan etmeli, üçte iki çoğunluk ile toplanmalı ve üye sayısının salt çoğunluğu ile karar vermelidir.

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

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

**3.2.8** Etik Kurul, ihtiyaç durumunda konu ile ilgili branştan veya yan daldan uzman kişilerin görüşüne başvurabilir ve bu kişileri danışman olarak toplantıya davet edebilir.

**3.2.9.** Etik Kurulun bağımsızlığı ilkesinin sağlanması açısından Etik Kurul üyelerinin en fazla beşi aynı kurumdan (aynı fakülteden veya aynı hastaneden) seçilebilir. Bir Etik Kurulda aynı üniversiteye bağlı fakat farklı fakültelerden (bir fakülteden en fazla beş üye olması şartıyla) üyeler bulunabilir. Aynı kurumdan seçilebilecek azami üye sayısı Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinde belirtildiği kadar olup; bu konuda Yönetmelikte yapılacak olan herhangi bir düzeltme (revizyon) durumunda bu düzeltmede belirtilen üye sayısı geçerli olacaktır.

**3.2.10** Etik Kurullar oluşturulurken üyelerin, cinsiyet yönünden mümkünse birbirine yakın oranlarda dağılım göstermesi arzu edilir.

### **3.3 Yöntemler**

Etik Kurul, aşağıdaki hususlara uymalıdır:

**3.3.1** Etik Kurul üyelerinin isimlerini ve niteliklerini gerektiğinde ilgililere bildirmek,

**3.3.2** Toplantıları planlamak, üyelerini haberdar etmek ve toplantıları gerçekleştirmek,

**3.3.3** Araştırma başvurularının incelemesini, başlangıcından itibaren sürekli yapmak, gerektiğinde bu incelemelerin sıklığını belirlemek.

**3.3.4** Etik Kuruldan olumlu görüş almış ve devam etmekte olan araştırmalarda, küçük değişiklikler yapmak gerektiğinde, ilgili mevzuata uymak şartıyla görüş alınmasını hızlandırmak,

**3.3.5** Etik Kurul olumlu görüş verdikten ve Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte belirtilen araştırmalar için Bakanlık'tan izin alındıktan sonra araştırma için gönüllülerin alınmaya başlanması gerektiğini ilgili taraflara bildirmek,

**3.3.6** Gönüllülerin güvenliği ile ilgili acil gelişen tehlikelerin ortadan kaldırılmasını gerektiren veya araştırma protokolünde yapılacak değişikliğin araştırmanın sadece lojistik veya idari yönünü (izleyicinin/izleyicilerin, telefon numarası/numaralarının değişmesi gibi) ilgilendiren durumlar hariç olmak üzere; Etik Kurul'dan önceden olumlu görüş almadan protokolden sapılamayacağını veya protokolde değişiklik yapılamayacağını belirtmek,

**3.3.7** Etik Kurul, aşağıdaki konularda araştırmacıya ve araştırmanın yürütüldüğü kuruma yazılı olarak bilgi vermelidir:

(a) Araştırmayla ilgili kararlar/görüşler.

(b) Araştırmaya ilişkin kararların/görüşlerin nedenleri.

(c) Araştırmayla ilgili kararlara/görüşlere itiraz etme usulleri.

**3.3.8** Etik Kurul üyeleri Bakanlığın hazırlayacağı gizlilik belgesini imzalayarak görevlerine başlar. Gizlilik belgesini imzalamak mecburidir.

Araştırmacı, aşağıdaki hususlara uymalıdır:

**3.3.9** Araştırmacı aşağıdaki durumları Etik Kurul'a derhal bildirmek zorundadır:

- (a) Gönüllülerin güvenliği ile ilgili acil gelişen tehlikelerin ortadan kaldırılması için protokolden sapılması veya protokolda değişiklik yapılması durumu,
- (b) Gönüllülerin maruz kaldığı riski arttıran ve/veya araştırmanın yürütülmesini ciddi anlamda etkileyen değişikliklerin olması durumu,
- (c) Hem ciddi hem de beklenmedik olan bütün advers ilaç reaksiyonlarının görülmesi hali,
- (d) Gönüllülerin sağlığı veya araştırmanın yürütülmesini olumsuz yönde etkileyebilecek olan yeni bilgilerin ortaya çıkması durumu.

### **3.4 Kayıtlar**

Etik Kurul, Etik Kurulla veya araştırmayla ilgili bütün kayıtları (Etik Kurul üyelerinin listesi, özgeçmişleri, toplantı tutanakları ve yazışmalar gibi) araştırma sona erdikten en az 10 yıl sonrasına kadar saklamalı ve Bakanlığın istemesi durumunda verilmek üzere hazır bulundurulmalıdır. Araştırmacı veya destekleyici, Etik Kuruldan yazılı yöntemleri ve üye listesinin bir örneğini talep edebilir.

## **4. ARAŞTIRMACI**

### **4.1 Araştırmacının Nitelikleri**

**4.1.1** Araştırmacı(lar), 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 olmalıdır (Etik Kurula başvuru tarihine göre en fazla iki ay eski olabilir). Özgeçmişlerin her sayfası ilgili araştırmacı tarafından imzalanmış olmalıdır. Araştırmacı(lar) Bakanlığın, Etik Kurulun ve/veya destekleyicinin talep etmesi durumunda bu niteliklerini belgelendirmek suretiyle kanıtlamalıdır.

**4.1.2.** Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 4. maddesinin “ü” bendinde belirtildiği gibi araştırmada “Araştırma konusu ile ilgili uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış ve araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya dış hekimi” sorumlu araştırmacı olarak yer alabilir. Ancak araştırmada gönüllülere herhangi bir tıbbi girişimde bulunulmayacak ve yalnızca gönüllüden alınacak numune (kan, idrar gibi) üzerinde çalışılacak ise araştırmanın niteliğine uygun ve doktorasını veya uzmanlığını almış, hekim veya dış hekimi olmayan araştırmacılar da araştırmanın sorumlu araştırmacısı olabilir. Ancak üzerinde araştırma yapılacak numunelerin elde edilmesi işlemi ilgili mevzuatta belirtilen kişilerce yapılmalıdır.

**4.1.3** Araştırmacı(lar), protokol, güncel Araştırma Broşürü ve destekleyici tarafından sağlanan diğer bilgi kaynaklarında tanımlanan araştırma ürünü/ürünleri hakkında yeterli ve detaylı bilgiye sahip olmalıdır.

**4.1.4** Araştırmacı(lar), İyi Klinik Uygulamaları, Helsinki Bildirgesi'nin güncel şekli ve ilgili mevzuat hakkında bilgi sahibi olmalı ve bunlara uymalıdır.

**4.1.5** Araştırmacı(lar), araştırmayla ilgili her konuda (araştırma yapılan yerler, araştırmayla ilgili belgeler gibi) Etik Kurul'un ve/veya destekleyicinin izleme ve yoklama yapmasına, Bakanlık ve/veya diğer ilgili sağlık otoritelerinin denetimine izin vermelidir. Destekleyici tarafından yapılan yoklamalarda ve ilgili sağlık otoritelerince yapılacak denetimlerde Bakanlık konuyla ilgili olarak bilgilendirilmelidir.

**4.1.6** Araştırmacı, Etik Kurulu bilgilendirmek şartıyla, araştırmayla ilgili bazı görevleri araştırmacı ekibine dahil olmayan, ancak verilecek görevin gerektirdiği uygun niteliklere sahip kişilere yaptırabilir, ancak bu görevle ilgili kayıtları tutmalıdır.

**4.1.7** Araştırmacı, gerekli durumlarda araştırmanın yürütülmesine yardım etmek üzere araştırma hemşiresi veya nitelikli bir kişiyi, Etik Kurul'a ve Bakanlığa bilgi vermek üzere görevlendirebilir.

## **4.2 Kaynakların Uygunluğu ve Yeterliliği**

**4.2.1** Araştırmacı yeterli sayıda ve uygun nitelikteki gönüllüleri, gönüllü alım süresi içerisinde araştırmaya dahil etme potansiyeline sahip olduğunu (örneğin: geriye dönük verilerine dayanarak) kanıtlamalıdır.

**4.2.2** Araştırmacı araştırmayı belirlenen araştırma süresi içerisinde ve uygun bir şekilde yürütmek ve tamamlamak için yeterli zamana sahip olmalıdır. Araştırmanın niteliğine göre araştırmacı aynı anda belirli sayıda araştırma yürütebilir ve bu konuda geçerli bir gerekçe sunulmalıdır. Ancak Bakanlık veya Etik Kurul bu konuda kısıtlama getirebilir.

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

**4.2.4** Araştırmacı araştırma protokolü, araştırma ürünü/ürünleri ve araştırmayla ilgili görev ve işlevleri hakkında araştırma ekibindeki herkesin bilgilendirilmesini sağlamalıdır.

## **4.3 Gönüllülerin Tıbbi Bakımı**

**4.3.1** Araştırmacı veya yardımcı araştırmacı olan nitelikli bir hekim (veya dış hekimi) araştırmayla ilgili tıbbi (veya dental) kararların alınmasından sorumludur.

**4.3.2** Araştırmacı ve araştırmacının 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.

**4.3.3** 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.

**4.3.4** 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.

## **4.4 Etik Kurul ile İletişim**

**4.4.1** Bir araştırmaya başlamadan önce araştırmacı araştırma protokolü, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (yazılı), bilgilendirilmiş gönüllü olur formu değişiklikleri, gönüllü alım yöntemleri (ilanlar gibi) ve gönüllülere sağlanacak diğer yazılı bilgiler için Etik Kurul'dan olumlu görüş ve Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte belirtilen durumlar için de Bakanlıktan izin almış olmalıdır.

**4.4.2** Araştırmacı, Araştırma Broşürü'nün bir kopyasını Etik Kurula vermelidir. Araştırma Broşürü'nün araştırma sırasında güncellenmesi halinde araştırmacı, güncellenmiş Araştırma Broşürü'nün bir kopyasını yine Etik Kurula vermelidir.

**4.4.3** Araştırmacı, Etik Kurulun incelemesine tabi olan belgelerin tümünü Etik Kurula vermelidir.

## **4.5 Protokole Uyum**

**4.5.1** Araştırmacı araştırmayı, Etik Kurul'un olumlu görüş bildirdiği, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte belirtilen durumlarda ise Bakanlığın izin verdiği protokole uygun olacak şekilde gerçekleştirmelidir. Araştırmacı ve destekleyici, aralarındaki anlaşmayı teyit etmek üzere araştırma protokolünü veya bunun yerine geçecek bir sözleşmeyi imzalamalıdır.

**4.5.2** Araştırmacı, acil gelişen tehlikelerin ortadan kaldırılması durumu veya yapılacak değişikliğin araştırmacının sadece lojistik veya idari yönünü (örneğin, izleyicinin/izleyicilerin, telefon numarası/numaralarının değişmesi) ilgilendiren durumları hariç olmak üzere, araştırma protokolünde yapılacak değişiklik/değişiklikler için Bakanlığın izni olmadan ve Etik Kurul tarafından incelenip yazılı olumlu görüş alınmadan protokolden sapmamalı veya protokolden 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.

**4.5.3** Araştırmacı veya araştırmacı tarafından görevlendirilen kişi onaylanan protokolden herhangi bir şekilde sapılması durumunda bunu belgelemeli ve nedenleriyle birlikte Etik Kurula ve Bakanlığa sunmalıdır.

#### **4.6 Araştırma Ürünü/Ürünleri**

**4.6.1** Araştırma merkez(ler)indeki araştırma ürünü/ürünlerinin sorumluluğu araştırmacıya aittir.

**4.6.2** İzin verildiği/gerekli olduğu durumlarda, araştırmacı, araştırma ürünü/ürünlerine ilişkin görevlerinin bir kısmını veya tamamını araştırma merkez(ler)indeki uygun bir eczacı veya araştırmacının gözetimi altında olan bir başka uygun kişiye verebilir.

**4.6.3** 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 (mevcutsa) ve araştırma ürünü/ürünleri ve araştırma gönüllülerine ait kod numaraları yer almalıdır. Araştırmacılar, protokolda belirtilen dozların gönüllülere verildiğini uygun şekilde belgeleyen kayıtları tutmalı ve destekleyici tarafından alınan bütün araştırma ürünlerinin sarf ile uyumunu sağlamalıdır.

**4.6.4** Araştırma ürünü/ürünleri, destekleyici tarafından belirtilen şekilde ilgili mevzuata uygun olarak muhafaza edilmelidir.

**4.6.5** Araştırmacı, araştırma ürünü/ürünlerinin sadece onaylanan protokole uygun şekilde kullanılmasını sağlamalıdır.

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

#### **4.7 Randomizasyon Yöntemleri ve Körlemenin Kaldırılması**

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 (örneğin: Araştırma ürünü/ürünleriyle ilgili olarak kaza sonucu veya ciddi advers etki nedeniyle körlemenin kaldırılması gibi).

#### **4.8 Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Gönüllü Oluru**

**4.8.1** Araştırmacı, gönüllülerden bilgilendirilmiş gönüllü olur alırken ve bunu belgelerken, ilgili mevzuat, İyi Klinik Uygulamaları ve kaynağını Helsinki Bildirgesinden alan etik ilkelere uymalıdır. Araştırmacı, araştırma gönüllülerine verilecek olan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer yazılı bilgiler için başlamadan önce Etik Kuruldan yazılı olumlu görüş ve Bakanlıktan izin almış olmalıdır.

**4.8.2** 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 Kurul'dan yazılı olumlu görüş 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.

**4.8.3** Gönüllüyü araştırmaya katılması veya devam etmesi yönünde araştırmacı veya araştırma ekibinden herhangi bir personel zorlamamalı veya uygunsuzca etkilememelidir.

**4.8.4** 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 ihmal/ihmalllerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülük/yükümlülüklerinden kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

**4.8.5** Araştırmacı veya araştırmacı tarafından görevlendirilen ve araştırma ekibinden olan bir kişi, gönüllüyü veya yasal temsilcisini ilgili mevzuat doğrultusunda, araştırmanın ilgili bütün yönleri hakkında bilgilendirmelidir.

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

**4.8.7** Bilgilendirilmiş gönüllü oluru alabilmek için, araştırmacı veya araştırmacı tarafından görevlendirilen araştırma ekibinden bir kişi, araştırmanın ayrıntıları hakkında soru sormak ve araştırmaya katılıp katılmama kararını verebilmesi için gönüllüye veya yasal temsilcisine geniş bir zaman tanınmalıdır. Araştırmaya ilişkin bütün sorular görevli tarafından gönüllüyü veya yasal temsilcisini tatmin edecek düzeyde cevaplandırılmalıdır.

**4.8.8** Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, gönüllünün araştırmaya katılmasından önce; gereğinde gönüllünün yasal temsilcisi ve bilgilendirilmiş gönüllü oluru görüşmesini yapan araştırma ekibinden bir kişi tarafından, ad ve soyadı kişilerin kendi el yazısı ile yazılmak şartıyla, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.

**4.8.9** Eğer gönüllünün veya yasal temsilcisinin okuması yoksa veya gönüllü görme özürlyüseye, 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.

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

- (a) Katılacak çalışmanın bir araştırma olduğu;
- (b) Araştırmanın amacı;
- (c) Araştırmada uygulanacak tedavi(ler), farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rasgele (randomize) atanma olasılığının bulunduğu;
- (ç) Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü,
- (d) Gönüllünün sorumlulukları;
- (e) Araştırmanın deneysel kısımları;
- (f) Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya loğusalarda yapılacak ise embriyo, fetus veya süt çocuklarının) maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar;
- (g) Araştırmadan makul ölçüde beklenen yarar/yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirildiği;
- (ğ) Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntem(ler) veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri;
- (h) Araştırmayla ilişkili bir yaralanma olması halinde gönüllüye verilecek tazminat ve/veya sağlanacak tedavi(ler);
- (i) Mevcutsa, gönüllünün araştırmaya katılımından dolayı verilmesi öngörülen ödeme planı;

(i) Mevcutsa, gönüllünün araştırmaya katılımından dolayı maruz kalacağı öngörölen masraflar;

(j) 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;

(k) İzleyici(ler), yoklama yapan kişi(ler), 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;

(l) İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde bile gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı;

(m) Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği;

(n) Gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişi(ler) ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları;

(o) Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar ve/veya nedenler;

(ö) Gönüllünün araştırmaya katılmasının beklenen süresi;

(p) Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı.

**4.8.11** 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 örneği araştırmacıda, diğer kopyası yukarıda belirtildiği üzere gönüllüde, diğer de Etik Kurul'a verilen araştırma dosyasına ilave edilmelidir.

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

**4.8.13** Madde 4.8.14'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.

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

(a) Araştırmanın amaçlarının şahsen bilgilendirilmiş gönüllü olur verebilen gönüllülerdeki bir araştırma aracılığıyla yerine getirilememesi;

(b) Gönüllülerin maruz kalacağı öngörölen risklerin düşük olması;

(c) Gönüllü sağlığı üzerinde oluşabilecek olumsuz etki/etkilerin en aza indirilebilmesi ve düşük olması;

(d) Araştırmanın kanunen yasaklanmamış olması;

(e) Bu gibi gönüllülerin katılımı konusunda Etik Kurul'dan açıkça olumlu görüş 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.

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

#### **4.9 Kayıtlar ve Raporlar**

**4.9.1** Araştırmacı, Olgu Rapor Formu ve gerekli diğer raporlar aracılığıyla bildirecek tüm verilerin destekleyiciye doğru, eksiksiz ve zamanında bildirilmesini sağlamalıdır.

**4.9.2** Olgu Rapor Formu'nda bildirilen ve kaynak belgelere dayanan veriler kaynak belgelerle tutarlı olmalıdır. Herhangi bir tutarsızlık olması halinde nedenleri açıklanmalıdır.

**4.9.3** Olgu Rapor Formu'nda yapılacak herhangi bir düzeltme veya değişiklik için tarih ve paraf atılmış olmalı ve gerektiğinde 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.

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

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

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

**4.9.7** Araştırmacı izleyici(ler)in, yoklama yapan kişi(ler)in, Etik Kurulun veya Bakanlığın talebi üzerine araştırmayla ilgili bütün kayıtlar için bunlara doğrudan erişim sağlamalıdır.

#### **4.10 İlerleme Raporları**

**4.10.1** Araştırmacı, ilgili mevzuatın gerektirdiği durumlarda araştırmanın yapıldığı kuruma ve Bakanlığa araştırmanın durumuyla ilgili yazılı özetler sunmalıdır. Araştırmacı, Etik Kurul'a yılda bir kez veya Etik Kurul'un talebi üzerine daha sık olarak araştırmanın durumuyla ilgili yazılı özetler sunmalıdır.

**4.10.2** Araştırmacı, araştırmanın yürütülmesini ciddi anlamda etkileyecek ve/veya gönüllülerin maruz kaldığı riskleri arttıracak değişikliklere ilişkin yazılı raporları destekleyiciye, Etik Kurula ve ilgili mevzuatın gerektirdiği durumlarda Bakanlığa derhal sunmalıdır.

#### **4.11 Güvenlilik Raporlaması**

**4.11.1** Protokol veya diğer belgelere (örneğin: Araştırma Broşürü) 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 ilaç reaksiyonlarının Bakanlığa ve Etik Kurul'a bildirilmesine ilişkin ilgili mevzuat hükümlerine de uymalıdır.

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

**4.11.3** Araştırmacı, ölüm vakalarıyla ilgili olarak Bakanlık ve/veya Etik Kurul tarafından talep edilen herhangi bir ek bilgiyi sağlamalıdır (örneğin: otopsi raporu ve ölümle sonuçlanan hastalığa ilişkin tıbbi kayıtlar).

#### **4.12 Araştırmanın Erken Sonlandırılması veya Askıya Alınması**

Herhangi bir nedenden dolayı araştırmanın erken sonlandırılması veya askıya alınması halinde araştırmacı, araştırmaya dahil edilen gönüllülere derhal bilgi vermeli, uygun tedavi ve takibin gerçekleştirilmesini sağlamalı ve ilgili mevzuatın gerektirdiği durumlarda Bakanlığa bilgi vermelidir.

**4.12.1** Araştırmacı, destekleyicinin önceden onayını almadan araştırmayı sonlandırması veya askıya alması halinde; ilgili mevzuatın gerektirdiği durumlarda, araştırmanın yürütüldüğü kurumu, destekleyiciyi ve Etik Kurul'u derhal bilgilendirmeli; bu konuda Bakanlığa, destekleyiciye ve Etik Kurula ayrıntılı bir yazılı açıklama sunulmalıdır.

**4.12.2** Destekleyicinin araştırmayı sonlandırması veya askıya alması halinde araştırmacı, ilgili mevzuatın gerektirdiği durumlarda, araştırmanın yürütüldüğü kurumu ve Etik Kurul'u derhal bilgilendirmeli; Bakanlığa ve Etik Kurula ayrıntılı bir yazılı açıklama sunulmalıdır.

**4.12.3** Etik Kurul'un araştırmayı veya araştırma için verdiği olumlu görüşü sonlandırması veya askıya alması halinde araştırmacı, ilgili mevzuatın gerektirdiği durumlarda, araştırmanın yürütüldüğü kurumu ve destekleyiciye derhal bilgilendirmeli; bu konuda Bakanlığa ve destekleyiciye ayrıntılı bir yazılı açıklama sunulmalıdır.

**4.12.4** Bakanlığın araştırmayı sonlandırması, askıya alması veya araştırma için verdiği izni iptal etmesi halinde araştırmacı, ilgili mevzuatın gerektirdiği durumlarda Etik Kurulu ve araştırmanın yürütüldüğü kurumu bilgilendirmelidir.

#### **4.13 Araştırmacı Tarafından Sunulan Çalışma Sonuç Raporu/Raporları**

Araştırma tamamlandıktan sonra araştırmacı, ilgili mevzuatın gerektirdiği durumlarda, araştırmanın yürütüldüğü kuruma ve Bakanlığa bilgi vermelidir. Araştırmacı, destekleyiciye gerekli bütün raporları, Etik Kurul'a araştırmanın sonuçlarına ilişkin bir özeti ve Bakanlığa ise araştırmacıdan talep edilen bütün raporları sunmalıdır.

### **5. DESTEKLEYİCİ**

#### **5.1 Kalite Güvencesi ve Kalite Kontrolü**

**5.1.1** Destekleyici, araştırma protokolüne, İyi Klinik Uygulamalarına 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.

**5.1.2** Destekleyici, destekleyici tarafından gerçekleştirilecek izleme ve yoklamalar ile Bakanlık ve ilgili sağlık otoriteleri tarafından gerçekleştirilecek denetimler için araştırmayla ilişkili bütün merkezlere, kaynak verilere/belgelere ve raporlara doğrudan erişim sağlamak için ilgili bütün tarafların mutabakatını sağlamaktan sorumludur.

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

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

## **5.2 Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu**

**5.2.1** Destekleyici, araştırma ile ilgili görev ve işlevlerinin tamamını veya bir kısmını Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu'na devredebilir. 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.

**5.2.2** Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu'na devredilen ve devralınan araştırma ile ilişkili herhangi bir görev veya işlev yazılı olarak belirtilmelidir.

**5.2.3** Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu'na özellikle devredilmeyen ve/veya devralınmayan araştırma ile ilgili herhangi bir görev veya işlev sorumluluğu destekleyiciye aittir.

**5.2.4** Kılavuzda destekleyiciye yapılan bütün atıflar, Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu'nun devraldığı görev ve işlevler lsnde, Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu'nu da kapsamaktadır.

## **5.3 Tıbbi Danışmanlık**

Destekleyici, araştırma ile ilişkili soru veya sorunlara hemen cevap vermeye hazır ve uygun niteliklere sahip tıbbi personel ile çalışmalıdır. Gerekli olduğu takdirde, bu amaç doğrultusunda dışarıdan danışman(lar) alınabilir.

## **5.4 Araştırma Tasarımı**

**5.4.1** Destekleyici, protokol ile Olgu Rapor Formları'nın tasarımından analizlerin planlanması ve klinik araştırma ara raporları ile çalışma sonu klinik araştırma raporlarının analizi ve hazırlanması dahil araştırma sürecinin bütün aşamaları için uygun nitelikte personelle çalışmalıdır (rneğin biyoistatistiki, farmakolog ve hekim gibi).

## **5.5 Araştırmanın Yönetimi, Verilerin İşlenmesi, Kayıtların Tutulması ve Bağımsız Veri İzleme Komitesi (BVİK)**

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

**5.5.2** Destekleyici, güvenlilik verileri ve kritik etkililik sonlanım noktaları dahil olmak üzere, klinik araştırmada kaydedilen ilerlemeyi belirli aralıklarla değerlendirmek ve destekleyiciye araştırmanın devam etmesi, değerştirilmesi veya sonlandırılması yönünde öneride bulunmak için bir bağımsız veri izleme komitesi oluşturabilir. BVİK için çalışma yöntemleri oluşturulmuş olmalı ve BVİK gerçekleştirdiği bütün toplantıların tutanaklarını saklamalıdır.

**5.5.3** Araştırma verileri elektronik olarak işlendiği ve/veya araştırma verileri için uzaktan elektronik veri sistemleri kullanıldığı zaman destekleyici:

(a) Elektronik veri işleme sistem(ler)inin destekleyicinin uyması gereken eksiksiz, doğru, güvenilir ve tutarlı performans (validasyon) şartlarına uygun olmasını sağlamalı ve belgelendirmeli;

(b) Bu sistemlerin kullanılmasına ilişkin standart çalışma yöntemlerini oluşturmalı;

(c) Sistemlere ait veri değerikliklerinin belgelenmesi ve önceden girilen verilerin silinmesini engelleyecek şekilde (yoklama izlemi, veri izlemi, düzeltme izleminin saklanması gibi) veri değerikliğine izin veren bir tasarıma sahip olmasını sağlamalı;

(d) Verilere yetkisiz erişimi engelleyen bir güvenlik sistemi bulundurmalı;

(e) Verilerde değeriklik yapma yetkisine sahip kişilerin listesini tutmalı;

(f) Verilerin yeterli şekilde yedeklenmesini sağlamalı ve bunu sürdürmeli;

(g) Varsa, körlemeyi korumalıdır (rneğin veri girişi ve veri işleme sırasında krlemenin devam etmesi gibi).

**5.5.4** Veri işleme sırasında verilerin değerştirilmesi halinde, orijinal veriler ve gözlemler işlenen verilerle her zaman kıyaslanabilmelidir.

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

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

**5.5.7** Destekleyici, ürünün onaylandığı ve/veya destekleyicinin onay başvurusu yapmayı düşündüğü ülke(ler)deki ilgili mevzuata uygun olarak araştırmanın destekleyiciyi ilgilendiren gerekli bütün belgelerini saklamalıdır.

**5.5.8** Destekleyicinin araştırma ürününün klinik araştırmasını durdurması halinde (herhangi bir endikasyon veya bütün endikasyonlar, uygulama yolları veya doz şekilleri için) destekleyici, araştırmayla ilgili ve destekleyiciye ait bütün belgeleri araştırmanın resmi olarak sonlandırılmasından itibaren en az iki yıl boyunca veya ilgili mevzuata uygun olarak saklamalıdır.

**5.5.9** Destekleyici araştırma ürününün klinik araştırmasını durdurduğu takdirde, bütün araştırmacılara, Etik Kurul'a ve Bakanlığa bilgi vermelidir.

**5.5.10** Verilerin herhangi bir şekilde devri, ilgili mevzuata göre Bakanlığa ve Etik Kurul'a bildirilmelidir.

**5.5.11** Araştırmanın destekleyicisine ait gerekli tüm belgeler ilgili mevzuatda belirtilen süreyle saklanmalıdır. Ancak destekleyiciyle yapılan bir anlaşmanın gerektirmesi halinde söz konusu belgeler daha uzun süreyle saklanabilir.

**5.5.12** Destekleyici, araştırmacı(lar)a belgelerin saklanması gereğini yazılı olarak bildirmelidir. Ayrıca araştırmayla ilgili belgelerin artık saklanması gerekmediğini de araştırmacı(lar)a yazılı olarak bildirmelidir.

## **5.6 Araştırmacı Seçimi**

**5.6.1** Destekleyici, araştırmacı(lar)ın ve araştırmanın yapılacağı merkez(ler)in seçimini yapmaktan sorumludur. Bütün araştırmacılar, araştırmanın doğru şekilde gerçekleştirilebilmesi için eğitim ve deneyim açısından yeterli niteliklere sahip olmalı, ayrıca araştırma için yeterli miktarda kaynak bulunmalıdır. Çok merkezli araştırmalar için koordinasyondan sorumlu araştırmacı(lar) kullanılması halinde organizasyon ve/veya araştırmacı seçimi destekleyicinin sorumluluğundadır.

**5.6.2** Destekleyici, araştırmacı(lar)a araştırmayla ilgili anlaşmayı imzalamalarından önce araştırma protokolünü ve güncel Araştırma Broşürünü sağlamalı, araştırmacıların bunları incelemesi için yeterli zamanı tanımalıdır.

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

- (a) Araştırmayı İyi Klinik Uygulamalarına, ilgili mevzuata; destekleyicinin kabul ettiği, Etik Kurul'un olumlu görüş verdiği ve Bakanlığın onayladığı protokole uygun şekilde gerçekleştirmek;
- (b) Veri kaydetme/raporlama ile ilgili usullere uymak;
- (c) İzleme, denetim ve yoklamaya izin vermek;
- (d) Araştırmacı dosyalarında yer alması gereken belgeleri, destekleyicinin belgelere artık ihtiyaç duyulmadığını bildirdiği zamana kadar elinde bulundurmamak.

## **5.7 Görev ve İşlevlerin Dağılımı**

Bir araştırmayı başlatmadan önce destekleyici, araştırmayla ilgili bütün görev ve işlevleri tanımlamalı, uygulamaya sokmalı ve dağıtmalıdır.

## **5.8 Gönüllüler ve Araştırmacıların Zararını Karşılama**

**5.8.1** İlgili mevzuatın gerektirmesi durumunda destekleyici, yanlış uygulama veya ihmalden kaynaklanacak olaylar hariç, araştırmadan doğacak taleplere/ihtiyaçlara göre araştırmacı için sigorta yapmalı veya meydana gelecek zararı tazmin etmelidir (yasal ve mali sigorta kapsamlı).

**5.8.2** İlgili mevzuata uygun olarak, araştırmayla ilgili yaralanmalar için sağlanacak tedavilerin maliyeti destekleyicinin politika ve prosedürlerinde belirtilmiş olmalıdır.

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

### **5.9 Finansman**

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

### **5.10 Bakanlığa Bildirim/Başvuru**

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

### **5.11. Çok Merkezli Araştırmalarda Araştırmanın Yürütüldüğü Diğer Merkezlere Bildirim ve Etik Kurula Başvuru**

Çok merkezli araştırmalarda araştırmanın koordinatörünün bulunduğu ildeki Etik Kurullardan birine, o ilde Etik Kurul yok ise en yakın ildeki Etik Kurula ilgili mevzuat gereğince başvurulmalıdır. Çok merkezli araştırmalarda araştırmanın yürütüldüğü merkezlere araştırmanın bu merkezlerde yapılacağına dair bir bildirim yapılmalıdır.

### **5.12 Etik Kurul Tarafından Yapılan İncelemenin Doğrulanması**

**5.12.1** Destekleyici, araştırmacıdan aşağıdakileri temin etmelidir:

- (a) Etik Kurul ile ilgili isim ve adres bilgileri;
- (b) Etik Kurulun İyi Klinik Uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun olarak kurulduğunu ve faaliyet gösterdiğini belirten bir yazı (Bakanlıktan istenecek);
- (c) Etik Kurulun olumlu görüşü, destekleyici tarafından talep edilmesi durumunda mevcut protokolün bir kopyası, yazılı bilgilendirilmiş olur formu (formları), gönüllülere sunulacak diğer bilgiler, gönüllü alım yöntemleri, gönüllülere yapılacak ödeme ve tazminlere ilişkin dokümanlar ile Etik Kurulun talep etmiş olduğu diğer belgeler.

**5.12.2** Etik Kurul, olumlu görüşünü (örneğin protokol, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve gönüllülere sunulacak diğer yazılı bilgiler ve/veya diğer yöntemler üzerindeki değişiklikler gibi) çalışmanın herhangi bir yönüyle ilgili bir değişikliğe/değişikliklere bağlamışsa destekleyici, araştırmacıdan değişikliğin/değişikliklerin bir kopyasını ve Etik Kuruldan olumlu görüşün alınma tarihini talep etmelidir.

**5.12.3** Destekleyici, araştırmacıdan Etik Kurul tarafından olumlu görüş içeren kararın/kararların herhangi bir nedenle yeniden değerlendirilmesine veya olumlu görüşün geriye çekilmesi veya askıya alınmasına ilişkin belgeleri ve tarihleri talep etmelidir.

### **5.13 Araştırma Ürünü/Ürünlerine İlişkin Bilgiler**

**5.13.1** Araştırmaları planlarken destekleyici, araştırma ürünü için klinik öncesi araştırmalardan ve/veya klinik araştırmalardan elde edilecek verilerle; kullanım yolu, dozaj, kullanım süresi ve incelenecek çalışma popölasyonunun saptanmasını destekleyecek yeterli güvenilirlik ve etkililik verilerinin elde edildiğinden emin olmalıdır.

**5.13.2** Destekleyici, anlamlı yeni bilgiler temin edildikçe Araştırma Broşürü'nü güncellemelidir.

### **5.14 Araştırma Ürününün/Ürünlerinin Üretilmesi, Ambalajlanması, Etiketlendirilmesi ve Kodlanması**

**5.14.1** Destekleyici (geçerliyse aktif karşılaştırıcı(lar) ve plasebo dahil olmak üzere) araştırma ürününün/ürünlerinin 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.

**5.14.2** Destekleyici, araştırma ürünü/ürünleri için kabul edilebilir saklama sıcaklıklarını, saklama koşullarını (örneğin ışıktan koruma), saklama sürelerini, ürünün hazırlanması için gereken sıvıları ve yöntemleri ve mevcutsa, ürün infüzyonu için gereken cihazları sağlamalıdır. Destekleyici konuyla ilgili tarafları (örneğin izleyicileri, araştırmacıları, eczacıları, depo sorumlularını) bilgilendirmelidir.

**5.14.3** Araştırma ürünü/ürünleri, nakliye ve saklanma esnasında kontaminasyonu ve kabul edilemez derecede bozulmayı engelleyecek şekilde ambalajlanmalıdır.

**5.14.4** Körleştirilmiş çalışmalarda araştırma ürününe/ürünlerine ilişkin kodlama sistemi, acil tıbbi bir durum meydana gelmesi halinde; ürünlerin hızlı bir şekilde tanınmasını sağlayacak, ancak körlemenin kırılmasını engelleyecek bir mekanizma içermelidir.

**5.14.5** Klinik araştırma esnasında araştırma veya karşılaştırma ürününde/ürünlerinde anlamlı formülasyon değişikliklerinin yapılması halinde; bu değişikliklerin ürünün farmakokinetik profilini anlamlı şekilde değiştirip değiştirmediğini değerlendirmek amacıyla gerekli olan ek çalışmaların sonuçları (örneğin stabilite, çözünürlük oranı, biyoyararlanım) yeni formülasyon klinik araştırmalarda kullanılmadan önce temin edilmelidir.

### **5.15 Araştırma Ürününün/Ürünlerinin Temini ve İşlenmesi**

**5.15.1** Destekleyici, araştırmacıya/araştırmacılara ve araştırma merkez(ler)ine araştırma ürünü/ürünlerini temin etmekle yükümlüdür.

**5.15.2** Destekleyici, Etik Kurul onayı ve Bakanlık iznini almadan araştırma ürünü/ürünlerini araştırmacıya/araştırma merkezine kesinlikle tedarik etmemelidir.

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

**5.15.4** Destekleyici aşağıdaki işlemlerin gerçekleşmesini sağlamalıdır:

- (a) Araştırma ürünü/ürünlerinin araştırmacıya/araştırmacılara zamanında sunulması.
- (b) Araştırma ürünü/ürünlerinin sevkiyatını, tüm teslim işlemlerini ve ürün imha edilmişse bunu belgeleyen kayıtların tutulması veya tutturulması.
- (c) Araştırma ürünü/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).
- (d) Kullanılmamış araştırma ürünü/ürünlerinin elden çıkarılması ve bunun belgelendirilmesine ilişkin bir sistemin yürütülmesi.

**5.15.5** Destekleyici aşağıdaki işlemleri de gerçekleştirmelidir:

- (a) Araştırma ürünü/ürünlerinin kullanım süresi boyunca stabil olduğundan emin olunmasını sağlayacak önlemleri almak.
- (b) Gerekli olduğunda özelliklerini/spesifikasyonlarını yeniden teyit etmek üzere çalışmalarda kullanılan araştırma ürünü/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) saklanmalıdır.

### **5.16 Kayıtlara Erişim**

**5.16.1** Destekleyici, araştırmacının/araştırmacıların çalışmayla ilgili izleme, yoklama, Etik Kurul incelemesi, Bakanlık veya ilgili sağlık otoritelerinin denetimi ile ilgili kaynak

verilerine/belgelerine doğrudan erişim sağlandığının prokotonde veya diğeri yazılı anlaşmada belirtildiğinden emin olmalıdır.

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

### **5.17 Güvenlilik Bilgileri**

**5.17.1** Destekleyici, araştırma ürününün/ürünlerinin güvenlilik bakımından sürekli olarak değerlendirilmesinden sorumludur.

**5.17.2** Destekleyici, çalışmanın yürütülmesini ve/veya gönüllülerin güvenliğini olumsuz şekilde etkileyecek, ayrıca Etik Kurul'un araştırmanın yürütülmesine ilişkin olumlu görüşünü değiştirebilecek bulgular ortaya çıktığında; tüm ilgili araştırmacıları/araştırma merkezlerini ve Bakanlığı derhal bilgilendirmelidir.

### **5.18 Advers İlaç Reaksiyonuna İlişkin Raporlama**

**5.18.1** Destekleyici hem ciddi hem de beklenmedik bütün advers ilaç reaksiyonlarının ilgili araştırmacılara, gerektiğinde Etik Kurul'a ve Bakanlığa raporlanmasını hızlandırmalıdır.

**5.18.2** Bu tür hızlandırılmış raporlar ilgili mevzuata uygun olmalıdır.

**5.18.3** Destekleyici, ilgili mevzuatın gerektirdiği gibi bütün güvenlilik güncellemelerini ve periyodik raporları Bakanlığa sunmalıdır.

### **5.19 İzleme**

**5.19.1 Amaç:** Aşağıdakilerin gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla araştırma izlenir (kontrol edilir):

- (a) Gönüllülerin haklarının ve sağlığının korunması.
- (b) Bildirilen çalışma verilerinin doğru, eksiksiz ve kaynak belgeler ile doğrulanabilir olması.
- (c) Araştırmanın mevcut onaylanmış protokole veya değişikliğe/değişikliklere, İyi Klinik Uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi.

### **5.19.2 İzleyicilerin Seçimi ve Nitelikleri**

- (a) İzleyiciler destekleyici tarafından tayin edilmelidir.
- (b) İzleyiciler yeterli bir eğitime tabi tutulmalı ve araştırmayı doğru bir şekilde izleyebilmek için gereken bilimsel ve/veya klinik bilgiye sahip olmalıdır. İzleyicinin özellikleri belgelendirilmelidir.
- (c) İzleyiciler, araştırma ürünü/ürünleri, araştırma protokolü, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, gönüllülere sunulacak diğeri yazılı bilgiler, destekleyicinin Standart çalışma Yöntemleri, İyi Klinik Uygulamaları ve yürürlükteki ilgili mevzuat konusunda kapsamlı bilgiye sahip olmalıdır.

### **5.19.3 İzlemenin Kapsamı**

Destekleyici, araştırmanın uygun bir şekilde izlendiğinden emin olmalı, izlemenin kapsam ve doğasının uygun olmasını sağlamalıdır. Destekleyici, izlemenin kapsamının ve doğasının saptanması, araştırmanın hedefi, 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. Ancak istisnai durumlarda destekleyici, araştırmacıların eğitimini ve araştırmacı toplantılarını, kapsamlı yazılı kılavuz gibi yöntemlere uygun olarak merkezden izlemenin araştırmanın İyi Klinik Uygulamalarına uygun olarak yürütülmesini sağladığını tespit edebilir. İstatistiksel açıdan kontrol edilmiş örnekleme yöntemi, araştırılacak verilerin seçilmesinde kabul edilebilir bir yöntem olabilir.

### **5.19.4 İzleyicinin Sorumlulukları**

İzleyici/izleyiciler, destekleyicinin ihtiyaçlarına göre araştırma ve araştırma yeri açısından ilgili ve gerekli olduğunda aşağıdaki faaliyetleri gerçekleştirerek araştırmanın uygun bir şekilde yürütülmesini ve belgelendirilmesini sağlayabilirler:

- (a)** Destekleyici ve araştırmacı arasında ana iletişim hattı olma görevinin üstlenilmesi.
- (b)** 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.
- (c)** Araştırma ürününün/ürünlerinin aşağıdaki koşulları yerine getirdiğinin doğrulanması:
- (i)** Saklama sürelerinin ve koşullarının kabul edilebilir olması, ürünlerin araştırma süresince yeterli düzeyde bulunması.
- (ii)** Araştırma ürününün/ürünlerinin yalnızca ürünü almaya uygun gönüllülere, protokolde belirtilen dozda/dozlarda ve srelerde verildiğinden emin olunması.
- (iii)** Araştırma ürününün/ürünlerinin uygun şekilde kullanılması, işlenmesi, depolanması ve geri verilmesine ilişkin olarak gönüllülere gereken talimatların verilmiş olmasından emin olunması.
- (iv)** Araştırma ürününün/ürünlerinin araştırma yerlerinden alınması, kullanılması ve geri verilmesinin uygun şekilde kontrol edilmesi ve belgelendirilmesi.
- (v)** Araştırma yerlerindeki kullanılmayan araştırma ürünü/ürünleriyle ilgili düzenlemelerin ilgili mevzuata uygun olması.
- ()** Araştırmacının onaylanan protokole ve mevcutsa bütün onaylanmış değişikliklere uyduğundan emin olunması.
- (d)** Araştırmaya katılmadan önce bütün gönüllülerden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olurunun alındığından emin olunması.
- (e)** 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.
- (f)** Araştırmacının ve araştırma ekibinin araştırma konusunda gerektiği gibi bilgilendirilmiş olmalarının sağlanması.
- (g)** Araştırmacı ve araştırma ekibinin araştırma protokolünde belirtilen ve destekleyici ve araştırmacı arasındaki yazılı anlaşmalarla belgelenen tüm yükümlülüklerini yrttklerinden ve bu görevleri yetkisiz kişilere devretmediklerinden emin olunması.
- (ė)** Araştırmacının yalnızca uygun gönüllüleri araştırmaya dahil ettiğinden emin olunması.
- (h)** Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme tarihlerinin bildirilmesi.
- (i)** Kaynak verilerinin/belgelerinin ve diğer araştırma kayıtlarının doğru, eksiksiz, güncellenmiş olduğundan ve tutulduğundan emin olunması.
- (i)** Araştırmacının gereken bütün raporları, bildirimleri, uygulamaları ve bilgileri sunduğundan ve bu belgelerin doğru, eksiksiz, zamanında hazırlanmış, okunaklı, tarihlendirilmiş ve araştırmayı tanımladığından emin olunması.
- (j)** Olgu Rapor Formu (ORF) girişlerinin, kaynak verilerinin/belgelerinin ve araştırmayla ilgili diğer kayıtların birbirleriyle karşılaştırılmak suretiyle doğruluğunun ve eksik olmadığının kontrol edilmesi. İzleyici spesifik olarak şunların gerekleşiğinden emin olmalıdır:
- (i)** Protokolün gerektirdiği verilerin ORF’ler üzerinde doğru olarak rapor edildiğinden ve kaynak verilerle/belgelerle tutarlı olduğundan emin olunması.
- (ii)** Doz ve/veya tedavi üzerindeki herhangi bir değişikliğin gönüllülerin her biri için gerektiği gibi belgelendirildiğinden emin olunması.
- (iii)** Advers olayların, birlikte kullanılan ilaçların ve aynı dönemde ortaya çıkan hastalıkların araştırma protokolüne ve ORF’lere uygun olarak rapor edildiğinden emin olunması.
- (iv)** Gönüllülerin gerekleştirmedeği ziyaretlerin, yapılmayan testlerin ve muayenelerin ORF’ler üzerinde net bir şekilde rapor edildiğinden emin olunması.

(v) Araştırmaya alınmış olan gönüllülerin araştırmadan çekilmesi veya araştırmayı bırakması halinde durumun ORF'ler üzerinde rapor edildiğinden ve gerekli açıklamanın yapıldığından emin olunması.

(k) Araştırmacının ORF doldurulmasındaki herhangi bir hata, eksiklik veya okunamama durumu konusunda bilgilendirilmesi: 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 emin olmalıdır. Söz konusu yetkilendirmenin belgelendirilmiş olması.

(l) 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 emin olunması.

(m) Araştırmacının temel belgeleri muhafaza ettiğinden emin olunması.

(n) Araştırma protokolü, Standart Çalışma Yöntemleri, İKU ve ilgili mevzuat hükümlerinden sapmalar olduğunda bunların araştırmacıya bildirmesi ve tespit edilen sapmaların yeniden meydana gelmesini engellemeye yönelik adımların atılması.

#### **5.19.5 İzleme Yöntemleri.**

İzleyici(ler) destekleyicinin yazılı SÇY'lerine ve spesifik bir araştırmayı izlemek üzere araştırmacı tarafından belirtilen yöntemlere uymalıdır.

#### **5.19.6 İzleme Raporu.**

(a) İzleyici, araştırma yerine yapılan ziyaretin veya araştırmayla ilgili bildirimden ardından destekleyiciye yazılı bir rapor sunmalıdır.

(b) Raporla tarih, araştırma yeri; izleyicinin, araştırmacının ve temas edilen diğer kişilerin ismi belirtilmelidir.

(c) Raporlara izleyicinin gözlemlerinin özeti, izleyicinin anlamlı bulduğu bulgular/olgular, sapmalar, eksiklikler, sonuçlar, atılmış veya atılması gereken adımlar ve/veya uyumu garantilemek için izleyicinin beyanları dahil edilmelidir.

(d) İzleyici raporunun destekleyici tarafından incelenmesi ve takip edilmesi destekleyicinin görevlendirdiği bir kişi tarafından belgelendirilmelidir.

#### **5.20 Yoklama**

Destekleyiciler kalite güvence uygulamasının bir parçası olarak yoklama yaparlarsa aşağıdakileri dikkate almalıdır.

##### **5.20.1 Amaç**

Destekleyicinin rutin izleme veya kalite kontrol işlevlerinden bağımsız ve ayrı olan yoklamayı yürütmekteki amacı: Araştırmanın protokole, SÇY'ne, İKU'na ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülüp yürütülmediğinin değerlendirilmesidir.

##### **5.20.2 Yoklama Yapan Kişilerin Seçimi ve Nitelikleri**

(a) Destekleyici klinik araştırma/veri toplama sisteminden/sistemlerinden bağımsız kişileri yoklamayı yürütmek üzere seçmelidir.

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

##### **5.20.3 Yoklama Yöntemleri**

(a) Destekleyici klinik araştırmaların/sistemlerin yoklamasını; neyin, nasıl, ne sıklıkta yoklanacağına ilişkin ve yoklama raporlarının şekil ve içeriğine ilişkin yazılı yöntemlere göre yürütmelidir.

(b) Bakanlığa veya ilgili sağlık otoritelerine sunulan bilgilerde araştırmanın önemi, araştırmadaki gönüllü sayısı, araştırmanın türü ve ne derecede karmaşık olduğu, gönüllüler üzerindeki risk düzeyi ve belirlenen sonuçları olmalıdır.

(c) Yoklama yapan kişi(ler)in gözlemleri ve bulguları belgelendirilmelidir.

(d) Yoklama işleminin bağımsızlığını ve değerini korumak için Bakanlık veya ilgili sağlık otoriteleri yoklama raporlarını rutin olarak talep etmemelidir. Bakanlık veya ilgili sağlık otoriteleri ciddi İKU uyumsuzluğunun mevcut olması durumunda veya adli durum ya da soruşturma sırasında; vaka bazında, denetim sırasında bir yoklama raporuna erişmeyi hedefleyebilir.

(e) Yürürlükteki mevzuatın gerektirmesi durumunda destekleyici, bir yoklama sertifikası sunmalıdır.

## **5.21 Uyumsuzluk**

**5.21.1** Araştırmacının veya destekleyicinin personel(ler)inin protokole, SÇY'ne, İKU'na ve/veya ilgili mevzuata uymaması durumunda destekleyici, bu uyumsuzluğu gidermek için hemen önlem almalıdır.

**5.21.2** İzleme ve/veya yoklama sonucunda bir araştırmacının ciddi ve/veya sürekli şekilde uyumsuzluğu belirlenirse; destekleyici, araştırmacının araştırmaya katılımını sonlandırmalıdır. Araştırmacının katılımı uyumsuzluk nedeniyle sona eriyor ise destekleyici hemen Bakanlık ve Etik Kurulu bilgilendirmelidir.

## **5.22 Araştırmanın Erken Sonlandırılması veya Askıya Alınması**

Bir araştırmanın erken sonlandırılması veya askıya alınması durumunda destekleyici, sonlandırma veya askıya alma konusunu ve sonlandırma veya askıya alma işleminin nedenlerini araştırmacılara ve Bakanlığa hemen bildirmelidir. Destekleyici veya araştırmacı, sona erme veya askıya alma işleminin nedenlerini, ilgili mevzuatın gerektirdiği gibi, Etik Kurul'a de hemen bildirmelidir.

## **5.23 Klinik Araştırma Raporları**

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

## **5.24 Çok Merkezli Araştırmalar**

Çok merkezli araştırmalarda destekleyici, aşağıdakilerin gerçekleştiğinden emin olmalıdır:

**5.24.1** Araştırmanın Etik Kurul tarafından onaylanmış (gerekli durumlarda Bakanlıktan izin alınmış) olan araştırma protokolüne uygun olarak yürütülmesi.

**5.24.2** ORF'lerin araştırma yerlerinin tümü için gerekli verileri içerecek şekilde tasarlanması. Ek veri toplayan araştırmacılara, ek verileri toplamak üzere tasarlanan ek ORF'lerin de sunulması.

**5.24.3** Koordinatör araştırmacının/araştırmacıların ve diğer yardımcı araştırmacıların sorumluluklarının araştırma başlamadan önce belgelendirilmesi.

**5.24.4** Tüm araştırmacılara, protokole uyulması hakkında ve klinik bulguların ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi hususunda konulan tekdüze standartlar dizisine uymaları ve ORF'lerini doldurmaları yönünde bilgi verilmiş olması.

**5.24.5** Araştırmacılar arasındaki iletişimin sağlanması.

## **6. KLİNİK ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ VE PROTOKOL DEĞİŞİKLİKLERİ**

Bir araştırma protokolünün içeriği genellikle aşağıda belirtilen şu 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):

### **6.1 Genel Bilgiler**

**6.1.1** Protokol başlığı, protokol numarası ve tarihi (değişikliklerde değişiklik numarası ve tarihi de belirtilmelidir).

**6.1.2** Destekleyicinin ve destekleyiciden farklı ise izleyicinin ismi ve adresi.

**6.1.3** Protokolü ve protokol değişikliklerini destekleyici adına imzalamaya yetkili olan kişinin/kişilerin ismi ve ünvanı.

**6.1.4** Destekleyicinin araştırmadaki tıbbi danışmanının (veya uygun olduğunda diş hekiminin) ismi, ünvanı, adresi ve telefon numaraları.

**6.1.5** Araştırmayı yürütmekle sorumlu araştırmacının/araştırmacıların ismi, ünvanı ve araştırma yerinin/yerlerinin adresi ve telefon numaraları.

**6.1.6** Araştırma yeriyle ilişkili tıbbi (veya diş sağlığıyla ilgili) bütün kararlardan sorumlu olan uygun nitelikli hekimin (veya diş hekiminin) ismi, ünvanı, adresi ve telefon numaraları.

**6.1.7** Araştırmaya ilgili klinik laboratuvarın/laboratuvarların ve diğer tıbbi ve/veya medikal departmanların ve/veya kurumların adresi.

## **6.2 Diğer Bilgiler**

**6.2.1** Araştırma ürününün/ürünlerinin ismi ve açıklaması.

**6.2.2** Klinik olmayan çalışmalardan elde edilen bulguların, potansiyel olarak klinik anlam taşıyan bulguların ve araştırma ile ilgili klinik araştırmalardan elde edilen bulguların özeti.

**6.2.3** Gönüllülerle ilgili bilinen, mevcut potansiyel risk ve yararların özeti.

**6.2.4** Uygulama yolu, dozaj, doz rejimi ve tedavi sürelerinin açıklanması ve gereklendirilmesi.

**6.2.5** Araştırmanın protokole, İKU'na ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütüldüğünü belirten beyan.

**6.2.6** İncelenecek popülasyonun tanımı.

**6.2.7** Araştırma ile ilgili olan ve araştırma için temel bilgiler sunan literatür ve verilere referanslar.

## **6.3 Araştırmanın Hedefleri ve Amacı**

Araştırmanın hedefleri ve amacının ayrıntılı olarak açıklanması.

## **6.4 Araştırma Tasarımı**

Araştırmanın bilimsel bütünlüğü ve araştırmadan elde edilen verilerin inanırılığı büyük oranda araştırma tasarımına bağlıdır. Araştırma tasarımı ile ilgili yapılan açıklama aşağıdaki gibi kapsmalıdır:

**6.4.1** Araştırma süresince ölçülecek primer sonlanım noktalarına, mevcutsa ikincil sonlanım noktalarına ilişkin beyanın spesifik olarak belirtilmesi.

**6.4.2** Yürütülecek araştırma türünün/tasarımının açıklanması (örneğin çift kör, plasebo kontrollü, paralel tasarım), araştırma tasarımı, yöntemleri ve aşamalarının bir Őema ile gösterilmesi.

**6.4.3** Aşağıdaki örnekler dahil olmak üzere, taraflılığı minimum düzeye indirecek/önleyecek önlemlerin açıklanması:

(a) Randomizasyon.

(b) Körleme.

**6.4.4** Araştırma tedavisinin/tedavilerinin ve araştırma ürününün/ürünlerinin dozajı ve dozaj rejiminin açıklanması. Ayrıca araştırma ürününün/ürünlerinin dozaj formu, ambalajı ve etiketinin aşıka belirtilmesi.

**6.4.5** Beklenen gönüllü katılım süresi, mevcutsa gönüllülerin takibine ait süre dahil olmak üzere bütün araştırma süresinin/sürelerinin açıklanması.

**6.4.6** Araştırmanın bölümleri ve araştırmanın tamamı açısından araştırmayı “durdurma kuralları” veya “bitirme kriterleri”nin gönüllüler için bireysel olarak açıklanması.

**6.4.7** Mevcutsa plasebo ve karşılaştırıcılar dahil olmak üzere araştırma ürününün kullanım hesabını verme (drug accountability) yöntemleri.

**6.4.8** Araştırmanın tedavi randomizasyon kodlarının sürdürülmesi ve bu kodların kırılması yöntemleri.

**6.4.9** ORF'ler üzerinde doğrudan kaydedilecek (yani önceden yazılmamış veya elektronik olarak kaydedilmemiş) ve kaynak veri olarak değerlendirilebilecek verilerin belirlenmesi.

## **6.5 Gönüllülerin Seçimi ve Araştırmadan Çekilmesi veya Çıkartılması**

**6.5.1** Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri.

**6.5.2** Gönüllülerin araştırmaya alınmama kriterleri.

**6.5.3** Gönüllülerin araştırmadan çekilme kriterleri (yani araştırma ürünü tedavisinin/araştırma tedavisinin sona erdirilmesi) ve aşağıdakileri açıklayan yöntemler:

(a) Gönüllülerin araştırmadan/araştırma ürünü tedavisinden ne zaman ve nasıl geri çekileceği veya çıkartılacağı.

(b) Geri çekilen veya araştırmadan çıkartılan gönüllüler için toplanacak verilerin türü ve zamanlaması.

(c) Gönüllülerin yerine yeni gönüllü alınıp alınmayacağı, alınacaksa bunun nasıl yapılacağı.

(d) Araştırma ürünü tedavisi/araştırma tedavisinden geri çekilen veya araştırmadan çıkartılan gönüllülerin takibi.

## **6.6 Gönüllülerin Tedavisi**

**6.6.1** Bütün ürünlerin isimleri, dozları, doz programı, uygulama yolu dahil uygulanacak tedavi(ler), her araştırma ürünü tedavisi/araştırma tedavi grubu/araştırma kolu için gönüllülerin takip dönemleri dahil tedavi süreleri.

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

**6.6.3** Gönüllü uyumunu izleme yöntemleri.

## **6.7 Etkililik Değerlendirilmesi**

**6.7.1** Etkililik parametrelerinin belirtilmesi.

**6.7.2** Etkililik parametrelerini değerlendirme, kaydetme ve inceleme yöntemleri ve zamanlaması.

## **6.8 Güvenlilik Değerlendirmesi**

**6.8.1** Güvenlilik parametrelerinin belirtilmesi.

**6.8.2** Güvenlilik parametrelerini değerlendirme, kaydetme ve inceleme yöntemleri ve zamanlaması.

**6.8.3** Advers olay ve aynı anda gelişen hastalıklara ilişkin rapor verme ve bunları kaydetme yöntemleri.

**6.8.4** Advers olaylardan sonra gönüllülerin nasıl ve ne kadar süreyle takip edileceği.

## **6.9 İstatistik**

**6.9.1** Planlanan ara analizlerin zamanlaması dahil, uygulanacak istatistiksel yöntemlerin açıklanması.

**6.9.2** Araştırmaya dahil edilmesi planlanan gönüllü sayısı. Çok merkezli araştırmalarda, her araştırma yeri için dahil edilmesi öngörülen gönüllü sayısı belirtilmelidir. Araştırmanın gücü (power) ile ilgili değerlendirmeler ve klinik gerekçe dahil seçilen örneklem büyüklüğünün seçilme nedeni.

**6.9.3** Kullanılacak anlamlılık (probability,  $p$ ) düzeyi.

**6.9.4** Araştırmayı sona erdirme kriterleri.

**6.9.5** Eksik kalan, kullanılmayan veya gerçeğe uymayan veriler konusunda hesap verme yöntemi.

**6.9.6** Orijinal istatistiksel plandan sapmaların rapor edilmesine ilişkin yöntemler (orijinal istatistik plandan sapmalar protokolde ve/veya uygun olduğunda sonuç raporunda açıklanmalı ve gerekçelendirilmelidir).

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

## **6.10 Kaynak Verilere/Belgelere Doğrudan Erişim**

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

## **6.11 Kalite Kontrolü ve Kalite Güvencesi**

### **6.12 Etik**

Araştırmayla ilgili etik değerlendirmelerin açıklanması.

### **6.13 Verilerin İşlenmesi ve Kayıtlarının Tutulması**

### **6.14 Finansman ve Sigorta**

Ayrı bir anlaşmada belirtilmemişse finansman ve sigorta.

### **6.15 Yayımlama Politikası**

Ayrı bir anlaşmada belirtilmemişse yayım politikası.

## **7. ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ**

### **7.1 Giriş**

Araştırma Broşürü, araştırma ürününe/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; klinisyenin veya potansiyel araştırmacının anlayacağı ve araştırmanın uygunluğu konusunda tarafsız bir risk-yarar değerlendirmesi yapmasını sağlayacak şekilde olmalıdır. Tıbbi açıdan yetkin bir kişi Araştırma Broşürü'nün redaksiyonuna katılabilir; ancak bu durum, açıklanan verileri üreten disiplinlerce Araştırma Broşüründe onaylanmış olmalıdır. Bu kılavuz bir Araştırma Broşürüne dahil edilmesi gereken minimum bilgilerin sınırlarını çizer ve tasarımı konusunda öneriler verir. 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; temel bir ürün bilgilendirme broşürü, prospektüse veya etikete uygun bir alternatif olabilir. Pazarlanan ürün yeni kullanım (endikasyon) için inceleniyorsa, bu yeni kullanıma ilişkin bir Araştırma Broşürü hazırlanmalıdır. 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 bilgiler çok önemli ise bunların revize edilmiş bir Araştırma Broşürüne dahil edilmeden önce araştırmacılara ve muhtemelen Etik Kurula ve/veya Bakanlığa iletilmesi gerekir.

Genellikle destekleyici, araştırmacıya/araştırmacılara güncel bir Araştırma Broşürü verilmesini sağlamakla; araştırmacılar da sorumlu Etik Kurullara güncel bir Araştırma Broşürü sunmakla yükümlüdür. Araştırmacı tarafından desteklenen bir araştırmada araştırmacı, ticari bir üretici tarafından broşür sağlanıp sağlanmadığını saptamalıdır. Araştırma broşürü araştırmacı tarafından sağlanıyorsa bu kişi araştırma personeline gerekli bilgiyi vermelidir. Standarta uygun bir Araştırma Broşürünün hazırlanmasının pratik olmadığı durumlarda araştırmacı, Araştırma Broşürü yerine bu kılavuzda kapsamlı olarak 6.2 de belirtilen mevcut minimum bilgileri sunmalıdır.

### **7.2 Genel Değerlendirmeler**

Araştırma Broşürü aşağıdakileri kapsamalıdır:

**7.2.1 Başlık sayfası:** Burada destekleyicinin ismi, her araştırma ürününün kimliği (yani 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 Ek-1'de sunulmuştur.

**7.2.2 Gizlilik Beyanı:** Destekleyici, araştırmacının/araştırmacıların Araştırma Broşürünü yalnızca bilgilendirme amacıyla araştırma ekibi ve Etik Kurul tarafından kullanılacak gizli bir belge olarak ele almalarını belirten bir beyanda bulunmak isteyebilir.

**7.3 Araştırma Broşürü'nün İçeriği:** Araştırma Broşürü aşağıdaki bölümlerden oluşmalı ve her birinde ilgili literatür referansları (uygun olan durumlarda) belirtilmelidir.

**7.3.1 İçindekiler:** İçindekiler bölümünün bir örneği EK-2'de verilmiştir.

**7.3.2 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.

**7.3.3 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.

**7.3.4 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 güvenilirlik 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.

#### **7.3.5 Klinik Olmayan alışmalar:**

Giriş:

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 tartişılmasını içermelidir.

Sunulan bilgiler uygun olduğunda, biliniyorsa/mevcutsa 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 dönüşlülüğu,
  - 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 yanıt/yanları dahil tartişılmalıdır.

Uygun olduğunda, aynı hayvan türlerindeki etkili ve toksik olmayan doz bulguları karşılaştırılmalıdır (yani 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 dahil edilmelidir. Söz konusu özette potansiyel terapötik etkililiği (örneğin etkililik modelleri, reseptöre bağlanma ve özgüllük) ve güvenliliği değerlendiren araştırmalar (örneğin hedeflenen terapötik etkinin/etkilerin 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 aşağıdaki başlıklar altında sunulmalıdır:

- o Tek doz,
- o Tekrarlanan doz,
- o Karsinogenesisite,
- o Özel araştırmalar (örneğin tahriş etme ve duyarlılık oluşturma),
- o Üreme toksisitesi,
- o Genotoksisite (mutajenisite).

### 7.3.6 İnsanlar Üzerindeki Etkiler.

Giriş:

Araştırma ürününün/ürünlerinin farmakokinetik özellikleri, metabolizması, farmakodinamik özellikleri, doz-yanıt ilişkisi, güvenlilik, 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 ürününün/ürünlerinin klinik araştırmalardan elde edilen bulguları dışında kalan herhangi bir kullanılışı ile ilgili bulgular (örneğin pazarlama süresince kazanılan deneyimler gibi) hakkındaki edinimler de sunulmalıdır.

a) İnsanlardaki Farmakokinetik Özellikler ve Ürün Metabolizması:

Mevcutsa, aşağıdakiler de dahil olmak üzere araştırma ürününün/ürünlerinin farmakokinetiği ile ilgili bilgilerin özeti sunulmalıdır:

- o Farmakokinetik özellikler (uygun olduğunda metabolizma, emilim, plazma proteinlerine bağlanma ve eliminasyon).
- o Referans dozaj formunu kullanarak araştırma ürününün biyoyararlanımı (mümkün olduğunda mutlak biyoyararlanım ve/veya göreceli biyoyaralanım).
- o Popülasyon alt grupları (örneğin cinsiyet, yaş ve organ fonksiyonu bozulmuş kişiler bakımından).
- o Etkileşimler (örneğin ürün-ürün etkileşimleri ve gıdalarla etkileşim).
- o Diğer farmakokinetik veriler (örneğin klinik araştırmalarda gerçekleştirilen popülasyon araştırmalarının sonuçları).

b) Güvenlilik ve Etkililik:

Araştırma ürünü/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 güvenilirliğe ve etkililiğe ait özetlerin endikasyonlara göre alt gruplar halinde verilmesi, verilerin açık ve seçik olarak sunulmasını sağlar. Bütün klinik araştırmalar için (incelenen bütün endikasyonlar için olanlar dahil) advers ilaç reaksiyonlarının tablo şeklinde özetlenmesi gerekir. Endikasyonlar arasında veya alt gruplarda advers ilaç reaksiyon kalıpları/insidanslarındaki farklılıklar tartışılmalıdır.

Araştırma Broşürü, araştırma ürünü ve diğer ürünlerle daha önce elde edilen deneyimler bazında öngörülecek muhtemel riskleri ve advers ilaç reaksiyonlarını açıklamalıdır. Ürünün/ürünlerin araştırmadaki kullanımının bir parçası olarak alınması gereken önlemlerin veya gerçekleştirilmesi gereken özel izlemenin de açıklanması gerekir.

c) Pazarlama Deneyimi:

Araştırma Broşürü, araştırma ürününün pazarlandığı veya onaylandığı ülkeleri belirtmelidir. Ürünün pazarlanmış olarak kullanılmasından elde edilen herhangi bir anlamlı bilgi (örneğin formülasyonlar, dozajlar, uygulama yolları ve advers ürün reaksiyonları) özetlenmelidir. Araştırma Broşürü ayrıca araştırma ürününün pazarlanmak üzere onay/ruhsat almadığı veya pazardan/ruhsattan geri çekildiği ülkeleri de belirlemelidir.

### 7.3.7 Verilerin Özeti ve Araştırmacı Rehberi:

Bu bölüm klinik olan ve olmayan verilerle ilgili genel bir tartışma sunmalı ve mümkün olduğunda araştırma ürününün/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 ilaç 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 ürünü/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 ilaç reaksiyonlarının tanınması ve tedavi edilmesi konularında da araştırmacıya rehberlik sunulmalıdır.

#### 7.4 EK-1:

#### ARAŞTIRMA BROŞÜRÜNÜN BAŞLIK SAYFASI (Örnek)

Destekleyicinin İsmi:

Ürünün:

- Araştırma Numarası:
- İsim(ler): Kimyasal ismi, Jenerik ismi (onaylanmışsa).
- Ticari İsim(ler) (yasal açıdan izin verilmesi ve destekleyicinin istemesi durumunda).

Araştırma Broşürü Baskı Numarası:

Araştırma Broşürünün Yayınlanma Tarihi:

Araştırma Broşürünün Yerini Aldığı Önceki Baskı Numarası ve Tarihi:

#### 7.5 EK-2:

#### ARAŞTIRMA BROŞÜRÜNÜN İÇİNDEKİLER TABLOSU (Örnek)

Gizlilik Beyanı (isteğe bağlı):

İmza Sayfası (isteğe bağlı):

1. İçindekiler Tablosu.
2. Özet.
3. Giriş.
4. Fiziksel, Kimyasal ve Farmasötik Özellikler ve Formülasyon.
5. Klinik olmayan çalışmalar.
  - 5.1 Klinik Olmayan Farmakoloji.
  - 5.2 Hayvanlardaki Farmakokinetik Özellikler ve Ürün Metabolizması.
  - 5.3 Toksikoloji.
6. İnsanlardaki Etkileri.
  - 6.1 İnsanlardaki Farmakokinetik Özellikler ve Ürün Metabolizması.
  - 6.2 Güvenlilik ve Etkililik.
  - 6.3 Pazarlama Deneyimi.
7. Verilerin Özeti ve Araştırmacı Rehberi.

Not: Aşağıdakilere ilişkin referanslar:

1. Yayınlar.
2. Raporlar.

Bu referanslar her bölümün sonunda yer almalıdır.

Ekler (mevcutsa).

## **8. KLİNİK ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ İÇİN GEREKLİ BELGELER**

### **8.1 Giriş**

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 İKU standartlarına ve ilgili mevzuata uyduğunu gösterir.

Gerekli belgeler ayrıca diğer bir çok önemli amaca da hizmet eder. 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 işleminde ve Bakanlık tarafından yapılacak denetimlerde de incelenir.

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

- (1) Araştırmanın klinik fazı başlamadan önce,
- (2) Araştırmanın klinik fazı gerçekleştirilirken,
- (3) Araştırma tamamlandıktan veya sonlandırıldıktan sonra.

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.

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

Bu Kılavuzda ele alınan belgelerin herhangi biri veya hepsi destekleyicinin yoklama yapan kişisine/kişilerine ve Bakanlığın veya ilgili sağlık otoritesinin denetimine tabi tutulmalı, dolayısı ile bu belgeler mevcut olmalıdır.

### **8.2 Araştırmanın Klinik Fazı Başlamadan Önce**

Bu planlama fazında aşağıda tablolar halinde verilmiş olan belgeler hazırlanmalı ve araştırma resmen başlamadan önce dosyalanmalıdır.

## **9. Yürürlükten Kaldırılan Düzenlemeler**

29 Aralık 1995 tarih ve 51748 sayılı genelge ekinde yayınlanan “İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” yürürlükten kaldırılmıştır.

## **10. Yürürlük**

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

			<b>Kimin Dosyasına Yerleştirileceği</b>	
	<b>Belgenin Başlığı</b>	<b>Amacı</b>	<b>Araştırmacı</b>	<b>Destekleyici</b>
8.2.1	<b>Araştırma Broşürü</b>	Araştırma ürünü hakkında ilgili ve güncel bilgilerin araştırmacıya verildiğini belgelendirmek	X	X
8.2.2	<b>İmzalanmış protokol ve mevcutsa değişiklikler ve örnek olgu rapor formu (ORF)</b>	Araştırmacıya ve destekleyiciye protokolü/değişiklikleri ve ORF'nu kabul ettiğini belgelendirmek	X	X
8.2.3	<b>Araştırma gönüllülerine verilen bilgi</b> - <b>Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (bütün geçerli çeviriler dahil)</b> - <b>Diğer yazılı bilgiler</b> - <b>Gönüllüleri araştırmaya almak için reklam (kullanılıyorsa)</b>	Bilgilendirilmiş oluru belgelendirmek Gönüllülerin tam olarak bilgilendirilmiş gönüllü olur verebilmelerini desteklemek üzere onlara (içerik ve yazılış tarzı açısından) yazılı bilgilerin verildiğini belgelendirmek Araştırmaya alma önlemlerinin uygun ve zorlayıcı olmadığını belgelendirmek	X X X	X X X
8.2.4	<b>Araştırmanın mali unsurları</b>	Araştırmacı ve destekleyici arasındaki araştırmaya ilişkin mali anlaşmayı belgelendirmek	X	X
8.2.5	<b>Sigorta beyanı (gerektiğinde)</b>	Gönüllülerin araştırmayla ilgili olarak sigortalandığını belgelendirmek	X	X
8.2.6	<b>İlgili taraflar arasında imzalanan, örneğin:</b> - <b>Araştırmacı ve destekleyici</b> - <b>Araştırmacı ve Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK)</b> - <b>Destekleyici ve SAK</b> - <b>Araştırmacı ve Bakanlık veya ilgili sağlık otoriteleri (gerektiğinde)</b>	Anlaşmaları belgelendirmek	X X X X	X X X X (gerektiğinde)

8.2.7	<b>Etik Kurulun aşağıdakiler konusunda tarihli, belgelendirilmiş olumlu görüşü:</b> - Protokol ve değişiklikler - ORF (mevcutsa) - Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu/formları - Gönüllülere sunulacak diğer yazılı bilgiler - Gönüllüleri araştırmaya almak için reklam (kullanılıyorsa) - Gönüllülere tazminat verilmesi (mevcutsa) - Onay veya verilen olumlu görüş	Araştırmanın Etik Kurul tarafından incelendiğini ve olumlu görüş alındığını belgelendirmek. Belgelerin versiyon numarasını ve tarihini belirtmek.	X X X X X X X	X X X X X X X
8.2.8	<b>Etik Kurulun (EK) oluşturulması</b>	EK'un İKU'na uygun olarak oluşturulduğunu belgelendirmek	X	X (gerektiğinde)
8.2.9	<b>Bakanlığın izni/onayı/bildirimi (gerektiğinde)</b>	Araştırma başlamadan önce düzenleyici makam(lar)dan geçerli düzenleyici koşul(lar)a uygun olarak, uygun izin/onay/bildirim alındığını belgelendirmek	X (gerektiğinde)	X (gerektiğinde)
8..2.10	<b>Araştırmacının/araştırmacıların ve yardımcı araştırmacıların niteliklerini kanıtlayan özgeçmiş ve/veya diğer ilgili belgeler</b>	Nitelikleri ve araştırmayı yürütmek ve gönüllülere tıbbi gözetim sağlamak için uygunluğu belgelendirmek	X	X
8.2.11	<b>Protokole dahil olan tıbbi/laboratuvar/teknik prosedür(ler) ve/veya test(ler) için normal değer(ler)/oran(lar)</b>	Testlerin normal değerlerini ve/veya oranlarını belgelendirmek	X	X
8.2.12	<b>Tıbbi/laboratuvar/teknik prosedürler/testler</b> -Sertifikalandırma veya -Akreditasyon veya -Yerleşmiş kalite kontrol ve/veya harici kalite değerlendirmesi veya -Diğer onay işlemleri (gerektiğinde)	Gereken test(ler)i yapacak ve sonuçların güvenilirliğini destekleyecek tesisin yeterliğini belgelendirmek	X (gerektiğinde)	X

8.2.13	<b>Araştırma ürününün etiket örneği</b>	Geçerli etiketlendirme düzenlemelerine ve gönüllülere sunulan talimatlara uyulduğunu belgelemek		X
8.2.14	<b>Araştırma ürününün/ürünlerinin işleme talimatları (Protokole veya Araştırma Broşürüne dahil değilse)</b>	Araştırma ürünlerinin ve araştırmayla ilgili malzemelerin uygun olarak depolanması, ambalajlanması, dağıtımı ve elden çıkarılması için gereken talimatları belgelemek	X	X
8.2.15	<b>Araştırma ürünleri ve araştırmayla ilgili malzemelerin sevkiyat kayıtları</b>	Araştırma ürünlerinin ve araştırmayla ilgili malzemelerin sevkiyat tarihlerini, parti numaralarını ve sevkiyat yöntemini belgelemek, ürün partisinin takip edilmesine imkan tanımak.	X	X
8.2.16	<b>Sevkedilen araştırma ürününün/ürünlerinin analiz sertifikası</b>	Araştırmada kullanılacak araştırma ürününün/ürünlerinin kimliğini, saflığını ve yitiliğini belgelemek.		X
8.2.17	<b>Körlenmiş araştırmalarda körlemeyi kaldırma prosedürleri</b>	Acil durumlarda, körlenmiş araştırma ürününün geri kalan gönüllülerin tedavisindeki körlemeyi bozmadan nasıl açıklanabileceğini belgelemek	X	X (geçerliyse üçüncü taraf)
8.2.18	<b>Ana randomizasyon listesi</b>	Araştırma popülasyonunun randomizasyon yöntemini belgelemek		X (geçerliyse üçüncü taraf)
8.2.19	<b>Araştırma öncesi izleme raporu</b>	Araştırma yerinin araştırma için uygun olduğunu belgelemek (8.2.20 ile kombine edilebilir)		X
8.2.20	<b>Araştırma başladıktan sonraki izleme raporu</b>	Araştırma prosedürlerinin araştırmacı ve araştırma ekibi tarafından gözden geçirildiğini belgelemek (8.2.19 ile kombine edilebilir)	X	X

### 8.3 Araştırmanın Klinik Fazı Gerçekleştirilirken

Yukarıda belirtilen belgelerin dosyalanması dışında, varsa ilgili bütün yeni bilgilerin belgelendirildiğinin kanıtı olarak aşağıdakilerin araştırma süresince dosyalara eklenmesi gerekir.

	Belgenin Başlığı	Amacı	Kimin Dosyasına Yerleştirileceği	
			Araştırmacı	Destekleyici
8.3.1	<b>Araştırma Broşürü güncellemeleri</b>	İlgili bilgiler ele geçer geçmez araştırmacının zamanında bilgilendirildiğini belgelendirmek	X	X
8.3.2	<b>Aşağıdakilere yapılan revizyonlar:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Protokol/değişiklik(ler) ve ORF</li><li>- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu</li><li>- Gönüllülere sunulan diğer yazılı bilgiler</li><li>- Gönüllülerin araştırmaya alınması için reklam (kullanılıyorsa)</li></ul>	Araştırma süresince araştırmayla ilgili bu belgelerde gerçekleştirilen revizyonları belgelendirmek	X	X
8.3.3	<b>Etik Kurulun aşağıdakiler konusunda tarihli, belgelendirilmiş olumlu görüşü:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Protokol değişikliği/değişiklikleri<ul style="list-style-type: none"><li>• Aşağıdakilerin revizyonu/revizyonları</li><li>• Gönüllülere sunulacak diğer yazılı bilgiler</li><li>• Gönüllülerin araştırmaya alınması için reklam (kullanılıyorsa)</li><li>• Onay/olumlu görüş verilen diğer belgeler</li><li>• Araştırmanın sürekli incelenmesi</li></ul></li></ul>	Değişikliğin/değişikliklerin ve/veya revizyonların Etik Kurul tarafından incelendiğini ve olumlu görüş alındığını belgelendirmek. Belgelerin versiyon numarası ve tarihini belirlemek.	X	X

8.3.4	<b>Bakanlığın, gerektiğinde aşağıdakiler için verdiği izin/bildirim:</b> - Protokol değişikliği/değişiklikleri ve diğer belgeler	İlgili mevzuata uyumu belgelendirmek	X (gerektiğinde)	X
8.3.5	<b>Yeni araştırmacı(lar) ve/veya yardımcı araştırmacıların özgeçmişi</b>		X	X
8.3.6	<b>Protokole dahil edilen tıbbi/laboratuvar/teknik yöntemlerin/testlerin normal değerlerine/oranlarına yapılan güncellemeler</b>	Araştırma süresince revize edilen normal değerleri ve oranları belgelendirmek	X	X
8.3.7	<b>Tıbbi/laboratuvar/teknik yöntemlerin/testlerin güncellemeleri</b> - Sertifikalandırma veya - Akreditasyon veya - Yerleşmiş kalite kontrol ve/veya harici kalite değerlendirmesi veya - Diğer validasyonlar (gerektiğinde)	Testlerin araştırma süresince uygun olmaya devam ettiğini belgelendirmek	X (gerektiğinde)	X
8.3.8	<b>Araştırma ürününün/ürünlerinin ve araştırmayla ilgili malzemelerin belgelendirilmesi</b>	(Bakınız 8.2.15)	X	X
8.3.9	<b>Yeni araştırma ürünü partilerinin analiz sertifikası/sertifikaları</b>	(Bakınız 8.2.16)		X
8..3.10	<b>Ziyaret raporlarının izlenmesi</b>	İzleyicinin araştırma yeri ziyaretlerini ve bulgularını belgelendirmek		X
8.3.11	<b>Araştırma yeri ziyaretlerinin dışındaki diğer önemli iletişimler</b> - Mektuplar - Toplantı notları - Telefon görüşmelerinin notları	Araştırmanın idaresi, protokol ihlalleri, araştırmanın yürütülmesi, advers olay raporlaması ile ilgili anlaşmaları veya anlamlı tartışmaları belgelendirmek	X	X

8.3.12	<b>İmzalanmış bilgilendirilmiş olur formları</b>	Olurun İKU ve protokole uygun olarak alındığını ve her katılımcının araştırmaya katılımından önce tarih atıldığını belgelendirmek. Ayrıca doğrudan erişim iznini belgelendirmek (Bakınız 8.2.3)	X	
8.3.13	<b>Kaynak belgeler</b>	Gönüllünün var olduğunu belgelendirmek ve toplanan araştırma verilerinin bütünlüğünü kanıtlamak, tıbbi tedavi ve gönüllünün geçmişiyle ilgili orijinal belgeleri dahil etmek.	X	
8.3.14	<b>İmzalı, tarihli, tamamlanmış olgu rapor formları (ORF)</b>	Araştırmacının kaydedilen gözlemleri teyit ettiğini belgelendirmek	X (kopya)	X (orijinal)
8.3.15	<b>ORF düzeltmelerinin belgelendirilmesi</b>	Verilerin başlangıçta kaydedilmesinin ardından ORF üzerinde yapılan bütün değişiklikleri/eklemeleri/düzeltilmeleri belgelendirmek	X (kopya)	X (orijinal)
8.3.16	<b>Ciddi advers olayların ve bunlarla ilgili raporların bunları gözlemleyen araştırmacı tarafından destekleyiciye bildirilmesi</b>	Ciddi advers olayların veya ilgili raporların bunları gözlemleyen araştırmacı tarafından destekleyiciye bildirilmesi	X	X
8.3.17	<b>Destekleyici ve uygun olduğunda araştırmacı tarafından Bakanlığa ve Etik Kurula yapılan beklenmedik ciddi advers ilaç reaksiyonları ve diğer güvenlilik bilgilerin bildirilmesi</b>	Destekleyici ve/veya uygun olduğunda araştırmacı tarafından Bakanlığa ve Etik Kurula yapılan beklenmedik ciddi advers ilaç reaksiyonlarının ve diğer güvenlilik bilgilerinin bildirilmesi	X (gerektiğinde)	X
8.3.18	<b>Güvenlilik bilgilerinin destekleyici tarafından araştırmacılara bildirilmesi</b>	Güvenlilik bilgilerinin destekleyiciler tarafından bildirilmesi	X	X
8.3.19	<b>Ara ve yıllık raporların Bakanlığa ve Etik Kurula sunulması</b>	Ara ve yıllık raporların Bakanlığa ve Etik Kurula sunulması	X	X (gerektiğinde)
8.3.20	<b>Gönüllü tarama kaydı</b>	Araştırma öncesi taramaya giren gönüllülerin kimliğini belgelendirmek	X	X (gerektiğinde)

8.3.21	<b>Gönüllü kimlik kodu listesi</b>	Araştırmacının/kurumun araştırma numarası verilen tüm gönüllülerin isimlerinin gizli bir listesini tuttuğunu belgelemek (araştırmacının/kurumun herhangi bir gönüllünün kimliğini açıklamasına imkan tanır).	X	
8.3.22	<b>Gönüllü yazılma kaydı</b>	Gönüllülerin araştırma numarasına göre kronolojik olarak yazıldığını belgelemek	X	
8.3.23	<b>Araştırma yerindeki araştırma ürünü/ürünleri için hesap verme</b>	Araştırma ürününün/ürünlerinin protokole göre kullanıldığını belgelemek	X	X
8.3.24	<b>İmza sayfası</b>	ORF'ler üzerinde giriş ve/veya düzeltme yapmaya yetkili herkesin imzalarını ve paraflarını belgelemek	X	X
8.3.25	<b>Mevcutsa saklanan vücut sıvılarının/doku örneklerinin kaydı</b>	Testlerin tekrarlanması durumunda saklanan örneklerin yerini ve kimliğini belgelemek	X	X

#### 8.4 Araştırma Tamamlandıktan veya Sonlandırıldıktan Sonra

Araştırma tamamlandıktan veya sona erdirildikten sonra bölüm 8.2 ve 8.3'te belirtilen bütün belgeler aşağıdakilerle birlikte dosyalanmalıdır.

	Belgenin Başlığı	Amacı	Kimin Dosyasına Yerleştirileceği	
			Araştırmacı	Destekleyici
8.4.1	<b>Çalışma yerinde araştırma ürünü/ürünleri konusunda hesap verilmesi</b>	Araştırma ürününün/ürünlerinin protokole uygun olarak kullanıldığını belgelemek. Araştırma ürünü/ürünleri ile ilgili olarak çalışma yerinde alınan, gönüllülere verilen, gönüllülerin geri verdiği ve destekleyiciye geri verilen ürünler açısından verilen nihai hesabı belgelemek	X	X
8.4.2	<b>Araştırma ürününün/ürünlerinin imha edilmesinin belgelendirilmesi</b>	Kullanılmayan araştırma ürününün/ürünlerinin destekleyici tarafından veya bu işe uygun ve onaylı bir yerde imha edildiğini belgelemek	X	X
8.4.3	<b>Tamamlanan gönüllü kimlik kodu listesi</b>	Takibin gerekmesi durumunda çalışmaya yazılan gönüllülerin hepsinin kimliğinin belirlenmesine imkan tanımak. Söz konusu liste anlaşma süresi boyunca gizli tutulmalıdır	X	
8.4.4	<b>Yoklama sertifikası (gerekirse)</b>	Yoklamanın gerçekleştirildiğini belgelemek (gerektiğinde)		X
8.4.5	<b>Çalışmanın nihai kapanış izleme raporu</b>	Çalışmanın kapanışında gerçekleştirilmesi gereken bütün faaliyetlerin tamamlandığını ve gerekli belgelerin uygun dosyalarda tutulduğunu belgelemek		X
8.4.6	<b>Tedavi dağıtımı ve körlemenin kaldırılmasının belgelendirilmesi</b>	Gerçekleşen bir körlemeyi kaldırma durumunu belgelemek için destekleyiciye geri verilecek		X
8.4.7	<b>Araştırmacı tarafından gerektiğinde Etik Kurula ve uygunsuz Bakanlığa sunulacak nihai rapor</b>	Çalışmanın tamamlandığını belgelemek	X	
8.4.8	<b>Klinik çalışma raporu</b>	Sonuçları ve çalışmanın yorumlanmasını belgelemek	X (geçerliyse)	X