



TÜRK STANDARDI
TURKISH STANDARD

TS EN ISO 14155-1

Nisan 2004

ICS 11.040.01

**İNSAN DENEKLER İÇİN TIBBİ CİHAZLARIN KLİNİK
ARAŞTIRMASI - BÖLÜM 1: GENEL ŞARTLAR**

Clinical investigation of medical devices for human subjects -
Part 1: General requirements

TÜRK STANDARDLARI ENSTİTÜSÜ
Necatibey Caddesi No.112 Bakanlıklar/ANKARA

- Bugünkü teknik ve uygulamaya dayanılarak hazırlanmış olan bu standardın, zamanla ortaya çıkacak gelişme ve değişikliklere uydurulması mümkün olduğundan ilgililerin yayınları izlemelerini ve standardın uygulanmasında karşılaştıkları aksaklıkları Enstitümüze iletmelerini rica ederiz.
- Bu standardı oluşturan Hazırlık Grubu üyesi değerli uzmanların emeklerini; tasarılar üzerinde görüşlerini bildirmek suretiyle yardımcı olan bilim, kamu ve özel sektör kuruluşları ile kişilerin değerli katkılarını şükranla anarız.



Kalite Sistem Belgesi

İmalât ve hizmet sektörlerinde faaliyet gösteren kuruluşların sistemlerini TS EN ISO 9000 Kalite Standardlarına uygun olarak kurmaları durumunda TSE tarafından verilen belgedir.



Türk Standardlarına Uygunluk Markası (TSE Markası)

TSE Markası, üzerine veya ambalâjına konulduğu malların veya hizmetin ilgili Türk Standardına uygun olduğunu ve mamulle veya hizmetle ilgili bir problem ortaya çıktığında Türk Standardları Enstitüsü'nün garantisi altında olduğunu ifade eder.



Kalite Uygunluk Markası (TSEK Markası)

TSEK Markası, üzerine veya ambalâjına konulduğu malların veya hizmetin henüz Türk Standardı olmadığından ilgili milletlerarası veya diğer ülkelerin standardlarına veya Enstitü tarafından kabul edilen teknik özelliklere uygun olduğunu ve mamulle veya hizmetle ilgili bir problem ortaya çıktığında Türk Standardları Enstitüsü'nün garantisi altında olduğunu ifade eder.

DİKKAT!

TS işareti ve yanında yer alan sayı tek başına iken (TS 4600 gibi), mamulün Türk Standardına uygun üretildiğine dair üreticinin beyanını ifade eder. **Türk Standardları Enstitüsü tarafından herhangi bir garanti söz konusu değildir.**

Standardlar ve standardizasyon konusunda daha geniş bilgi Enstitümüzden sağlanabilir.

TÜRK STANDARDLARININ YAYIN HAKLARI SAKLIDIR.

Önsöz

- Bu standard, CEN tarafından kabul edilen EN ISO 14155-1 (2003) standardı esas alınarak, TSE Mühendislik Hazırlık Grubuna bağlı Akreditasyon ve Belgelendirme Özel Daimi Komitesi'nce hazırlanmış ve TSE Teknik Kurulu'nun 21 Nisan 2004 tarihli toplantısında Türk Standardı olarak kabul edilerek yayımına karar verilmiştir.
- Bu standardın kabulü ile TS EN 540:1997 iptal edilmiştir.

İçindekiler

1	Kapsam	1
2	Atfı yapılan standard ve/veya dokümanlar	1
3	Tarifler	1
4	Klinik araştırmanın gerekçesi	4
5	Ahlaki hususlar	4
5.1	Helsinki bildirisi.....	4
5.2	Uyumsuz etki ve aldatma.....	4
5.3	Telafi ve ilave sağlık bakımı.....	4
5.4	Sorumluluklar	4
6	Genel şartlar	4
6.1	Resmi anlaşma	4
6.2	Yeterlilik.....	4
6.3	Klinik araştırma planı	4
6.4	Klinik araştırmanın tasarımı	5
6.5	Gizlilik.....	5
6.6	Klinik araştırmanın başlatılması	5
6.7	Bilgilendirilmiş rıza	5
6.8	Klinik araştırmanın askıya alınması veya erken sonlandırılması.....	7
6.9	Doküman ve veri kontrolü	7
6.10	Deneklerin hesabının verilmesi.....	7
6.11	Klinik öncesi bilgilere ve klinik bilgilerine erişim.....	7
6.12	Tetkik.....	7
7	Dokümantasyon	7
7.1	Genel.....	7
7.2	Klinik araştırmacı broşürü	7
7.3	Diğer dokümanlar.....	8
8	Destekleyen kuruluş	8
8.1	Genel.....	8
8.2	Destekleyen kuruluşun sorumlulukları	8
9	İzleme sorumlusu	9
9.1	İzleme sorumlusunun görevleri.....	9
10	Klinik araştırmacı	9
10.1	Genel.....	9
10.2	Klinik araştırmacının nitelikleri	9
10.3	Klinik araştırmacının sorumlulukları	10
11	Nihai rapor	11
11.1	Sonuçların sunulması	11
11.2	Nihai raporun içeriği.....	11
Ek A (Bilgi için)	Literatür gözden geçirmesi için tavsiye edilen prosedür	12
Ek B (Bilgi için)	Ahlak komiteleri için bilgi	14
Ek C (Bilgi için)	Tıbbi cihazların klinik araştırmasının nihai raporu	15
Kaynaklar		17

İnsan denekler için tıbbi cihazların klinik araştırması - Bölüm 1: Genel şartlar

1 Kapsam

Bu standard tıbbi cihazların klinik araştırmalarının yönetilmesi ve yürütülmesine ilişkin prosedürlerin tariflerini kapsar. Bu standardda aşağıdaki hususların sağlanması amacıyla genel şartlar belirtilmiştir:

- İnsan deneklerin korunması,
- Klinik araştırmaların bilimsel olarak yönetilmesinin sağlanması,
- Araştırmayı destekleyen ve izleyen kuruluşlara, araştırmacılara, ahlak komitelerine, düzenleyici kurullara ve kuruluşlara yardımcı olunması.

Bu standard;

- Tıbbi cihazın normal kullanımını simüle edecek şekilde tıbbi cihazın klinik araştırma esnasındaki performansının belirlenmesi, normal kullanım şartları altındaki istenmeyen olayların ortaya çıkarılması, tıbbi cihazın amaçlanan kullanımına ilişkin olarak kabul edilebilir risklerin değerlendirilmesinin sağlanması hedeflerine ulaşılacak biçimde; bir klinik araştırmanın yürütülmesinde geçerli olacak şartları belirlemektedir.
- Bir tıbbi cihazın klinik araştırmasının organizasyonu, yönetilmesi, izlenmesi, verilerinin toplanması ve doküman edilmesine ilişkin şartları tesbit etmektedir.
- Klinik performansı ve güvenliği insan deneklerin üzerinde değerlendirilmekte olan bütün tıbbi cihazların klinik araştırmaları için geçerlidir.

Bu standard vücut dışında kullanılan teşhis tıbbi cihazları için geçerli değildir.

2 Atıf yapılan standard ve/veya dokümanlar

Bu standardda, tarih belirtilerek veya belirtilmeksizin diğer standard ve/veya dokümanlara atıf yapılmaktadır. Bu atıflar metin içerisinde uygun yerlerde belirtilmiş ve aşağıda liste halinde verilmiştir. Tarih belirtilen atıflarda daha sonra yapılan tadil veya revizyonlar, atıf yapan bu standardda da tadil veya revizyon yapılması şartı ile uygulanır. Atıf yapılan standard ve/veya dokümanın tarihinin belirtilmemesi halinde en son baskısı kullanılır.

EN, ISO, IEC vb. No	Adı (İngilizce)	TS No ¹⁾	Adı (Türkçe)
ISO 14155-2	Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 2: Clinical investigation plants	TS EN ISO 14155-2	İnsan denekler için tıbbi cihazların klinik araştırması - Bölüm 2: Klinik araştırma planları

3 Tarifler

Bu standardın amaçları bakımından aşağıda verilen terimler ve tarifler geçerlidir.

3.1 Olumsuz cihaz etkisi

Bir tıbbi cihaza karşı istenmeyen ve amaçlanmayan tepki.

Not 1 - Bu tarif cihazın kullanılmasına veya yerleştirilmesine ilişkin talimatlardaki yetersizliklerden ve eksikliklerden kaynaklanan olayları içermektedir.

Not 2 - Bu tarif cihazın kullanım hatası sonucu oluşan olayları içermektedir.

3.2 Olumsuz olay

Bir denekte oluşan, istenmeyen tıbbi olay.

Not - Bu tariften olumsuz olayla araştırılmakta olan cihaz arasında bir ilişki olduğunu anlamı çıkarılamaz.

1) TSE Notu: Atıf yapılan standardların TS numarası ve Türkçe adı 3. ve 4. kolonda verilmiştir.

3.3 Vaka bildirim formu

Her denek için klinik araştırma planı gereğince destekleyen kuruluşa bildirilmesi gereken bütün bilgilerin kaydedilmesi için düzenlenen doküman.

3.4 Klinik araştırma

Belli bir cihazın güvenliğini ve/veya performansını doğrulamak için insan denekler üzerinde yapılan tasarlanmış ve planlanmış sistematik inceleme.

3.5 Klinik araştırma planı (CIP)

Bir klinik araştırmanın gerekçesini, hedeflerini, tasarımını ve teklif edilen analizini, metodolojisini, izlemesini, yürütülmesini ve kayıtlarının tutulmasını açıklayan doküman.

Not – Çoğu zaman “protokol” terimi “klinik araştırma planı” ile aynı manada kullanılmaktadır. Ancak, bu terimin bir çok başka anlamı vardır ve bunların bazıları klinik araştırmayla ilgili değildir. Ayrıca, bu anlamlar bir ülkeden diğerine farklılık göstermektedir. Bundan dolayı bu terim bu standardda kullanılmamıştır.

3.6 Klinik araştırmacı

Bir klinik araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan ve araştırmada yer alan deneklerin sağlığından sorumlu olan kişi veya kuruluş.

Not – Bu sorumluluğun kişilere veya kuruluşlara ait olması hususu milli mevzuata bağlı olarak değişebilir.

3.7 Klinik araştırmacı broşürü

İnsan deneklerdeki araştırmayla ilgili olarak araştırılmakta olan cihazların klinik olan ve olmayan bilgilerinin toplanmasıyla oluşturulan kitapçık.

3.8 Klinik performans

Uygun deneklere doğru biçimde uygulandığında, belli bir tıbbi cihazın amaçlanan kullanımına ilişkin davranışı ve/veya performansı.

3.9 Koordinatör klinik araştırmacı

Birden fazla merkezde yürütülen bir klinik araştırmanın koordine edilmesi için destekleyen kuruluş tarafından tayin edilen klinik araştırmacı.

3.10 Ahlak komitesi

Bir klinik araştırmaya katılan insan deneklerin güvenliğinin, sağlığının ve insan haklarının korunmasını sağlama sorumluluğunu taşıyan bağımsız ve uygun şekilde oluşturulmuş yetkili kuruluş.

Not - Bu standardın amaçları bakımından “ahlak komitesi” ile “araştırma ahlak komitesi” ve “kurumsal gözden geçirme heyeti” aynı anlama gelmektedir. Ahlak komiteleri ve benzeri kurumların tabi olduğu kanuni mevzuat ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir.

3.11 Nihai rapor

Klinik araştırma tamamlandıktan sonra araştırmacının tarifi, sonuçları ve değerlendirmesi.

3.12 Bilgilendirilmiş rıza

Kişinin araştırmaya katılma kararıyla ilgili olarak klinik araştırmanın bütün yönleri hakkında kendisine bilgi verildikten sonra deneğin belli bir klinik araştırmaya katılmaya rıza gösterdiğini belirten, deneğin (veya kanuni velisinin veya temsilcisinin) kanuni olarak bağlayıcı ve dokümanite edilmiş teyidi.

3.13 Araştırma merkezi (Araştırma sahası)

Klinik araştırmanın yapıldığı kurum veya saha.

3.14 Tıbbi cihaz

İmalatçısı tarafından insanlar üzerinde aşağıdaki maksatlarla kullanılması amaçlanan cihaz, alet, araç, gereç, malzeme ve diğer nesnelere:

- Hastalıkların teşhisi, önlenmesi, izlenmesi, tedavisi veya hafifletilmesi,
- Yaralanmaların ve özürlerin izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya telafi edilmesi,
- Anatominin veya bir fizyolojik prosesin araştırılması, başkasıyla değiştirilmesi veya tadil edilmesi,
- Gebelik kontrolü.

Bu cihaz ve malzemeler tek tek veya kombinasyon halinde kullanılabilir. Cihazların doğru çalışması için gerekli yazılım cihaz tarifine dahildir. Bu cihazlar insan vücudundaki esas amaçlanan işlemi farmakolojik, immünolojik veya metabolik usullerle gerçekleştirmemelidir. Ancak, bu usuller cihazın fonksiyonunu yerine getirmesine yardımcı olabilir.

Not - Tıbbi cihaz terimi genellikle milli kanunlarda tarif edilir. Kullanıcıya bu standard hakkında bilgi vermek için [1] numaralı referanstan alınan tarif listelenmiştir. Daha fazla bilgi için [3] numaralı referansa bakılabilir.

3.15 İzleme sorumlusu

Destekleyen kuruluş tarafından araştırmacının klinik araştırma planına uygunluğunu değerlendirmek ve kaynak veri doğrulamasını yapmak üzere görevlendirilen kişi.

Not - İzleme sorumlusu aynı zamanda klinik araştırmanın gelişmesi ve araştırmacıların uygunluğu konularında destekleyen kuruluşa bilgi vermek sorumluluğunu taşır.

3.16 Çok merkezli araştırma

Tek bir klinik araştırma planına göre yürütülen ve iki veya daha fazla sahada icra edilen klinik araştırma.

3.17 Baş klinik araştırmacı

Bir sahadaki klinik araştırmanın organizasyonundan sorumlu olan klinik araştırmacı.

3.18 Ciddi olumsuz cihaz etkisi

Ciddi olumsuz olayların sonuçlarına yol açan veya uygun işlemin yapılmamış olması, müdahalede bulunulmamış olması veya şartların biraz daha olumsuz olması halinde söz konusu sonuçlara yol açabilecek olan olumsuz cihaz etkisi.

3.19 Ciddi olumsuz olay

Aşağıdaki sonuçlara yol açan olay:

- a) Ölüm,
- b) Aşağıdaki durumlara sebep olarak deneğin sağlığında ciddi bozulma oluşması:
 - 1) Hayati tehlikesi olan hastalık veya yaralanma,
 - 2) Bir vücut yapısının veya fonksiyonunun kalıcı olarak bozulması,
 - 3) Hastanede yatarak tedavi görme veya devam etmekte olan hastanede yatarak tedavi süresinin uzatılma ihtiyacının oluşması,
 - 4) Bir vücut yapısının veya fonksiyonunun kalıcı olarak bozulmasının önlenmesi için tıbbi veya cerrahi müdahalenin gerekmesi.
- c) Ceninde bozulma veya ölüme, veya doğuştan gelen anormalliklere veya doğum hatalarına yol açması.

3.20 Kaynak veri

Klinik araştırmanın yeniden oluşturulması veya değerlendirilmesi için gereken klinik araştırmadaki klinik bulguların, gözlemlerin ve diğer faaliyetlerin orijinal ve tanımlanmış kayıtlarında ve bunların onaylı kopyalarında bulunan bilgiler.

3.21 Kaynak dokümanlar

Orijinal dokümanlar, veriler ve kayıtlar.

Not - Bunlar; hastane kayıtları, laboratuvar notları, eczane dağıtım kayıtları, doğrulukları onaylanmış kopyalar veya transkripsiyonlar, fotoğraf negatifleri, radyograflar ile klinik araştırmaya katılan eczanelerde, laboratuvarlarda ve tıbbi teknik bölümlerde tutulan kayıtlar olabilir.

3.22 Destekleyen kuruluş

Klinik araştırmanın başlatılması ve/veya uygulanması sorumluluğunu alan kişi veya kuruluş.

Not 1- Bu standardın amaçları bakımından destekleyen kuruluş ile teşvik eden kuruluş aynı anlama gelmektedir.

Not 2- Bir klinik araştırmacı bağımsız olarak bir klinik araştırmayı başlatır, uygular ve araştırmanın bütün sorumluluğunu üzerine alırsa bu klinik araştırmacı destekleyen kuruluşun rolünü de üstlenmiş olur.

3.23 Denek

Bir klinik araştırmaya araştırılmakta olan cihazın alıcısı veya kontrol olarak katılan kişi.

4 Klinik araştırmanın gerekçesi

Bir klinik araştırmanın gerekçesini ve buna uygun en iyi tasarımı belirlemek için yayınlanmış tıbbi dokümanlar, bilimsel veriler ve bilgilerle yayınlanmamış fakat erişilebilir olan tıbbi dokümanlar, bilimsel veriler ve bilgiler objektif bir şekilde gözden geçirilmeli ve dokümante edilmelidir.

Not 1 - Böyle bir literatür gözden geçirmesine ilişkin kılavuzluk bilgileri Ek A'da verilmiştir.

Bir tıbbi cihaz için klinik araştırma yapılması kararı, diğer faktörlerin yanı sıra, artık risklerin klinik araştırmadan beklenen faydalarla dengelenmesine bağlıdır.

Not 2- Daha fazla bilgi için ISO 14791'e bakılmalıdır [6].

5 Ahlaki hususlar

5.1 Helsinki bildirisi

Klinik araştırma deneklerinin hakları, güvenlikleri ve sağlıkları Helsinki Bildirisinde belirtilen ahlaki kurallara uygun olarak korunmalıdır. Bu husus klinik araştırmanın her safhasında anlaşılmalı, gözlemlenmeli ve uygulanmalıdır.

5.2 Uygunsuz etki ve aldatma

Destekleyen kuruluş ve klinik araştırmacıları deneklerin, izleme sorumlusunun, klinik araştırmacıların ve klinik araştırmaya katılan veya katkıda bulunan diğer tarafların uygunsuz etkiye ve aldatmaya maruz kalmalarını önlemelidir.

5.3 Telafi ve ilave sağlık bakımı

Destekleyen kuruluş, klinik araştırmaya katılma sonucunda sağlıklarının zarar görmesi halinde deneklere hangi telafi imkanlarının sağlanacağını beyan ve dokümante etmelidir. Olumsuz cihaz etkisi sonucu ilave sağlık bakımına ihtiyaç duyan denekler için sağlanacak ilave sağlık bakımı imkanları beyan ve dokümante edilmelidir.

Not - Bu hususun milli mevzuata göre düzenlenmesi gerekebilir.

5.4 Sorumluluklar

Klinik araştırmanın yürütülmesine katılan bütün taraflar, araştırmadaki rollerine uygun olarak araştırmanın ahlaki kurallara uygun olarak yürütülmesinden sorumludur.

6 Genel şartlar

6.1 Resmi anlaşma

Destekleyen kuruluş, klinik araştırmacılar ve diğer ilgili taraflar arasında sorumluluklarını belirleyen resmi anlaşmalar olmalıdır. Bütün resmi anlaşmalar yazılı olarak yapılmalı ve ilgili taraflarca imzalanmalıdır.

6.2 Yeterlilik

Klinik araştırmanın yürütülmesine katılan bütün taraflar görevlerini yerine getirmek için gereken eğitim ve tecrübe yeterliliğine sahip olmalıdır.

6.3 Klinik araştırma planı

ISO 14155-2'ye uygun olarak bir klinik araştırma planı hazırlanmalıdır.

6.4 Klinik araştırmanın tasarımı

Klinik araştırma, cihazın düşünölen amaçlar ve popölasyonlar için uygun olup olmadığını değerlendirmek üzere tasarlanmalıdır. Tasarım, elde edilen sonuçların klinik bağlantısı ve bilimsel geçerliliği olmasını ve klinik araştırma hedeflerini desteklemesini sağlamalıdır.

6.5 Gizlilik

Klinik araştırma süresince her zaman ilgili bütün taraflar gizliliğe riayet etmelidir. Bütün veriler izinsiz erişime karşı emniyet altına alınmalıdır.

Raporlarda ve klinik araştırma verilerinin bütün yayınlarında her denek için bilgilerin mahremliği ve gizliliği korunmalıdır.

Mümkün olan durumlarda, deneklerin isim ve tanıtıcı bilgi listeleri vaka bildirim formlarından ayrı muhafaza edilmelidir.

6.6 Klinik araştırmanın başlatılması

Aşağıdaki işlemler tamamlanmadan hiçbir klinik araştırma başlatılmamalıdır:

- Klinik araştırma planının yazılması ve imzalanması,
- Ahlak komitesinin görüşünün ve onayının alınması,
- Gereken hallerde kanuni iznin veya onayın alınması.

6.7 Bilgilendirilmiş rıza

6.7.1 Genel

Bir denek klinik araştırmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş rızası alınmalı ve dokümente edilmelidir.

Not - Rıza formu genellikle bir bilgi bölümü ile bir onay/imza bölümünden meydana gelir. Bu iki bölüm tek bir doküman halinde birleştirilebilir (hasta bilgi ve rıza formu) veya hasta bilgi föyü ve hasta rıza formu olarak iki ayrı doküman halinde düzenlenebilir.

6.7.2 Bilgilendirilmiş rıza alma prosesi

Bilgilendirilmiş rıza alma prosesinde aşağıdaki hususlara riayet edilmelidir:

- Deneklere araştırmaya katılmaları yönünde baskı ve uygunsuz etki yapılmamalıdır.
- Deneğin kanuni haklarından feragat yapılmamalı veya yapılmış görüntüsü verilmemelidir.
- Deneğin ve kanuni temsilcilerinin anlayabileceği, teknik olmayan ifadeler kullanılmalıdır.
- Deneğe katılma konusunu değerlendirmesi için yeteri kadar zaman verilmelidir.
- Deneğin veya kanuni temsilcisinin ve klinik araştırmacının tarihli imzaları alınmalıdır.
- Deneğin rızasını vermesi mümkün olmayan şartlar altında bilgilendirilmiş rızasının nasıl alınacağı ve kaydedileceği gösterilmelidir.

Not - Bir klinik araştırmaya katılması amaçlanan bir denek gereken kararları veremeyecek durumda (cenin, bebek, küçük çocuk veya genç, ciddi derecede hasta veya bilinçsiz, akıl hastası, zihinsel özürlü) olabilir. Bu gibi hallerde bilgilendirilmiş rızayı sadece kanuni veli veya temsilci verebilir.

- Bilgilendirilmiş rıza alma prosesi klinik araştırma planında dokümente edilmelidir.

6.7.3 Bilgilendirilmiş rıza alma amacıyla deneğe verilmesi gereken bilgiler

Deneğin (veya kanuni temsilcisinin) anlayabileceği teknik olmayan ifadeler kullanılarak en azından aşağıdaki bilgiler verilmelidir:

a) Tarif/amaç:

- 1) İncelemeyi içeren araştırma,
- 2) Araştırmanın amacı,
- 3) Araştırmanın beklenen süresi ve deneğin beklenen katılım süresi,
- 4) Araştırılmakta olan cihazın tanıtımı,
- 5) Prosedürlerin açıklaması ve bunlardan deneme mahiyetinde olanların vurgulanması.

b) Öngörülebilir riskler:

- 1) Öngörülebilir risklerin ve zorlukların açıklaması,
- 2) Muhtemel yan etkiler,

c) Potansiyel faydalar:

- 1) Denekler için potansiyel faydaların açıklaması,
- 2) Diğer insanlar için potansiyel faydaların açıklaması.

d) Alternatif tedaviler:

- 1) Mevcut alternatif tedaviler ve prosedürler hakkındaki bilgiler.

e) Gizlilik:

- 1) Denek katılımının gizli olduğunu belirten beyan,
- 2) Deneğin tıbbi kayıtlarına kanuni yetkililerin ve destekleyen kuruluşun temsilcilerinin erişmesine izin verdiğini bildiren beyan,
- 3) Araştırma sonuçlarının deneğin kimliğini açıklamadan yayınlanabileceğini bildiren beyan.

f) Telafi (tıbbi/mali):

- 1) Klinik araştırmaya katılma sonucunda sağlıklarının zarar görmesi halinde deneklere sağlanacak telafi imkanları ve olumsuz cihaz etkisi sonucu ilave sağlık bakımına ihtiyaç duyan denekler için sağlanacak ilave sağlık bakımı imkanlarıyla ilgili bilgiler.
- 2) Katılımcıya sağlanacak mali telafiyle ilgili bilgiler.

e) Sorular ve/veya sonlandırma:

- 1) Araştırmayla ilgili sorular için temas kurulacak kişi,
- 2) Yaralanma durumunda temas kurulacak kişi,
- 3) Deneğin katılımının araştırmacı tarafından sonlandırılabilirliği durumları.

e) Yeni bulgular:

- 1) Deneğin teyit edilmiş katılımıyla ilgili yeni bulguların bildirileceğine dair beyan.

6.7.4 Bilgilendirilmiş rıza beyanı

Bilgilendirilmiş rıza beyanı aşağıdaki hususları yazılı olarak belirtmelidir:

- a) Deneğin katılımının gönüllü olduğunu belirten beyan,
- b) Katılmayı reddetmesi halinde deneğe ceza uygulanmayacağını belirten beyan,
- c) Her hangi bir anda deneyden ayrılması halinde deneğe ceza uygulanmayacağını belirten beyan,
- d) Ayrılmanın muhtemel sonuçları hakkında beyan,
- e) Verilen bilginin alındığının kabulü.

6.7.5 Bilgilendirilmiş rıza anlaşması

Rıza beyanını imzalamakla denek veya kanuni temsilcisi aşağıdaki hususları kabul etmiş olurlar:

- Klinik araştırmaya katılmak ve araştırmamanın kurallarına uymak,
- Katılımının kendi doktoruna bildirilmesini veya bu bilginin açıklanmasına olan itirazının beyan edilmesini kabul etmek,
- Konuyla ilgili kişisel bilgilerinin klinik araştırma amacıyla kullanılmasını kabul etmek.

6.8 Klinik araştırmamanın askıya alınması veya erken sonlandırılması

Eğer araştırma normal süresinden önce sonlandırılır veya askıya alınırsa destekleyen kuruluş bu durumu ve sebebini klinik araştırmacılara ve araştırma merkezlerine derhal bildirmelidir. Ahlak komitesine de derhal haber verilmeli ve askıya alınmanın veya erken sonlandırmanın sebebi destekleyen kuruluş veya klinik araştırmacılar/araştırma merkezleri tarafından açıklanmalıdır.

Not - Araştırmanın cinsine bağlı olarak kanuni yetkililere ve deneklerin doktorlarına da haber verilmesi gerekebilir.

6.9 Doküman ve veri kontrolü

Bütün dokümanlar ve veriler bunların kontrolüne imkan verecek ve deneğin mahremiyetini mümkün olduğu kadar koruyacak şekilde üretilmeli ve muhafaza edilmelidir.

Klinik araştırma planı gereğince münferit deneklerden alınması gereken verileri yakalamak için bir vaka bildirim formu kullanılmalıdır.

6.10 Deneklerin hesabının verilmesi

Klinik araştırmaya katılan bütün deneklerin (araştırmadan çekilenler ve takip için kaybedilenler dahil olmak üzere) hesabı verilmeli ve dokümante edilmelidir.

6.11 Klinik öncesi bilgilere ve klinik bilgilerine erişim

Klinik araştırmaya katılan her klinik araştırmacının konuyla ilgili bütün klinik öncesi bilgilere ve güvenlik bilgilerine erişme hakkı olmalıdır. Verilen bütün bilgiler gizli tutulmalıdır.

İzleme sorumlusu kaynak dokümanlara ve araştırmacıların klinik araştırma planına, diğer kurallara ve yönetmeliklere uygunluğunu sağlamak ve klinik araştırmanın ilerlemesini değerlendirmek için gerekli diğer dokümanlara erişebilmelidir.

6.12 Tetkik

Klinik araştırmacılar klinik araştırma prosedürlerinin tetkik edilmesine izin vermelidir.

7 Dokümantasyon

7.1 Genel

Klinik araştırma başlatılmadan önce Madde 7.2 ve Madde 7.3'te belirtilen dokümantasyonun hazırlanması gereklidir. Klinik araştırmacıya verilen bilgiler dokümante edilmelidir.

7.2 Klinik araştırmacı broşürü

Klinik araştırmacı broşürü aşağıdakileri içermelidir:

- Literatürün özeti, cihazın amaçlanan kullanımını destekleyen gerekçeler ve klinik araştırmamanın tasarımı,
- ISO 14155-2'ye uygun olarak cihazın ve bileşenlerinin genel tanıtımı,
- Cihazın çalışma mekanizmasının genel tanıtımı; destekleyici bilimsel literatür ve varsa imalatçının kullanım ve montaj talimatları,

Bunlar ;cihazın muhtemel risklerini, karşı etkilerini, ikazları ve benzeri bilgileri içermelidir.

- Amaçlanan klinik performansın tanıtımı,
- Cihazda kullanılan malzemelerin tanıtımı,
- Cihazla ilgili vücut dışı ve vücut içi verilerin özeti ve değerlendirmesi; biyolojik etütler, klinik harici laboratuvar etütleri ve hayvan etütleri gibi klinik öncesi veriler dahil,
- Cihaz üzerinde ve benzer özelliklere sahip başka cihazlar üzerinde edinilen klinik tecrübenin özeti,

- h) Kısmen veya tamamen uyulan uluslar arası standartların listesi,
- i) Risk analizinin sonuçları.

Klinik araştırmacı broşürü klinik araştırma süresi boyunca, yeni önemli bilgiler alındıkça güncelleştirilmeli ve araştırmacılara iletilmelidir.

7.3 Diğer dokümanlar

Araştırmacının ve/veya destekleyen kuruluşun dosyalarında en azından aşağıdaki dokümanlar muhafaza edilmelidir:

- a) Klinik araştırma planı,
- b) Klinik araştırmacıların her birinin güncel, imzalı ve tarihli birer öz geçmiői,
- c) Klinik araştırmanın içinde yürütüleceği kuruluşlarının isimleri,
- d) Ahlak komitesinin yazılı görüőü veya onayı ve bununla ilgili yazıőmalar,
- e) Milli mevzuatın gerektirdiği makamlarla yapılan yazıőmalar,
- f) Baş klinik araştırmacı, koordinatör klinik araştırmacı ve destekleyen kuruluş arasında yapılan anlaşma,
- g) Uygun sigorta poliçeleri,
- h) Bilgilendirilmiş rıza formları ve deneklere verilen diğer bilgiler,
- i) Vaka bildirim formları,
- j) Olumsuz olayları ve olumsuz cihaz etkilerini bildirmek için kullanılacak formlar,
- k) İzleme sorumlularının isimleri ve adresleri.

8 Destekleyen kuruluş

8.1 Genel

Bir klinik araştırma başlatılmadan önce araştırmayla ilgili bütün görevler ve fonksiyonlar destekleyen kuruluş tarafından tarif edilmeli, oluőturulmalı, tahsis edilmeli ve bildirilmelidir.

Destekleyen kuruluş; araştırmacının, destekleyen kuruluşun ve izleme sorumlusunun bu standarda, ilgili klinik araştırma planına ve bu planda daha sonra yapılan değişikliklere ve uygulanabilen bütün kanuni Őartlara uygunluğunu bir kalite sistemi vasıtasıyla sağlamalıdır.

8.2 Destekleyen kuruluşun sorumlulukları

Destekleyen kuruluş aşağıdaki iőleri yapmalıdır:

- a) Söz konusu klinik araştırma için klinik araştırmacıların, araştırma merkezlerinin ve gerekiyorsa koordinatör klinik araştırmacının sečilmesi,
- b) Klinik arařtırma için bir izleme sorumlusunun sečilmesi ve atanması veya bunun yerine izleme sorumlusunun görevlerinin üstlenilmesi,

İzleme faaliyeti taőerona verilse veya baőkasına devredilse dahi izlemenin nihai sorumluluğu destekleyen kuruluşu aittir. Uygunsuzlukların ve eksik verilerin nasıl ele alınacağı konusunda destekleyen kuruluş izleme sorumlusuna gereken talimatları vermiő olmalıdır.

- c) Klinik araştırmacı broőürünün hazırlanması ve güncel durumda tutulması,
- d) Klinik araştırmacıya klinik araştırma planının ve planda daha sonra onaylanan değişikliklerin ve klinik araştırmacı broőürünün verilmesi.
- e) Onaylanan klinik araştırma planının imzalanması,
- f) Klinik araştırmanın konusu olan, bütün özelliklere sahip cihazların temin edilmesi,
- g) Gerekiirse klinik araştırma planına göre klinik araştırmacıya cihazın kullanılması hakkında yeterli bilgi ve eğitimin verilmesi.
- h) Klinik araştırma planından yapılan sapmaların uygun klinik araştırmacılar tarafından gözden geçirilmesinin ve vaka bildirim formlarında ve klinik araştırma nihai raporunda bildirilmesinin sağlanması,
- i) Bütün olumsuz olayların ve olumsuz cihaz etkilerinin bildirilmesinin ve klinik araştırmacılar tarafından gözden geçirilmesinin, ve gereken durumlarda ciddi olumsuz olayların ve ciddi olumsuz cihaz etkilerinin yetkili makamlara, ahlak komitesine ve güvenlik izleme komitesine bildirilmesinin sağlanması,
- j) Klinik araştırma süresince klinik araştırmalarda (çok merkezliiler dahil) meydana gelen ve destekleyen kuruluşu bildirilmiş olan ciddi olumsuz olayların ve ciddi olumsuz cihaz etkilerinin yazıyla baş klinik araştırmacılara bildirilmesi. Bu bilgiler klinik araştırmacılara algılanan risk esasına göre gönderilmelidir.
- k) Bir klinik araştırma süresinden önce sonlandırıldığında veya askıya alındığında durumun ve sebebinin derhal klinik araştırmacılara ve uygun olan hallerde yetkili makamlara ve ahlak komitesine bildirilmesi,

- l) Cihazın geliştirilme durumu ile cihazın performansının ve güvenliğinin doğrulanması için gerekli şartlar hakkında klinik araştırmacıların bilgilendirilmesi,
- m) Klinik araştırma planından yapılan sapmaların gözden geçirilmesi, onaylanması ve gerekli düzeltici ve önleyici faaliyetlerin yapılması,
- n) Aşağıdaki dokümanların ilgili taraflarca toplanmasının, saklanması, muhafaza edilmesinin ve tamamlanmasının sağlanması:
- 1) Madde 7'de (Dokümantasyon) listelenen bütün dokümanlar,
 - 2) İmzalı ve tarihli vaka bildirim raporlarının kopyaları,
 - 3) Klinik araştırma süresince destekleyen kuruluşa bildirilmiş olan ciddi olumsuz olayların ve ciddi olumsuz cihaz etkilerinin kayıtları,
 - 4) İstatistiksel analizler ve bunların elde edilmesinde kullanılan veriler,
 - 5) Klinik araştırmanın nihai raporu,
- o) Cihazla ilgili sorumluluk ve izlenebilirlik sistemlerinin doğruluğunun sağlanması.

9 İzleme sorumlusu

9.1 İzleme sorumlusunun görevleri

İzleme sorumlusunun aşağıdaki hususları doğrulaması gereklidir:

- a) Klinik araştırma planına uygunluğun devamının, klinik araştırma planından yapılan sapmaların klinik araştırmacılarla görüşülmesinin, dokümante edilmesinin ve destekleyen kuruluşa bildirilmesinin sağlanması,
- b) Cihazın klinik araştırma planına uygun olarak kullanılması ve eğer cihazda, cihazın kullanım metodunda veya klinik araştırma planında değişiklik yapılması gerekiyorsa bu durumun destekleyen kuruluşa bildirilmesi,
- c) Klinik araştırmacılarının başlangıçta ve şimdiki durumda klinik araştırmayı güvenlikle ve etkinlikle yürütmek için gereken personele ve tesislere sahip olması,
- d) Klinik araştırmacılarının başlangıçta ve şimdiki durumda yeterli klinik araştırmayı yapmak için yeterli sayıda deneye ve cihaza sahip olması,
- e) Her denekten katılma esnasında ve araştırmaya ilişkin prosedürler uygulanmadan önce imzalı ve tarihli rıza formlarının alınması,
- f) Vaka bildirim formlarındaki verilerin tam, zamanında kaydedilmiş ve kaynak verileriyle tutarlı olması,
- g) Olumsuz olayların ve olumsuz cihaz etkilerinin kaydedilmesi ve destekleyen kuruluşa bildirilmesi prosedürünün uygulanması,
- h) Cihazların hesabının verilmesi ve izlenebilirliği için bir prosedürün bulunması ve uygulanması,
- i) Klinik araştırmanın değerlendirilmesinde kullanılması söz konusu olan cihazların bakımlarının ve kalibrasyonlarının yapılması ve dokümante edilmesi,
- j) Deneklerin araştırmadan çekilmesi ve/veya uygunsuzluğunun dokümante edilmesi, klinik araştırmacı ile görüşülmesi ve destekleyen kuruluşa bildirilmesi,
- k) Uygunsuzluk bulgularının ve gerekli tadilatların araştırmacı ile görüşülmesi ve destekleyen kuruluşa yazılı bir izleme raporuyla bildirilmesi.

10 Klinik araştırmacı

10.1 Genel

Klinik araştırmacı bir kurum ise, bu kurum Madde 10.2 ve Madde 10.3'te nitelikleri ve sorumlulukları belirtilen bir kişiyi klinik araştırmacı olarak tayin etmelidir.

10.2 Klinik araştırmacının nitelikleri

Klinik araştırmacı aşağıda belirtilen niteliklere sahip olmalıdır:

- a) Kanuni olarak uygulama yapma hakkına uygun niteliklere sahip bir uygulayıcı olmak,
- b) Uygulama alanında tecrübeli ve değerlendirilmekte olan cihazın kullanımı konusunda eğitilmiş olmak,
- c) Klinik araştırma metodolojisinin temel bilgilerine ve şartlarına aşina olmak,
- d) Doğru metotla bilgilendirilmiş rıza alma konusunda eğitilmiş olmak.

10.3 Klinik araştırmacının sorumlulukları

Klinik araştırmacı klinik araştırmanın günlük olarak yürütülmesinden ve araştırmada yer alan insan deneklerin güvenliğinden ve sağlığından sorumludur. Klinik araştırmacı:

- a) Klinik araştırmayı uygun biçimde yapmak için gereken kaynaklara sahip olmalı,
- b) Klinik araştırmanın yapılmasının menfaat çatışmasına yol amamasını sağlamalı,
- c) Cihaz hakkında edinilmesi zaruri olduğunu düşündüğü bilgileri destekleyen kuruluştan almalı ve bu bilgilere aşına olmalı,
- d) Klinik araştırma planını imzalamadan önce bu planı çok iyi tanımalı,
- e) Uygun olan hallerde, izleme sorumlusunu ve tetkikiyi klinik araştırma planına uyumun doğrulanması, kaynak verilerinin doğrulanması ve uygunsuzlukların ve eksik değerlerin bulunduğu vaka bildirim formlarının düzeltilmesi faaliyetlerinde desteklemeli,
- f) Kurumunda klinik araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan herkesin klinik araştırma planına riayet etmesini sağlamalı. Bütün sapmalar dokümante edilmeli ve destekleyen kuruluşa bildirilmelidir.
- g) Klinik araştırmanın uygun şekilde yürütülmesi ve tamamlanması için gereken düzenlemeleri yapmalı,
- h) Gereken hallerde deneklerin sağlıklarının ve rahatlarının korunması için acil tedaviyle ilgili gerekli düzenlemeleri yapmalı,
- i) Merkezinde klinik araştırmanın başlatılması için ahlak komitesinin onayının alınmasını sağlamalı,

Not - Ahlak komitesine verilecek bilgi rnekleri Ek B'de verilmiştir.

- k) Ahlak komitesinden alınan sonucu destekleyen kuruluşa bildirmeli,
- l) Klinik araştırma planında yapılan ve destekleyen kuruluş tarafından onaylanan önemli değişiklikleri ve sebeplerini ahlak komitesine bildirmeli ve komitenin görüşünü almalı,
- m) Ciddi olumsuz cihaz etkilerini ahlak komitesine bildirmeli,
- n) Bütün olumsuz olayları ve olumsuz cihaz etkilerini destekleyen kuruluşa zamanında bildirmeli,
- o) Yeterli sayıda denek bulundurulması için tedbir almalı,
- p) Deneğe bilgilendirilmiş rızasının alınması için yeterli derecede bilgi verilmiş olmasını sağlamalı,
- q) Bilgilendirilmiş rızanın alınmasını ve dokümante edilmesini sağlamalı,
- r) Klinik kayıtlarının deneğin belli bir klinik araştırmaya katıldığını gösterecek biçimde açıkça işaretlenmesini sağlamalı. Gereken hallerde klinik araştırmaya katılan deneklere araştırmaya katıldıkları gösteren bazı dokümanlar verilmeli, bu dokümanlar kimlik bilgileriyle geçerli tedavi tedbirlerine uygunluk konusundaki bilgileri de içermelidir. Temas adresleri ile telefon numaraları verilmelidir.

Gerekli durumlarda deneğin özel doktoruna haber verilmelidir.

- s) Deneklere acil durumlar için iyi tarif edilmiş prosedürlerin verilmesini ve deneklerin menfaatlerinin korunmasını sağlamalı. Bu şartlar altında klinik araştırma planından yapılabilecek sapmalar için destekleyen kuruluşun veya ahlak komitesinin iznini almaya gerek yoktur. Bu cins sapmalar anlaşmanın ihlali olarak değerlendirilmemeli, fakat dokümante edilmeli ve destekleyen kuruluşa bildirilmelidir.
- t) Klinik araştırma sonucunda elde edilen ve deneklerin sağlıkları ve klinik araştırmanın devamı açısından önemli olabilecek bilgilerin destekleyen kuruluşa ve bu bilgi deneğin sağlığını ve rahatını ilgilendiriyorsa deneğe ve deneğin özel klinik uzmanına bildirilmesini sağlamalı,
- u) Deneğe ve/veya deneğin doktoruna klinik araştırmanın zamanından önce sonlandırılması veya askıya alınması durumunu ve bu durumun gerekçesini bildirmeli,
- v) Klinik araştırma esnasında ve sonrasında araştırma sahasındaki klinik araştırma verilerinin, dokümanlarının ve hasta kayıtlarının doğruluğundan, okunabilirliğinden ve güvenliğinden birinci derecede sorumlu olmalı. Vaka bildirim formları klinik araştırmacılar tarafından imzalanmalıdır. Verilerde sadece yetkili kişilerce değişiklik yapılabilmesi, değişiklikler yetkili kişilerce parafe edilmeli ve tarihi yazılmalı, orijinal veriler karşılaştırma amacıyla muhafaza edilmelidir.
- w) Temel verilerin klinik araştırma planında belirtilen asgari süre boyunca muhafaza edilmesini sağlamalı,
- x) İlgili klinik araştırma merkezinde klinik araştırmanın yürütülmesinden ve değerlendirilmesinden sorumlu olanlara görev verilmesinden ve bunlara nezaret edilmesinden sorumlu,
- y) Klinik araştırmanın konusu olan bütün cihazların hesabının verilmesinin sağlamalı.

Alınan cihazların miktarı kullanılan, elden çıkarılan ve iade edilen cihazların miktarları ile mahsuplaştırılmalıdır.

11 Nihai rapor

11.1 Sonuçların sunulması

Klinik araştırma normal süresinden önce sonlandırılrsa bile klinik araştırmanın nihai raporu tamamlanmalıdır.

11.2 Nihai raporun içeriği

Nihai rapor yazılı olarak sunulmalıdır. Bu rapor destekleyen kuruluş ve koordinatör araştırmacı (şayet atanmışsa) ve her merkezdeki baş klinik araştırmacı tarafından imzalanmalı ve talep edilmesi halinde bütün klinik araştırmacılara ve ahlak komitesine verilmelidir.

Klinik araştırmanın nihai raporu cihazların detaylı tanıtımını, metodolojinin tarifini, klinik araştırmanın tasarımını, klinik araştırma planından yapılan sapmaları, veri analiziyle istatistiksel analizi ve araştırmanın amaçları bakımından kritik değerlendirmeyi içermelidir.

Nihai raporda bütün merkezlerden ve sahalardan gelen ve bütün deneklere ait olan veriler dikkate alınmalıdır. Nihai rapordan veya yayınlanan sonuçlardan hiç bir deneğin kimliğinin anlaşılması mümkün olmamalıdır.

Bütün klinik araştırmacılar nihai raporu gözden geçirme ve rapora ait görüşlerini bildirme hakkına sahip olmalıdır. Destekleyen kuruluş araştırmacılara gözden geçirmeleri ve görüşlerini bildirmeleri için nihai raporun verildiğini teyit eden kayıtları muhafaza etmelidir. Eğer bir klinik araştırmacı nihai raporun tamamını veya bir bölümünü kabul etmezse bu araştırmacının görüşleri kaydedilmeli ve diğer araştırmacılara bildirilmelidir.

Eğer koordinatör araştırmacı veya baş klinik araştırmacılardan biri nihai raporu imzalamazsa, imzalamama gerekçesi beyan edilmelidir.

Not - Nihai raporun içeriği hakkında daha detaylı bilgi Ek C'de verilmiştir.

Ek A (Bilgi için)

Literatür gözden geçirmesi için tavsiye edilen prosedür

A.1 Giriş

Bir tıbbi cihazın klinik araştırması için gerekçe bulunması ve araştırmanın planlanması için literatürün gözden geçirilmesi gereklidir. Bu gözden geçirmenin amacı klinik araştırma için bilimsel temeli belirlemek üzere taslak klinik araştırma planının hazırlanmasıdır. Bu gözden geçirme ayrıca, risk/fayda değerlendirmesi ve planlanan araştırmanın ahlaki kurallara uygun olarak yürütülmesi için gerekli bilgileri de temin eder.

Not - Bu şekilde yapılan literatür gözden geçirmesi, özel olarak tasarlanmış bir klinik araştırması yapmadan söz konusu cihazın güvenliğini ve performansını gösterecek ilgili klinik verilerin literatürde mevcut olup olmadığını tesbit etmek için de faydalı olabilir.

Literatür incelemesi bilimsel bir faaliyet olup titizlikle ve objektiflikle yapılmalı ve üçüncü tarafların doğrulama yapmasına imkan vermelidir.

A.2 Metodoloji

A.2.1 Genel

Literatür gözden geçirmesini yapmadan önce mevcut bütün etütleri ve verileri tanımlamak, seçmek, sıralamak ve gözden geçirmek için bir plan yapılmalıdır. Bu plan dokümanite edilmeli ve tercihan bilimsel literatürün sistematik olarak gözden geçirilmesi için kullanılan tanınmış bir prosedüre dayandırılmalıdır.

A.2.2 Hedefler

Literatür gözden geçirmesinin hedefleri açıkça tarif edilmelidir. Cihazla ilgili güvenilir bilgi kaynakları dikkate alınarak bu hedeflerle ilgili etüt tipleri belirlenmelidir.

A.2.3 Dokümanlar için seçim kriterleri

Verilerin seçilmesi ve hariç tutulması kriterleri uygun gerekçelerle birlikte tanımlanmalıdır. Yayınlanmış veriler tanınmış bilimsel yayınlardan alınmalıdır. Yayınlarda olabilecek önyargıyı önlemek üzere yayınlanmamış olan bütün ilgili veriler de dikkate alınmalıdır. Bütün verilerin referansları gösterilmelidir.

Literatür gözden geçirmesinde literatürün ve verilerin kaynakları ile veri tabanlarının ve diğer veri topluluklarının taranma derecesi belirtilmelidir.

A.2.4 Dokümanların değerlendirilmesi

Literatür gözden geçirmesinde dokümanların kalitesi açıkça değerlendirilmelidir. Cihazın amaçlanan kullanımı dikkate alınarak, literatürün söz konusu cihazın kendine has özelliklerine ve karakteristiklerine olan ilgi seviyesi de değerlendirilmelidir.

Aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Literatürün uygulanabilirliğinin değerlendirilebilmesi için, seçilen dokümanlardaki cihazın değerlendirilmekte olan cihazla teknoloji, kritik performans, tasarım ve çalışma prensibi bakımından benzerlikleri,
- Dokümanlardaki hasta veya etüt popülasyonları ile tıbbi amaç, kullanım göstergeleri, hastalığın ciddiyeti ve tipi ve durumunun değerlendirilmekte olan cihazla karşılaştırılması,
- Dokümanlardaki cihazların kullanım şartlarıyla değerlendirilmekte olan cihazın amaçlanan kullanımı.

Literatür gözden geçirmesinde farklı tasarımların etütlerinin önemlerinin ve ağırlıklarının değerlendirmesi ile yayınlanmış ve yayınlanmamış verilerin karşılaştırması yapılmalıdır. Değerlendirmeye yayınlanmamış veriler dahil ediliyorsa, literatür gözden geçirmesinde bunlara verilen önem derecesi ayırt edilmelidir.

Buradaki faktörler aşağıdakileri içerir:

- 1) Yazarın vardığı sonuçların mevcut veriler tarafından desteklenme durumu,
- 2) Literatürün mevcut tıbbi uygulamayı ve yeni teknolojileri yansıtırma durumu,
- 3) Referansların tanınmış bilimsel yayınlardan alınma durumu, bunların emsal gözden geçirme dergilerinde bildirilme durumu,
- 4) Yayınlanan literatürün bilimsel prensiplere riayet edilen etütlerin sonucu olma durumu.

İdeal olarak, deliller kontrollü klinik araştırmalardan, uygun şekilde tasarlanmış işbirliği içinde veya vaka kontrolü ile yapılan araştırmalardan, uygun uzmanlar tarafından yapılmış iyi dokümente edilmiş vaka tarihelerinden veya piyasada bulunan cihazın önemli tecrübe raporlarından üretilmelidir.

A.2.5 Literatürün kritik değerlendirmesi

Literatür gözden geçirmesinde literatürün kritik değerlendirmesi yer almalıdır.

Dokümanlar elde edildikten ve değerlendirildikten sonra uygulanan seçim kriterlerinin ve hariç tutulan dokümanların gerekçeleri beyan edilmelidir. Bundan sonra değerlendirilmekte olan cihazın ve amaçlanan kullanımının ilgisi yönünden gözden geçirme tamamlanır ve aşağıdakileri içeren bir rapor yazılır:

- a) Tıbbi cihazın kısa tanıtımı, amaçlanan kullanımı, tipi, teknolojisi, özellikleri ve amaçlanan kullanım metodunun açıklaması,
- b) Lehte ve aleyhte olan seçilmiş literatürün ve verilerin analizi,
- c) Hastalar, tıp personeli ve üçüncü şahışlar için olan tehlikelerin, bunlarla ilişkili risklerin ve uygun emniyet tedbirlerinin kritik değerlendirmesi,
- d) Değerlendirme metodlarını, çalışmanın tipini ve süresini ve çalışmaya dahil edilen popülasyonun karışıklığını dikkate alarak, kullanılan farklı etütlerin ve istatistiksel analiz metodlarına ağırlık verme metodunun açıklanması. Aynı denekler hakkındaki çok sayıda yayına fazla ağırlık vermek üzere aynı yazarlar tarafından aynı hasta grubu hakkında yayınlanmış mükerrer yayınlara özel dikkat sarf edilmelidir.
- e) Değerlendirmede uygun şekilde çapraz referans yapılan yayınların listesi,
- f) İmalatçının amaçladığı cihaz kullanımının sağlık için sağlayacağı muhtemel faydaların bu kullanımdan kaynaklanabilecek yaralanma ve hastalıklarla karışlaştırılması ve en yeni teknolojilerin dikkate alınması suretiyle elde edilen gerekçeli sonuç. Sonuç bölümünde literatür gözden geçirmesinin hedeflerine nasıl ulaşıldığı, güvenlik ve performansla ilgili bütün hususların kapsanması için gereken delillerdeki eksikliklerin nasıl tesbit edildiği açıkça belirtilmelidir. Eğer klinik araştırmanın gerekli olduğu kanaatine varılmışsa, sonuç bölümünde literatür gözden geçirmesinin sonuçları esas alınarak bu araştırmanın hedefleri ve tasarımıyla ilgili detaylar verilmelidir.
- g) Gözden geçirmeyi yapanların imzaları ve imzalama tarihi.

Ek B (Bilgi için)

Ahlak komiteleri için bilgi

Aşağıdaki bilgiler ahlak komitesi için gerekli olabilir:

- a) Klinik araştırma projesinin ve teklif edilen araştırma planının bilimsel değeri ve gerekçesi,
- b) Deneklerin sağlık durumlarının nasıl etkilenebileceğinin özeti,
- c) Muhtemel risklerin ve bunları yönetmek için teklif edilen metotların ve tesislerin değerlendirilmesi,
- d) Beklenen rahatsızlık veya sıkıntıların değerlendirilmesi,
- e) Klinik araştırmanın nezareti için teklif edilen metot, klinik araştırmayı yürütecek olan klinik araştırmacıların nitelikleri ve tecrübeleri,
- f) Teklif edilen bilgilendirilmiş rıza prosedürünün bütün detayları; deneğin ve velisinin veya kanuni temsilcisinin anlayabileceği teknik olmayan ifadeler kullanılarak yazılmış bilgi föyü dahil, denek için ve/veya başkaları için beklenen faydalar, riskler, zorluklar ve alternatiflerin açıklaması,
- g) Gizliliği sağlayacak prosedürlerin ana hatları,
- h) Deneğin rızasını vermesinin mümkün olmadığı acil durumlarda denekten bilgilendirilmiş rızanın nasıl alınacağını ve kaydedileceğini belirten dokümantasyon,
- i) Deneğin kimliğini belirtmek için verilen dokümanlar ve acil durumlarda uygulanacak tedavi tedbirleri için uygunluk bilgileri,
- j) Kanuni açıdan gereklyse, hastanın sigorta poliçesinin kopyası,
- k) Klinik araştırma planı ve değişiklikleri,
- l) Klinik araştırmacı broşürü,
- m) İlerleme raporu ve nihai rapor,
- n) Ciddi olumsuz olaylar ve bütün olumsuz cihaz etkileri ile ilgili bütün raporlar.

Ek C (Bilgi için)

Tıbbi cihazların klinik araştırmasının nihai raporu

C.1 Genel

Bu ekte klinik araştırma raporlarının yapısı ve içeriği belirtilmiştir.

C.2 Başlık sayfası

Başlık sayfasında aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

- Araştırmanın başlığı,
- Tıbbi cihazların tanıtımı; isimleri, modelleri ve tam tanım için gerekli diğer bilgileri,
- Destekleyen kuruluşun ismi,
- Klinik araştırma planının (CIP) tanıtımı,
- Araştırmanın bu standarda uygun yapılabildiğini belirten beyan,
- Rapor tarihi,
- Raporu hazırlayanlar.

C.3 Özet

Uygun yapıda bir özet verilmeli, burada çalışmanın temel unsurları aşağıdaki bölümlerde sunulmalıdır:

Başlık, giriş, hedefler, denekler, metotlar, sonuçlar, kanaatler.

Araştırmanın başlama tarihi (ilk deneğin girişi), tamamlanma tarihi (son deneğin çıkışı) ve varsa erken sonlandırma tarihini içeren kilit tarihler verilmelidir.

C.4 İçindekiler çizelgesi

C.5 Giriş

Tıbbi cihazın geliştirilmesi bağlamında araştırmanın yerini belirten bir beyan yapılmalı ve klinik araştırma planının geliştirilmesinde takip edilen usullerin ana hatları verilmelidir.

C.6 Malzemeler ve metotlar

C.6.1 Cihazın tanıtımı

Cihazın ve amaçlanan kullanımının özet tanıtımı. Araştırma süresince cihaz üzerinde yapılan tadilatlar açıklanmalıdır.

C.6.2 Klinik araştırma planının (CIP) özeti

Klinik araştırma planının özeti verilmelidir. Araştırma süresince klinik araştırma planı üzerinde yapılan tadilatlar açıklanmalıdır. Özetle aşağıdakilerle ilgili kısa açıklamalar yer almalıdır:

- Klinik araştırmanın hedefleri,
- Araştırmanın tasarımı,
 - Araştırmanın tipi,
 - Araştırmanın bitiş noktaları,
- Ahlaki hususlar
- Veri kalite güvencesi,
- Araştırmadaki denek popülasyonu,
 - Dahil etme/hariç tutma kriterleri,
 - Numune büyüklüğü,
- Tedavi ve tedavi tahsisatı,
- Araştırma değişkenleri,
- Araştırmayla birlikte yapılan tedaviler ve uygulanan ilaçlar,
- Takip süresi,
- İstatistiksel analiz,
 - Araştırma hipotezi veya geçme/kalma kriterleri,
 - Numune büyüklüğü hesaplaması,
 - İstatistiksel analiz metotları.

C.7 Sonuçlar

Bu bölümde analizlerin ve sonuçların açıklaması ve özet bilgiler yer almalıdır.

Bu bölüm aşağıdakileri içermelidir:

- a) Araştırmanın başlama tarihi,
- b) Araştırmanın bitiş/askıya alınış tarihi,
- c) Hastaların/cihazların karakteri,
- d) Hastaların demografik yapısı,
- e) Klinik araştırma planına uygunluk ,
- f) Aşağıdaki hususları içeren analiz:
 - 1) Araştırmada görülen bütün olumsuz olayları ve olumsuz cihaz etkilerini (cihazla ilgili olsun veya olmasın), ciddiyet derecelerini, gerekli tedaviyi, çözüm tarzını, araştırmanın bir parçası olarak sağlanan tedavinin araştırmacı tarafından yapılan değerlendirmesini içeren güvenlik raporu.
 - 2) Klinik araştırma planında öngörülen performansın analizi,
 - 3) Özel popülasyonlar (örneğin cinsiyet, ırk, kültür alt grupları) için alt grup analizine ihtiyaç olma durumu,
 - 4) Analizde eksik verilerin (takipte kaybedilen ve herhangi bir sebepten dolayı çekilen hastalar dahil) nasıl telafi edildiği hususunun açıklanması.

C.8 Açıklama ve genel kanaatler

Araştırmanın performans ve güvenlik sonuçları ile bunların risklerle ve faydalarla olan ilişkileri kısaca özetlenmeli ve açıklanmalıdır. Sonuçların klinik açıdan ilgileri ve önemleri de diğer mevcut verilerin ışığında değerlendirilmelidir. Münferit denekler veya risk grupları için özel faydalar ve tedbirler ile gelecekte yapılacak çalışmaların yürütülmesini etkileyebilecek hususlar belirtilmelidir.

C.9 Kısaltmalar ve tarifler

Kısaltılmış terimlerin listesi ile yaygın olarak kullanılmayan terimlerin tarifleri verilmelidir.

C.10 Ahlaki hususlar

Klinik araştırma planının ve bu planda yapılan değişikliklerin ahlak komitesi tarafından incelenmiş olduğu teyit edilmelidir. Görüşleri alınan bütün ahlak komitelerinin listesi raporun ekinde verilmelidir (Madde C.13).

C.11 Araştırmacılar ve araştırmanın idari yapısı

Araştırma organizasyonunun kısa bir tanıtımı rapora dahil edilmelidir. Araştırmacıların listesi ile bağlı oldukları kuruluşları gösteren bir liste rapora eklenmelidir. Destekleyen kuruluşun temsilcisinin adı ve adresi de verilmelidir.

C.12 İmza bloku

Madde 11.2'de belirtilen hususlar uygulanmalıdır.

C.13 Raporun ekleri

Raporun bir eki olmalı ve bu ekte aşağıdakiler yer almalıdır:

- a) Klinik araştırma planı ve değişiklikleri,
- b) Araştırmacıların ve bağlı oldukları kuruluşların listesi,
- c) Diğer ilgili tarafların listesi (nüve laboratuvarları, sözleşme araştırma kuruluşları, uzmanlar gibi),
- d) İzleme sorumlularının listesi,
- e) Ahlak komitelerinin listesi,
- f) İlgili veri kümelerinin çizelgesi; bütün klinik araştırma planı sapmaları, olumsuz olaylar, olumsuz cihaz etkileri, çekilmeler ve bırakmalar dahil.

Kaynaklar

- [1] European Directives on medical devices, 93/42/EEC from 14 June 1993 and on active implantable medical devices, 90/385, EEC from 20 July 1990, as amended
- [2] ISO 14971, Medical devices - Application of risk management to medical devices
- [3] Essential Principles - Global Harmonization Task Force, 1999
- [4] International Conference on Harmonization, Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, 2nd edition, May 1996
- [5] Ethical principles for medical research involving human subjects, World Medical Association, available at <<http://www.wma.net/e/approvedhelsinki.html>>
- [6] ISO 10993 (all parts), Biological evaluation of medical devices