1. GİRİŞ

İyi Klinik Uygulamaları (İKU), gönüllülerin katılımını içeren klinik ilaç araştırmalarının

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 uluslararası karşılıklı kabulünü

kolaylaştırmak için tek bir standart sağlamaktır.

Bu Kılavuz, Bakanlığa sunulacak olan klinik verilerin toplanmasına rehberlik etmekte ve

ülkemizdeki klinik ilaç araştırmalarının yürütülmesine ait esasları ve ayrıntıları

açıklamaktadır.

2. TANIMLAR

2.1. Advers Etki:

Araştırılan ürünün uygulanan herhangi bir dozuyla ortaya çıkan istenmeyen etkisidir.

2.2. Advers Olay

Uygulanan tedavi ile nedensellik ilişkisi olsun veya olmasın ortaya çıkan istenmeyen tüm

tıbbi olaylardır. Araştırma ürünüyle ilgili kabul edilsin veya edilmesin, geçici olarak araştırma

ürününün kullanımı ile ilgili her türlü sakıncalı ve istenmeyen bulgu (anormal bir laboratuar

bulgusu dahil), semptom veya hastalık advers olay olarak nitelendirilebilir.

2.3. Advers Reaksiyon

Yeni bir tıbbi ürün veya tıbbi ürünün yeni kullanımlarına ilişkin ruhsatlandırma öncesi klinik

araştırmalarda, özellikle tedavi amaçlı dozlar henüz belirlenmemiş olabileceğinden, tıbbi

ürünün bu durumu da dahil olmak üzere herhangi bir dozuyla mantıklı bir nedensel ilişkiye

sahip olarak değerlendirilen bütün advers olaylar advers reaksiyon olarak tanımlanır. Mantıklı

nedensel ilişki ifadesi, nedensel bir ilişki öne sürmek için bir kanıt veya bir görüş olduğunu

ifade etmek için kullanılır.

Ruhsatlı ürünler için advers reaksiyon insanlarda hastalıkların profilaksisi, teşhisi, tedavisi

veya bir fizyolojik fonksiyonun değiştirilmesi için kullanılan normal dozdaki bir ilaca verilen

sakıncalı ve istenmeyen etki anlamına gelmektedir.

2.4. Araştırma Broşürü

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

2.5. Araştırma Protokolü

Klinik araştırmanın amacını, tasarımını, uygulanacak istatistiksel yöntemleri ve araştırmaya

ait düzenlemeleri detaylı olarak tanımlayan belgedir.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 1/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

2.6. Araştırma Protokolü Değişikliği

Araştırma protokolü üzerinde yapılan değişikliklere ilişkin belgedir.

2.7. Araştırma Ürünü

Araştırılan maddenin, test edilen plasebonun veya klinik araştırmadaki referans ürünün

farmasötik formudur. Buna ruhsatlandırılmış bir ürünün onaylanmış formundan farklı şekilde

kullanılan veya birleştirilen (formüle edilmiş veya ambalajlanmış) veya onaylanmamış bir

endikasyon için kullanılan veya onaylanmış bir kullanımla ilgili olarak daha fazla bilgi elde

etmek amacıyla kullanılan ürünler de dahildir.

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

Komitesi)

Klinik araştırmanın ilerlemesini, güvenlilik verilerini ve gerekirse kritik etkililik sonlanım

noktalarını değerlendiren ve destekleyiciye araştırmanın devam etmesi, değiştirilmesi veya

durdurulması yönünde belirli aralıklarla öneride bulunmak üzere araştırma dışındaki bağımsız

uzmanların oluşturduğu bir komitedir.

2.9. Beklenmeyen Advers Etki

Araştırma ürününün; ruhsatlı ise kısa ürün bilgilerinde, izinli ise kullanma talimatında,

ruhsatlı değilse araştırma broşüründe bulunmayan advers etkisidir.

2.10. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)

Araştırmaya iştirak edecek gönüllüye veya gerekli durumlarda yasal temsilcisine, araştırmaya

ait her türlü bilgi, uygulama ve riskin insan sağlığı açısından önemi hakkında bilgi verildikten

sonra, gönüllünün tamamen serbest iradesi ile araştırmaya iştirak etmeye karar verdiğini

gösteren yazılı belge veya gönüllü okur-yazar değilse, araştırmadan bağımsız en az bir tanığın

huzurunda ve tanığın imzası alınmak suretiyle gönüllünün sözlü olurunu gösteren belgedir.

2.11. Ciddi Advers Olay veya Etki

Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı

veya önemli bir sakatlığa veya maluliyete, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan

advers olay veya etkidir.

2.12. Çift- Sağır Maskeleme (Double Dummy)

Bir araştırma ürününün iki farklı farmasötik şeklinin (örneğin, tablet ve ampul formu)

karşılaştırılacağı araştırmalarda, araştırma gruplarına hangi ürünlerin verildiğinin

maskelenmesi için kullanılan bir körleme yöntemidir. Buna göre bir gruba plasebo tablet ve

aktif madde içeren ampul, diğer gruba ise aktif madde içeren tablet ve plasebo ampul

verilmek suretiyle araştırma gruplarına uygulama yapılır.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 2/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

2.13. Çok Merkezli Klinik Araştırma

Tek bir protokole göre birden fazla merkezde yürütülen, bu sebeple birden fazla sorumlu

araştırmacının bulunduğu klinik araştırmadır.

2.14. Denetim

Araştırmaya ait belgelerin, kayıtların, kalite güvencesi düzenlemelerinin, yurt içinde ve yurt

dışında yürütülen araştırmaların, Bakanlıkça klinik araştırma yapılması uygun görülen

yerlerin, destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşuna ait merkezlerin veya araştırılan

ürünlerin imal edildiği saklandığı koşul ve yerleri, araştırma ile ilgili analizlerin yapıldığı

laboratuarları araştırma ile ilgili olan diğer kurum, kurul ve kuruluşların ilgili mevzuata

uygunluğu açısından önceden haber vererek veya haber vermeden Bakanlık tarafından

incelenmesi faaliyetidir.

2.15. Denetim Raporu

İlgili sağlık otoritesi tarafından denetim sonucunda hazırlanan rapordur.

2.16. Destekleyici

Bir klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden ve/veya finanse edilmesinden

sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluşu; TÜBİTAK, DPT veya üniversitelerin bilimsel

araştırma projeleri ile yürütülecek araştırmalarda doğrudan projenin sorumlu araştırmacısını;

araştırmayı destekleyen kurum veya kuruluş yok ise çok merkezli klinik araştırmalarda

araştırma koordinatörünü, münferit araştırmalarda ise sorumlu araştırmacıyı ifade eder.

2.17. Doğrudan Erişim

Klinik araştırmanın değerlendirilmesi amacıyla araştırmaya ait kayıt ve raporları inceleme,

analiz etme, doğrulama ve kopyalama iznidir. Doğrudan erişimi bulunan bütün taraflar

(örneğin, Bakanlık ve ilgili sağlık otoriteleri ve yoklama yapan kişi/kişiler), gönüllülerin

kimlikleri veya destekleyicinin mülkiyetindeki bilgilerin gizliliğini korumak amacıyla, ilgili

mevzuatla getirilen sınırlamalar çerçevesinde gerekli önlemleri almalıdırlar.

2.18. Dokümantasyon

Klinik araştırmaya ait yöntem, uygulama ve/veya araştırmanın sonuçlarını, araştırmayı

etkileyen faktörleri ve gerçekleştirilen eylemleri açıklayan veya kaydeden yazılı, elektronik ve

manyetik kayıt, tarama kaydı, röntgen ve elektrokardiyogram kaydı gibi her türlü belgeyi

ifade eder.

2.19. Etik Kurul

Araştırmaya katılacak gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğinin korunması; araştırmanın

mevzuata uygun şekilde yapılmasının ve takip edilmesinin sağlanması amacıyla araştırma

protokolü, araştırmacıların uygunluğu, araştırma yapılacak yerlerin yeterliliği ve gönüllülerin

bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar ve

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 3/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

araştırmalarla ilgili diğer konularda bilimsel ve etik yönden görüş vermek üzere oluşturulan

kurullardır.

2.20. Etkilenebilir Özneler

Klinik araştırmaya gönüllü olma isteği kabul edilsin veya edilmesin, katılımının sağlayacağı

yarar beklentisi veya katılmayı reddettiği takdirde hiyerarşik yapı içinde bulunan kişiler

tarafından misilleme göreceği beklentisi nedeniyle özgür karar verme iradesi etkilenebilecek

kişilerdir. Tıp, eczacılık, diş hekimliği ve hemşirelik öğrencileri; araştırma yapılan yere bağlı

çalışan hastane ve/veya laboratuar personeli; ilaç sektöründe çalışanlar; silahlı kuvvetler

mensupları, er ve erbaşlar ile tutuklular gibi belirli bir hiyerarşik yapı içerisinde bulunan

kişiler bunlara örnektir. Ayrıca, tedavi edilemeyen bir hastalığı olan hastalar, bakım evlerinde

yaşayanlar, işsiz veya yoksul kişiler, acil tıbbi müdahale gereken kişiler, çocuklar, onay

verme ehliyeti bulunmayanlar ve bunun gibi kişiler de bu hassas gruba dahildir.

2.21. Gerekli Temel Belgeler

Araştırmanın gerçekleştirilme şekli ve elde edilen verilerin kalitesinin değerlendirilmesine

bireysel ve toplu olarak olanak veren temel belgelerdir.

2.22. Gizlilik

Destekleyicinin mülkiyetindeki bilgilerin veya gönüllünün kimliğine ilişkin bilgilerin yetkili

kişiler dışındaki taraflara açıklanmasının önlenmesidir.

2.23. Gönüllü

Bizzat kendisinin veya yasal temsilcisinin yazılı oluru alınmak suretiyle klinik araştırmaya

iştirak eden hasta veya sağlıklı kişilerdir.

2.24. Gönüllü Kodu

Araştırmaya katılan gönüllülerin kimliğinin gizli kalması amacıyla araştırmacı tarafından her

bir gönüllüye verilen ve herhangi bir advers etki ve/veya araştırmayla ilgili veriler rapor

edilirken gönüllünün adı yerine kullanılan koddur.

2.25. Görüş (Etik Kurul Görüşü)

Etik Kurul tarafından verilen karar ve/veya tavsiyedir.

2.26. Klinik İlaç Araştırması

Bir veya birden fazla merkezde, araştırma ürününün/ürünlerinin klinik, farmakolojik veya

diğer farmakodinamik etkilerini doğrulamak veya ortaya çıkarmak, araştırma

ürününün/ürünlerinin advers etkilerini tanımlamak, emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını

tespit etmek, etkililiğini ve/veya güvenli olup olmadığını araştırmak için insanlar üzerinde

yürütülen çalışmalardır.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 4/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

2.27. İyi Klinik Uygulamaları

Araştırmaların uluslararası bilimsel ve etik standartlarda yapılmasını sağlamak amacıyla

araştırmanın tasarlanması, yürütülmesi, izlenmesi, bütçelendirilmesi, değerlendirilmesi ve

raporlanması, gönüllünün tüm haklarının ve vücut bütünlüğünün korunması, araştırma

verilerinin güvenilirliğinin sağlanması, gizliliğinin muhafaza edilmesi gibi konular

hakkındaki düzenlemeleri kapsayan ve araştırmaya iştirak eden taraflarca uyulması gereken

kurallardır.

2.28. İzleme

Klinik araştırmada kaydedilen ilerlemenin izlenmesi ve klinik araştırmanın protokol, standart

çalışma yöntemleri (SÇY), İyi Klinik Uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun olarak

gerçekleşmesinin sağlanmasıdır.

2.29. İzleme Raporu

Yapılan her merkez ziyareti sonrası ve/veya araştırmayla ilgili taraflarla iletişimden sonra,

destekleyicinin standart çalışma yöntemini temel alarak hazırlanan ve izleyici tarafından

destekleyiciye sunulan yazılı rapordur.

2.30. Kalite Güvencesi

Araştırmanın İyi Klinik Uygulamaları ve ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleştirilmesini;

verilerin buna uygun olarak oluşturulmasını, belgelenmesini, kaydedilmesini ve

raporlanmasını güvenceye almak amacıyla planlanmış, sistematik eylemlerin tümüdür.

2.31. Kalite Kontrol

Araştırmayla ilgili faaliyetlerin kalite koşullarının yerine getirildiğini doğrulamak amacıyla,

kalite güvence sistemi içerisinde kullanılan operasyonel teknikler ve gerçekleştirilen

faaliyetlerdir.

2.32. Karşılaştırma Ürünü

Klinik araştırmada referans olarak kullanılan ürün veya plasebodur.

2.33. Kaynak Belgeler

Hastane kayıtları, laboratuar notları, bilgi notları, gönüllülerin günlükleri veya değerlendirme

kontrol listeleri, ilaç dağıtım kayıtları, otomatik araçlardan elde edilen kayıtlı veriler, bunların

doğru ve eksiksiz olduğu doğrulandıktan sonra onaylanan kopyaları veya suretleri, fotoğraf

negatifleri, mikrofilm, röntgen filmleri ve araştırmaya katılan laboratuar ve mediko-teknik

bölümlerde tutulan kayıtlar gibi kayıtlar, orijinal belgelerdir.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 5/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

2.34. Kaynak Veriler

Klinik araştırmaya ait bulguların ve gözlemlerin, klinik araştırmayla ilgili diğer faaliyetlere ait

ve orijinal kayıtlarda veya orijinal kayıtların onaylı suretlerinde bulunan bilgilerin tümüdür.

Kaynak veriler kaynak belgelerde tutulur.

2.35. Klinik Araştırma

Bir veya birden fazla merkezde, yürütülen klinik ilaç araştırmalardır.

2.36. Klinik Araştırma Ara Raporu

Araştırmanın ara sonuçları ve araştırma süresince gerçekleştirilen analizlere dayanarak

yapılan değerlendirmelere ilişkin rapordur.

2.37. Klinik Araştırma Raporu

Herhangi bir terapötik, profilaktik veya diyagnostik amaçla ilgili olarak gönüllülerde

yürütülen bir araştırmanın; klinik ve istatistiksel tanım, sunum ve analizlerini tümüyle tek bir

rapor içinde bütünleştirmek suretiyle yapılan yazılı bir tanımlamadır.

2.38. Koordinatör

Çok merkezli bir araştırmada bu merkezlerin sorumlu araştırmacıları ile Etik Kurul ve

destekleyici ve gerekirse Bakanlık arasındaki koordinasyonun sağlanmasından sorumlu

araştırmacıdır.

2.39. Körleme (Maskeleme)

Araştırma sırasında gönüllüye hangi araştırma ürününün uygulandığının araştırmada yer alan

araştırmacı, gönüllü veya izleyici gibi bir veya birden çok taraf tarafından bilinmemesine

denir. Tek körleme, genellikle gönüllünün bilgilendirilmemesini; çift körleme ise genellikle

gönüllü, araştırmacı, izleyici ve bazı durumlarda veri analistlerinin verilen tedavi hakkında

bilgilendirilmemesini ifade etmektedir.

2.40. Olgu Rapor Formu (ORF)

Araştırmadaki her bir gönüllüye ait verilerin ve diğer bilgilerin protokolde tanımlandığı

şekilde kaydının yapılması için hazırlanan basılı, optik veya elektronik belgedir.

2.41. Onay (Bakanlık İzni)

İyi Klinik Uygulamaları ve ilgili diğer mevzuata göre belirlenen sınırlar çerisinde,

araştırmanın ilgili merkez/merkezlerde gerçekleştirilebileceğine dair Bakanlığın olumlu

kararıdır.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 6/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

2.42. Randomizasyon (Rastgele Yerleştirme)

Yanlılığı azaltmak amacıyla, gönüllülerin tedavi veya kontrol gruplarına dağıtılmasının şansa

göre yapılması işlemidir.

2.43. Sorumlu Araştırmacı

Araştırma konusu ile ilgili uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış ve araştırmanın

yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimidir.

2.44. Sözleşme

Yapılacak işlerin devredilmesine, dağıtımına; gereğinde mali konulara ilişkin düzenlemeleri

belirleyen ve iki veya daha fazla ilgili taraf arasında yapılan yazılı, tarihli, imzalı anlaşmadır.

Protokol, sözleşmeye temel oluşturabilir.

2.45. Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK)

Destekleyicinin araştırmayla ilgili bir veya birden fazla görev ve işlevini yerine getirmek için

destekleyici tarafından sözleşmeli olarak görevlendirilen, bilimsel esaslara ve iyi klinik

uygulamalarına uygun şekilde çalışan ticari veya akademik kuruluşlardır.

2.46. Standart Çalışma Yöntemleri (SÇY)

İyi Klinik Uygulamaları ilkelerine ve ilgili tamamlayıcı rehberlik ve destek sağlamak

amacıyla oluşturulmuş olan ayrıntılı yazılı talimatlardır.

2.47. Tarafsız Tanık

Gönüllü veya yasal temsilcisinin okuma bilmemesi gibi durumlarda gönüllünün

bilgilendirilmesiyle ilgili süreçte; bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer yazılı bilgileri

gönüllüye okuyan, araştırma ekibinde yer almayan, araştırmayla ilgisi olmayan ve araştırmada

yer alan kişiler tarafından etki altında bırakılamayacak kişidir.

2.48. Uyunç

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

uyulmasıdır.

2.49. Yardımcı Araştırmacı

Sorumlu araştırmacının gözetimi ve denetimi altında araştırma yerinde çalışmak üzere,

araştırmayla ilgili kritik yöntemleri uygulanması ve/veya araştırmayla ilgili önemli kararların

alınması hususlarında sorumlu araştırmacı tarafından görevlendirilen çalışma ekibinin

üyesidir.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 7/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

2.50. Yasal Temsilci

Yürürlükte olan mevzuat uyarınca, potansiyel gönüllü adına, gönüllünün klinik araştırmaya

katılımı konusunda onay vermeye yetkili kılınan kişidir.

2.51. Yoklama

Araştırmayla ilgili faaliyetler ile araştırmadan elde edilen verilere ait kayıt, analiz ve doğru

raporlama işlemlerinin araştırma protokolü, destekleyicinin standart çalışma yöntemleri, iyi

klinik uygulamaları ve ilgili diğer mevzuata uygun olarak gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği

hususlarını araştırmak amacıyla, araştırmayla ilgili faaliyetlerin ve dokümanın bağımsız ve

sistematik olarak incelenmesidir.

2.52. Yoklama Sertifikası

Yoklamanın gerçekleştirildiğine dair yoklamayı yapan kişinin hazırladığı belgedir.

2.53. Yoklama Raporu

Yoklamayı yapan kişi tarafından, yoklamanın sonuçlarıyla ilgili olarak hazırlanan yazılı

değerlendirmedir.

2.54. Yoklama İzlemi

Olayların akışını gösteren dokümantasyondur.

3. İYİ KLİNİK UYGULAMALARININ TEMEL İLKELERİ

İyi Klinik Uygulamalarının temel ilkeleri şunlardır:

1) Klinik araştırmalar, temeli Helsinki Bildirgesi’nin güncel şeklinde belirtilen esaslara

dayanan İyi Klinik Uygulamalarına, ilgili mevzuata ve etik ilkelere uygun şekilde

gerçekleştirilmelidir.

2) Klinik araştırma başlatılmadan önce, araştırmadan doğabilecek muhtemel riskler

gönüllü ve toplumun elde edeceği düşünülen yararlar açısından değerlendirilmelidir.

Ancak klinik araştırmanın sağlayacağı yararların beklenen risklere göre daha fazla

olması durumu kabul edilebilir düzeyde ise araştırma başlatılabilir ve devam

ettirilebilir.

3) Gönüllülerin sağlığı, hakları ve güvenliği dikkate alınması gereken en önemli

hususlardır. Bu hususlar, bilimin ve toplumun çıkarlarından daha önde gelir.

4) Araştırma ürününe ilişkin klinik ve klinik olmayan bilgiler, yapılacak klinik

araştırmayı yeterli şekilde destekleyecek nitelikte olmalıdır.

5) Klinik araştırmalar bilimsel kurallara uygun, bilimsel bakımdan geçerli, açık ve

ayrıntılı olarak ifade edilen bir protokolle belirlenmelidir.

6) Klinik araştırma, onaylanan araştırma protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

7) Gönüllülere sağlanan tıbbi bakım ve gönüllüler adına alınan tıbbi kararlar, yetkin bir

hekim veya diş hekiminin sorumluluğunda olmalıdır.

8) Araştırmayı yürütmede rol alan her kişi, öğrenim, eğitim ve deneyim bakımından

kendilerine düşen işleri yapmaya yetkin olmalıdır.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 8/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

9) Kişilerin tamamen serbest iradesiyle verilen bilgilendirilmiş gönüllü oluru, klinik

araştırma başlatılmadan önce bütün gönüllülerden alınmış olmalıdır.

10) Klinik araştırmaya ilişkin bilgiler, bu bilgilerin doğru bir şekilde raporlanmasına,

yorumlanmasına ve doğrulanmasına olanak verecek şekilde kaydedilmeli, işlenmeli ve

tutulmalıdır.

11) Gönüllülerin kimliğiyle ilgili kayıtlar, ilgili mevzuat hükümlerine göre özel hayat ve

gizlilik kurallarına saygı gösterecek bir şekilde korunmalıdır.

12) Araştırma ürünleri, iyi imalat uygulamalarına uygun olarak üretilmeli, işlem görmeli

ve saklanmalıdır. Bu ürünler onaylanan protokole uygun şekilde kullanılmalıdır.

13) Araştırmada, araştırmanın kalitesini her yönüyle garanti edecek kalite sistemleri

uygulanmalıdır.

4. ETİK KURUL

4.1. Sorumluluklar

4.1.1. Etik Kurul, araştırmaya katılan gönüllülerin sağlığını, haklarını ve güvenliğini

gözetmeli, etkilenebilir öznelerin katıldığı araştırmalarda özel dikkat göstermelidir.

4.1.2. Etik Kurul, klinik araştırma başvurularında sunulması gereken bilgi ve belgelerin

eksiksiz olduğuna dikkat etmelidir.

4.1.3. Etik Kurul, kendisine yapılan klinik araştırma başvurusunu incelemelidir. Görüşünü

bildirirken aşağıdaki hususlara dikkat etmeli ve bunları yazılı olarak belgelemelidir:

• Araştırmanın açık adı,

• İncelenen belgelerin listesi,

• Olumlu görüş bildirmiş ise olumlu görüş ve bunun tarihi,

• Olumsuz görüş bildirmiş ise olumsuz görüş, bunun gerekçesi ve tarihi,

• Önceden verilmiş herhangi bir olumlu görüşün sona erdirilmesi veya geçici olarak

durdurma durumu var ise gerekçesi ve tarihi.

4.1.4. Etik Kurul, başvurusu yapılan araştırma için, araştırmacının özgeçmişi ve/veya talep

ettiği diğer belgelerden yararlanmak suretiyle araştırmacının niteliklerini incelemelidir.

4.1.5. Etik Kurul, gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğine anlamlı bir katkısı olacağına

kanaat getirirse; bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki bilgilerden daha fazlasını talep

edebilir.

4.1.6. Terapötik amaçlı olmayan bir araştırma gönüllünün yasal temsilcisinin onayıyla

gerçekleştirilecekse, Etik Kurul önerilen protokol ve/veya diğer belgelerin söz konusu

araştırmadaki etik hususları yeterince karşılayıp karşılamadığı ve ilgili mevzuata uygun olup

olmadığı hususlarında ayrıca özen göstermelidir.

4.1.7. Araştırma protokolünde, gönüllüden veya yasal temsilcisinden araştırma konusunun

gönüllü sağlığı açısından acil müdahaleyi gerektiren bir durum olması ve müdahalenin

yapılması gerektiği esnada gönüllünün bilincinin yerinde olmamasıyla birlikte gönüllü için

olur alınacak bir yakınının ya da yasal temsilcisinin de orada hazır bulunamaması durumu

gibi önceden onay alınamaması durumlarında Etik Kurul, önerilen protokol ve/veya diğer

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 9/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

belgelerin söz konusu araştırmadaki etik hususları yeterince karşılayıp karşılamadığını ve

ilgili mevzuata uygun olup olmadığını tespit etmelidir.

4.1.8. Etik Kurul, gönüllülerin araştırmaya katılmasından dolayı oluşabilecek ulaşım, yemek

gibi masrafların gönüller üzerinde herhangi bir zorlamaya neden olmaması veya olumsuz bir

etki yapmaması yönünden gerekli önlemleri almalıdır. Gönüllülere yapılacak ödemeler salt

olarak gönüllünün araştırmayı tamamlaması koşuluna bağlı olmamalıdır.

4.1.9. Etik Kurul, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemelerin

miktarı, yöntemleri ve ödeme planı hakkındaki bilgilerin yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur

formunda ve gönüllülere sağlanacak olan diğer yazılı belgelerde yer almasını sağlamalıdır.

Ödemenin gönüllüler arasında dağıtılmasının nasıl yapılacağı hususu da açıkça belirtilmelidir.

4.2. Yapı ve Çalışma Yöntemleri

4.2.1. Etik kurul önerilen araştırmanın bilimsel, tıbbi ve etik yönlerini değerlendirebilecek

niteliklere sahip olmalıdır.

4.2.2. Etik Kurul, nitelikleri açıkça belirtilmiş olan en az beş üyeden oluşturulur. Bu üyeler

arasında bir sağlık mesleği mensubu olmayan sivil üye ve bir hukukçu olmak zorundadır.

4.2.3. Etik Kurul üyeleri, başvurusu yapılan araştırmanın ekibinden ve/veya

destekleyicisinden bağımsız iseler araştırmaya ilişkin konularda oy verebilir veya görüş

bildirebilirler. Araştırma ile ilgisi olan Etik Kurul üyesi ilgili araştırma başvurusunun tartışma

ve/veya oylamasına katılamazlar.

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

4.2.5. Etik Kurul, ilgili mevzuata, İyi Klinik Uygulamalarına ve Standart Çalışma

Yöntemlerine uygun bir şekilde faaliyet göstermeli, yaptığı tüm faaliyetleri yazılı olarak kayıt

altına almalıdır.

4.2.6. Sadece Etik Kurul incelemeleri ve tartışmalarına katılan Etik Kurul üyeleri oy vermeli,

görüş bildirmeli ve/veya öneride bulunmalıdır.

4.2.7. Araştırmacı veya destekleyici, araştırmanın herhangi bir yönüyle ilgili olarak bilgi

sağlanması amacıyla Etik Kurul toplantısına davet edilebilir. Araştırmacı veya destekleyici,

Etik Kurulun müzakerelerine, oylamalarına veya görüş bildirimlerine katılamaz.

4.2.8. Etik Kurul, ihtiyaç durumunda konu ile ilgili branştan uzman kişilerin görüşüne

başvurabilir ve bu kişileri danışman olarak toplantıya davet edebilir.

4.2.9. Etik Kurul oluşturulurken üyelerin, cinsiyet yönünden mümkünse birbirine yakın

oranlarda dağılım göstermesi beklenir.

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

4.2.11. Etik Kurul, araştırma başvurularının incelemesini yapar.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 10/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

4.2.12. Etik Kurul üyeleri gizlilik belgesini imzalayarak görevlerine başlar. Gizlilik belgesini

imzalamak mecburidir.

5. ARAŞTIRMACI

5.1. Araştırmacının Nitelikleri ve Sorumlulukları

5.1.1. Araştırmacı, araştırmanın doğru bir şekilde yürütülebilmesi amacıyla öğrenim, eğitim

ve deneyim açısından da yetkin olmalıdır. Araştırmacılara ait özgeçmişler güncel ve her

sayfası araştırmacı tarafından imzalanmış olmalıdır. Araştırmacı Bakanlığın, Etik Kurulun

ve/veya destekleyicinin talep etmesi durumunda bu niteliklerini belgelendirmek suretiyle

kanıtlamalıdırlar.

5.1.2. Araştırma konusu ile ilgili uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış ve araştırmanın

yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimi sorumlu araştırmacı olarak görev

yapabilir. Sorumlu araştırmacının doktorasını veya uzmanlığını tamamlamış olması

gerekmektedir.

5.1.3. Araştırmacı, protokol, güncel araştırma broşürü ve destekleyici tarafından sağlanan

diğer bilgi kaynaklarında tanımlanan araştırma ürünleri hakkında yeterli ve detaylı bilgiye

sahip olmalıdır.

5.1.4. Araştırmacı, İyi Klinik Uygulamaları, Helsinki Bildirgesi’nin güncel şekli ve ilgili

mevzuat hakkında bilgi sahibi olmalı ve bunlara uymalıdır.

5.1.5. Araştırmacı, araştırma yapılan yerler, araştırmayla ilgili belgeler dahil araştırmayla

ilgili her konuda Etik Kurulun ve/veya destekleyicinin izleme ve yoklama yapmasına,

Bakanlık ve/veya diğer ilgili sağlık otoritelerinin denetimine izin vermelidir. Destekleyici

tarafından yapılan yoklamaların ve ilgili sağlık otoritelerince yapılacak denetimlerin

öncesinde Bakanlık konuyla ilgili olarak bilgilendirilmelidir.

5.1.6. Araştırmacı, gerekli durumlarda araştırmanın yürütülmesine yardım etmek üzere

araştırma hemşiresi veya nitelikli bir kişiyi Bakanlıktan izin almak koşulu ile

görevlendirebilir.

5.1.7. Araştırmacı, yeterli sayıda ve uygun nitelikteki gönüllüleri, gönüllü alım süresi

içerisinde araştırmaya dahil etme potansiyeline sahip olduğunu kanıtlamalıdır.

5.1.8. Araştırmacı, araştırmayı belirlenen araştırma süresi içerisinde ve uygun bir şekilde

yürütmek ve tamamlamak için yeterli zamana sahip olmalıdır. Araştırmanın niteliğine göre

geçerli bir gerekçe sunmak koşulu ile araştırmacı aynı anda belirli sayıda araştırma

yürütebilir. Ancak Bakanlık veya Etik Kurul gerekçesini belirtmek koşulu ile bu konuda

kısıtlama getirebilir.

5.1.9. Araştırmacı, araştırmanın öngörülen süre içerisinde, doğru ve güvenli bir şekilde

gerçekleştirebilmesi için yeterli sayıda nitelikli personel ve yeterli olanaklara sahip olmalıdır.

5.1.10. Araştırmacı, araştırma protokolü, araştırma ürünleri ve araştırmayla ilgili konularda

araştırma ekibinin bilgilendirilmesini sağlamalıdır.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 11/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

5.1.11. Araştırmayla ilgili tıbbi (veya dental) kararların alınmasından sorumlu araştırmacı

veya yardımcı araştırmacı olan nitelikli bir hekim (veya diş hekimi) sorumludur.

5.1.12. Araştırmacı ve araştırmanın yürütüldüğü yer, gönüllünün araştırmaya katılması

sırasında ve sonrasında, klinik açıdan anlamlı laboratuar değerleri de dahil olmak üzere

araştırmayla ilgili herhangi bir advers etki meydana gelmesi durumunda gönüllüye yeterli

tıbbi bakım verilmesini sağlamalıdır. Araştırmacı, seyreden bir hastalığın yanı sıra, araştırma

sırasında veya sonradan meydana gelen ve araştırmacının fark ettiği diğer hastalıklar için bir

tıbbi bakım gerektiğinde gönüllüyü bu konuda bilgilendirmelidir.

5.1.13. Gönüllünün tıbbi bakımından sorumlu başka bir hekim varsa ve gönüllü bu hekime

araştırmaya katıldığına dair bilgi verilmesini kabul ederse, araştırmacının ilgili hekime bilgi

vermesi önerilmektedir.

5.1.14. Gönüllü, araştırmadan erken çekilmesinin nedenlerini belirtmek zorunda değildir.

Ancak araştırmacı, gönüllünün haklarına saygı göstermek şartıyla, araştırmadan çekilme

nedeni/nedenlerini anlamak için makul bir çaba gösterebilir.

5.1.15. Bir araştırmaya başlamadan önce araştırmacı ilgili mevzuat kapsamındaki araştırmalar

için Etik Kuruldan olumlu görüş ve Bakanlıktan izin almış olmalıdır.

5.1.16. Araştırmacı, araştırmayı Etik Kurulun olumlu görüş bildirdiği, Bakanlığın izin verdiği

protokole uygun olacak şekilde gerçekleştirmelidir.

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

protokolünü imzalamalıdır.

5.1.18. Araştırmacı, araştırma protokolünde yapılacak değişiklikler için Bakanlığın izni

olmadan ve Etik Kurul tarafından incelenip yazılı olumlu görüş alınmadan protokolde

değişiklik yapmamalıdır. Ancak acil gelişen tehlikelerin ortadan kaldırılması durumu ile ilgili

olarak protokolden sapılmış veya protokol değişikliği yapılmış ise Etik Kurul ve Bakanlık en

kısa sürede gerekçeleriyle birlikte bilgilendirilmelidir.

5.1.19. Araştırmacı veya araştırmacı tarafından görevlendirilen kişi onaylanan protokolden

herhangi bir şekilde sapılması durumunda bunu nedenleriyle birlikte belgelemelidir.

Protokolde yapılan ihlaller (uluslararası araştırmalarda sadece ülkemizdeki merkezlerdeki

ihlaller) ise nedenleriyle birlikte Etik Kurula ve Bakanlığa sunulmalıdır.

5.1.20. Araştırma merkezindeki araştırma ürünlerinin sorumluluğu araştırmacıya aittir.

5.1.21. Araştırmacı, araştırma ürünlerine ilişkin görevlerinin bir kısmını veya tamamını,

araştırma merkezinde tercihen bir eczacıya veya sorumlu araştırmacının gözetimi altında olan

uygun bir kişiye Bakanlıktan izin almak koşulu ile devredebilir.

5.1.22. Araştırmacı ve/veya araştırmacı tarafından görevlendirilen bir eczacı veya uygun bir

kişi veya kuruluş; ürünün araştırma merkezine sevki, merkezde bulunan envanter, gönüllüler

tarafından kullanımı ve kullanılmayan ürünlerin destekleyiciye iadesi veya alternatif bir

şekilde elden çıkarılmasına ilişkin kayıtları tutmalıdır. Bu kayıtlarda tarih, miktar, parti/seri

numarası, son kullanma tarihi ve araştırma ürünleri ve araştırma gönüllülerine ait kod

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 12/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

numaraları yer almalıdır. Araştırmacılar, protokolde belirtilen dozların gönüllülere verildiğini

uygun şekilde belgeleyen kayıtları tutmalı ve destekleyici tarafından alınan bütün araştırma

ürünlerinin sarf ile uyumunu sağlamalıdır.

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

5.1.24. Araştırmacı, araştırma ürünlerinin sadece onaylanan protokole uygun şekilde

kullanılmasını sağlamalıdır.

5.1.25. Araştırmacı veya araştırmacı tarafından görevlendirilen uygun niteliklere haiz bir kişi,

gönüllülere araştırma ürünlerinin doğru kullanım şeklini anlatmalı ve gönüllülerin talimatları

doğru uygulayıp uygulamadıklarını uygun aralıklarla kontrol etmelidir.

5.1.26. Araştırmacı, mevcutsa araştırmanın randomizasyon yöntemlerini uygulamalı ve kodun

sadece protokole uygun şekilde kırılmasını sağlamalıdır. Körleme yapılmış bir araştırmada

araştırmacı, körlemenin zamanından önce kaldırılması durumunu derhal belgelemeli ve

nedenlerini destekleyiciye açıklamalıdır

5.1.27. Araştırmacı, araştırmaya başlamadan önce araştırmaya katılan gönüllülerden

bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun alınmış olduğundan emin olmalıdır. Araştırmacı,

imzalı bilgilendirmiş gönüllü olur formlarının bir örneğini kendi kayıtlarında tutmalıdır.

5.1.28. Araştırmacı, olgu rapor formu ve gerekli diğer raporlar aracılığıyla bildirilecek tüm

verilerin destekleyiciye doğru, eksiksiz ve zamanında bildirilmesini sağlamalıdır.

5.1.29. Olgu rapor formunda bildirilen ve kaynak belgelere dayanan veriler kaynak belgelerle

tutarlı olmalıdır. Herhangi bir tutarsızlık olması halinde nedenleri açıklanmalıdır.

5.1.30. Olgu rapor formunda yapılacak herhangi bir düzeltme veya değişiklik için tarih ve

paraf atılmış olmalı ve gerekçesi açıklanmalıdır. Bu durum orijinal veri girişini

engellememeli; hem yazılı hem de elektronik değişiklikler için geçerli olmalıdır. Destekleyici,

sorumlu araştırmacıya veya sorumlu araştırmacının görevlendirdiği yardımcı araştırmacıya bu

gibi düzeltmeleri yapmalarında yol göstermelidir. Destekleyici, olgu rapor formlarında

yapılacak değişiklik veya düzeltmelerin belgelenmesinin gerekli ve zorunlu olması; ayrıca bu

değişikliklerin araştırmacı tarafından mutlaka onaylanması için yazılı yöntemler

oluşturmalıdır. Araştırmacı yapılan değişiklik ve düzeltmelere ilişkin kayıtları saklamalıdır.

5.1.31. Araştırmacı, ilgili mevzuata uygun olarak araştırmaya ilişkin belgeleri saklamalı; söz

konusu belgelerin kaza sonucu veya zamanından önce imha edilmesini engelleyecek önlemler

almalıdır.

5.1.32. Belgeler, asgari beş yıl süreyle saklanmalıdır. Ancak destekleyiciyle yapılan bir

anlaşmanın gerektirmesi halinde söz konusu belgeler daha uzun süreyle de saklanabilir.

Belgelerin saklanması için gereken süre dolduğunda bunu araştırmacıya bildirmek

destekleyicinin sorumluluğundadır.

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

anlaşmayla belgelenmelidir.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 13/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

5.1.34. Araştırmacı; izleyicilerin, yoklama yapan kişilerin, Etik Kurulun veya Bakanlığın

araştırmayla ilgili kayıtlar için doğrudan erişimini sağlamalıdır.

5.1.35. Araştırmacı, araştırmanın yapıldığı kuruma ve Bakanlığa araştırmanın durumuyla ilgili

yazılı özetler sunmalıdır.

5.1.36. Araştırmacı, araştırmanın yürütülmesini ciddi anlamda etkileyecek ve/veya

gönüllülerin maruz kaldığı riskleri arttıracak değişikliklere ilişkin yazılı raporlarını

destekleyiciye, Etik Kurula ve Bakanlığa derhal sunmalıdır.

5.1.37. Araştırmacı, gönüllülerin sağlığı veya araştırmanın yürütülmesini olumsuz yönde

etkileyebilecek olan yeni bilgilerin ortaya çıkması durumunda ilgili tüm tarafları

bilgilendirmelidir.

5.1.38. Protokol veya araştırma broşürü gibi diğer belgelere göre derhal raporlanması

gerekmeyen ciddi advers etkiler dışındaki bütün ciddi advers etkiler destekleyiciye derhal

bildirilmelidir. Acil bildirimden hemen sonra ayrıntılı, yazılı bir rapor sunulmalıdır. Acil ve

takip amaçlı raporlarda gönüllü, gönüllüye ait kod numarasıyla tanımlanmalıdır; gönüllü ismi,

kişisel kimlik bilgileri ve/veya adres kullanılmamalıdır.

5.1.39. Protokolde, güvenlilik değerlendirmeleri açısından kritik olduğu belirtilen advers

etkiler ve/veya laboratuar anormallikleri, raporlama şartlarına uygun olarak ve protokolde

belirlenen süreler içerisinde destekleyiciye bildirilmelidir.

5.1.40. Araştırmacı, ölüm vakalarıyla ilgili olarak Bakanlık ve/veya Etik Kurul tarafından

talep edilen otopsi raporu ve ölümle sonuçlanan hastalığa ilişkin tıbbi kayıtlar gibi herhangi

bir ek bilgiyi sağlamalıdır.

5.1.41. Herhangi bir nedenden dolayı araştırmanın erken sonlandırılması veya geçici olarak

durdurulması halinde araştırmacı, araştırmaya dahil edilen gönüllülere derhal bilgi vermeli,

uygun tedavi ve takibin gerçekleştirilmesini sağlamalıdır.

5.1.42. Araştırmacı, destekleyicinin önceden onayını almadan araştırmayı sonlandırması veya

geçici olarak durdurması halinde; araştırmanın yürütüldüğü kurumu, destekleyiciyi ve Etik

Kurulu derhal bilgilendirmeli; bu konuda Bakanlığa, destekleyiciye ve Etik Kurula ayrıntılı

bir yazılı açıklama sunmalıdır.

5.1.43. Araştırmacı; destekleyicinin, Etik Kurulun, Bakanlığın araştırmayı sonlandırması veya

geçici olarak durdurması halinde, araştırmanın yürütüldüğü kurumu gerekçesi ile birlikte

bilgilendirmelidir.

5.1.44. Araştırmacı; araştırma tamamlandıktan sonra, araştırmanın yürütüldüğü kurumun, Etik

Kurulun ve Bakanlığın bilgilendirildiğinden emin olmalıdır.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 14/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

6. DESTEKLEYİCİ

6.1. Destekleyicinin Görev ve Sorumlulukları

6.1.1. Destekleyici, araştırma protokolüne, İyi Klinik Uygulamaları ilkelerine ve ilgili

mevzuata uygun olarak araştırmanın gerçekleştirilmesi, verilerin oluşturulması, belgelenmesi,

kaydedilmesi ve raporlanmasını sağlamak için yazılı standart çalışma yöntemleri oluşturmak,

kalite güvence ve kalite kontrol sistemlerini uygulamak ve sürdürmekten sorumludur.

6.1.2. Destekleyici, destekleyici tarafından gerçekleştirilecek izleme ve yoklamalar ile

Bakanlık ve ilgili sağlık otoriteleri tarafından gerçekleştirilecek denetimler için araştırmayla

ilişkili bütün merkezlere, kaynak verilere ve belgelere doğrudan erişim sağlamak için ilgili

bütün tarafların uzlaşmasını sağlamaktan sorumludur.

6.1.3. Bütün verilerin güvenilirliğini ve doğru işlenmesini sağlamak amacıyla veri işleme ile

ilgili tüm aşamalarda kalite kontrolü uygulanmalıdır.

6.1.4. Destekleyici ile araştırmacı ve/veya klinik araştırmaya katılan diğer taraflar arasındaki

bütün anlaşmalar protokolün bir parçası veya ayrı bir anlaşma şeklinde yazılı olarak

yapılmalıdır.

6.1.5. Destekleyici, araştırmayla ilgili görevlerinin tamamını veya bir kısmını sözleşmeli

araştırma kuruluşuna devredebilir. Sözleşmeli araştırma kuruluşunun seçimi destekleyicinin

sorumluluğundadır. Ancak araştırma verilerinin kalitesi ve doğruluğuna ilişkin nihai

sorumluluk her zaman destekleyiciye aittir. Sözleşmeli araştırma kuruluşu kalite güvencesi ve

kalite kontrolü ile ilgili sistemleri uygulamalıdır.

6.1.6. Sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredilen ve devralınan araştırmayla ilişkili herhangi

bir görev veya işlev yazılı olarak belirtilmelidir.

6.1.7. Sözleşmeli araştırma kuruluşuna özellikle devredilmeyen ve/veya devralınmayan

araştırmayla ilgili herhangi bir görevin sorumluluğu destekleyiciye aittir.

6.1.8. Kılavuzda destekleyiciye yapılan bütün atıflar, sözleşmeli araştırma kuruluşunun

devraldığı görevler ölçüsünde, sözleşmeli araştırma kuruluşunu da kapsamaktadır.

6.1.9. Destekleyici, protokol ile olgu rapor formlarının tasarımından analizlerin planlanması

ve klinik araştırma ara raporu ile çalışma sonu klinik araştırma raporlarının analizi ve

hazırlanması dahil araştırma sürecinin bütün aşamaları için uygun nitelikte personelle

çalışmalıdır.

6.1.10. Destekleyici, araştırmayla ilişkili soru veya sorunlara hemen cevap vermeye hazır ve

uygun niteliklere sahip tıbbi personel ile çalışmalıdır. Gerekli olduğu takdirde, bu amaç

doğrultusunda dışarıdan danışman alabilir.

6.1.11. Destekleyici, araştırmanın yürütülme şeklini izlemek; verileri işlemek, doğrulamak ve

istatistiksel analizlerini gerçekleştirmek; ayrıca araştırma raporlarını hazırlamak için uygun

nitelikteki kişilerle çalışmalıdır.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 15/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

6.1.12. Destekleyici, güvenlilik verileri ve kritik etkililik sonlanım noktaları dahil olmak

üzere, klinik araştırmada kaydedilen ilerlemeyi belirli aralıklarla değerlendirmek ve

destekleyiciye araştırmanın devam etmesi, değiştirilmesi veya sonlandırılması yönünde

öneride bulunmak için bir bağımsız veri izleme komitesi oluşturabilir. Bağımsız veri izleme

komitesi için çalışma yöntemleri oluşturulmuş olmalı ve bağımsız veri izleme komitesi

gerçekleştirdiği bütün toplantıların tutanaklarını saklamalıdır.

6.1.13. Destekleyici, araştırma verileri elektronik olarak işlendiği ve/veya araştırma verileri

için uzaktan elektronik veri sistemleri kullanıldığı zaman;

• Elektronik veri işleme sistemlerinin destekleyicinin uyması gereken eksiksiz, doğru,

güvenilir ve tutarlı validasyon şartlarına uygun olmasını sağlamalı ve belgelendirmeli,

• Bu sistemlerin kullanılmasına ilişkin standart çalışma yöntemlerini oluşturmalı,

• Sistemlere ait veri değişikliklerinin belgelenmesi ve yoklama izlemi, veri izlemi,

düzeltme izleminin saklanması gibi önceden girilen verilerin silinmesini engelleyecek

şekilde veri değişikliğine izin veren bir tasarıma sahip olmasını sağlamalı,

• Verilere yetkisiz erişimi engelleyen bir güvenlik sistemi bulundurmalı,

• Verilerde değişiklik yapma yetkisine sahip kişilerin listesini tutmalı,

• Verilerin yeterli şekilde yedeklenmesini sağlamalı ve bunu sürdürmeli,

• Veri işleme sırasında verilerin değiştirilmesi halinde, orijinal veriler ve gözlemler

işlenen verilerle her zaman kıyaslanabilir olmasını sağlamalı,

• Varsa, körlemeyi korumalıdır.

6.1.14. Destekleyici, bildirilen verilerin her bir gönüllü için tanınmasını sağlayabilecek

özelliklere sahip gönüllü kodu kullanmalıdır.

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

tümünü elinde bulundurmalıdır.

6.1.16. Destekleyici, ürünün onaylandığı ve/veya destekleyicinin onay başvurusu yapmayı

düşündüğü ülkelerdeki ilgili mevzuata uygun olarak araştırmanın destekleyiciyi ilgilendiren

gerekli bütün belgelerini saklamalıdır.

6.1.17. Destekleyici, araştırma ürünü ile ilgili klinik araştırmayı durdurması halinde,

araştırmayla ilgili bütün belgeleri araştırmanın resmi olarak sonlandırılmasından itibaren en

az beş yıl saklamalıdır.

6.1.18. Destekleyici araştırma ürününe ait klinik araştırmayı durdurması halinde, bütün

araştırmacılara, Etik Kurula ve Bakanlığa gerekçesi ile bilgi vermelidir.

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

6.1.20. Destekleyici, araştırmacılara belgelerin saklanması gereğini yazılı olarak bildirmelidir.

Ayrıca araştırmayla ilgili belgelerin artık saklanması gerekmediğini de araştırmacılara yazılı

olarak bildirmelidir.

6.1.21. Destekleyici, araştırmacıların ve araştırmanın yapılacağı merkezlerin seçimini

yapmaktan sorumludur. Çok merkezli araştırmalar için koordinatör seçimi de destekleyicinin

sorumluluğundadır.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 16/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

6.1.22. Destekleyici, araştırmacılara araştırmayla ilgili anlaşmayı imzalamalarından önce

araştırma protokolünü ve güncel araştırma broşürünü sağlamalı, araştırmacıların bunları

incelemesi için yeterli zamanı tanımalıdır.

6.1.23. Destekleyici, aşağıdaki konularda araştırmacının kendisi ile anlaşma yapmasını

sağlamalı ve bu anlaşmayı onaylamak için araştırma protokolünü veya alternatif bir belgeyi

araştırmacıyla birlikte imzalamalıdır:

• Araştırmayı İyi Klinik Uygulamalarına, ilgili mevzuata; destekleyicinin kabul

ettiği, Etik Kurulun olumlu görüş verdiği ve Bakanlığın onayladığı protokole

uygun şekilde gerçekleştirmek,

• Veri kaydetme ve/veya raporlama ile ilgili usullere uymak,

• İzleme, yoklama ve denetime izin vermek,

• Araştırmacı dosyalarında yer alması gereken belgeleri, destekleyicinin belgelere

artık ihtiyaç duyulmadığını bildirdiği zamana kadar elinde bulundurmak.

6.1.24. Destekleyici, araştırmayı başlatmadan önce araştırmayla ilgili bütün görev ve

sorumluluklarını tanımlamalı, uygulamaya sokmalıdır.

6.1.25. Destekleyici, ilgili mevzuatın gerektirmesi durumunda, yanlış uygulama veya

ihmalden kaynaklanacak olaylar hariç, araştırmadan doğacak taleplere veya ihtiyaçlara göre

araştırmacı için yasal ve mali sigorta kapsamlı sigorta yapmalı veya meydana gelecek zararı

tazmin etmelidir.

6.1.26. Araştırmayla ilgili yaralanmalar için sağlanacak tedavilerin maliyeti destekleyicinin

standart çalışma yöntemlerinde belirtilmiş olmalıdır.

6.1.27. Araştırma gönüllülerine tazminat verildiğinde, tazminat yöntemi ve şekli ilgili

mevzuata uygun olmalıdır.

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

belgelenmelidir.

6.1.29. Destekleyici, klinik araştırmayı başlatmadan önce inceleme, kabul ve/veya

araştırmaya başlama izni için gerekli olan bütün başvuruları Bakanlığa sunmalıdır. Yapılan

bildirimlerin tümünde tarih olmalı ve protokolün tanınmasını sağlayacak kadar yeterli bilgi

içermelidir.

6.1.30. Destekleyici, çok merkezli araştırmalarda araştırmanın yürütüldüğü merkezlere

araştırmanın bu merkezlerde de yapılacağına dair bir bildirim yapmalıdır. Bu bildirim,

araştırmanın etik kurul onayı, Bakanlık iznini, araştırma protokolünün özetini, bilgilendirilmiş

gönüllü olur formunu ve varsa biyolojik materyal transfer formunu içermelidir.

6.1.31. Destekleyici. araştırmaları planlarken araştırma ürünü için klinik öncesi

araştırmalardan ve/veya klinik araştırmalardan elde edilecek verilerle; kullanım yolu, dozaj,

kullanım süresi ve incelenecek araştırma popülasyonunun saptanmasını destekleyecek yeterli

güvenlilik ve etkililik verilerinin elde edildiğinden emin olmalıdır.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 17/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

6.1.32. Destekleyici, anlamlı yeni bilgiler temin edildikçe araştırma broşürünü

güncellemelidir.

6.1.33. Destekleyici, araştırma ürününün araştırma fazı için uygun olduğundan, geçerli olan

İyi İmalat Uygulamaları kurallarına uygun olarak üretildiğinden ve mümkünse körlemeyi

koruyacak şekilde kodlandırıldığından ve etiketlendirildiğinden emin olmalıdır. Ayrıca

etiketlendirme ilgili mevzuata uymalıdır.

6.1.34. Destekleyici, araştırma ürünü için kabul edilebilir saklama koşullarını, saklama

sürelerini, ürünün hazırlanması için gereken sıvıları ve yöntemleri ve mevcutsa, ürün

infüzyonu için gereken cihazları sağlamalıdır. Destekleyici konuyla ilgili tüm tarafları

bilgilendirmelidir.

6.1.35. Destekleyici, araştırma ürününün, nakliye ve saklanma esnasında kontaminasyonu ve

kabul edilemez derecede bozulmayı engelleyecek şekilde ambalajlandığından emin olmalıdır.

6.1.36. Körleştirilmiş araştırmalarda araştırma ürününe ilişkin kodlama sistemi, acil tıbbi bir

durum meydana gelmesi halinde; ürünlerin hızlı bir şekilde tanınmasını sağlayacak, ancak

körlemenin kırılmasını engelleyecek bir mekanizma içermelidir.

6.1.37. Destekleyici, klinik araştırma esnasında araştırma veya karşılaştırma ürününde anlamlı

formülasyon değişikliklerinin yapılması halinde; bu değişikliklerin ürünün farmakokinetik

profilini anlamlı şekilde değiştirip değiştirmediğini değerlendirmek amacıyla gerekli olan ek

çalışmaların sonuçları yeni formülasyon klinik araştırmalarda kullanılmadan önce temin

etmelidir.

6.1.38. Destekleyici, araştırmacılara ve araştırma merkezlerine araştırma ürünlerini temin

etmekle yükümlüdür.

6.1.39. Destekleyici, araştırmanın başlatılabilmesi için Etik Kurulun olumlu görüşünü ve

Bakanlık iznini almadan araştırma ürünlerini araştırma merkezine kesinlikle tedarik

etmemelidir.

6.1.40. Destekleyici, araştırma ürünlerinin işlenmesi ve depolanmasına ilişkin araştırmacının

izlemesi gereken talimatların ve bunların belgelendirilmesi işlemlerinin yazılı anlaşmalarda

yer aldığından emin olmalıdır. Söz konusu yöntemler ürünün güvenli bir şekilde alınmasını,

işlenmesini, depolanmasını, gönüllülere verilmesini, kullanılmamış ürünün gönüllülerden geri

alınmasını ve kullanılmamış ürünlerin destekleyiciye geri verilmesini veya destekleyici

tarafından izin verilen ve ilgili mevzuata uygun olan alternatif bir şekilde ilgili mevzuata göre

elden çıkarılmasını veya imha edilmesini sağlamalıdır.

6.1.41. Destekleyici aşağıdaki işlemlerin gerçekleştirilmesini sağlamalıdır:

• Araştırma ürünlerinin araştırmacılara zamanında sunulması,

• Araştırma ürünlerinin sevkıyatını, tüm teslim işlemlerini ve ürün imha edilmişse

bunu belgeleyen kayıtların tutulması veya tutturulması,

• Araştırma ürünlerinin geri alınması için ve bu geri alma işleminin

belgelendirilmesiyle ilgili bir sistemin yürütülmesi (örneğin hatalı ürünün geri

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 18/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

alınması, araştırmanın tamamlanmasından sonra kalan ürünlerin geri alınması, son

kullanım tarihi geçen ürünlerin geri alınması),

• Kullanılmamış araştırma ürünlerinin elden çıkarılması ve bunun

belgelendirilmesine ilişkin bir sistemin yürütülmesi,

• Araştırma ürünlerinin kullanım süresi boyunca stabil olduğundan emin olunmasını

sağlayacak önlemlerin alınması,

• Gerekli olduğunda spesifikasyonlarını yeniden teyit etmek üzere çalışmalarda

kullanılan araştırma ürünlerinden yeterli miktarda bulundurulması ve seri

numunelerinin analizleri ve özelliklerine ilişkin kayıtların tutulması,

• Numuneler, stabilitenin izin verdiği ölçüde çalışma verileri tamamlanıncaya kadar

veya yürürlükteki ruhsatlandırma koşullarının gerektirdiği süre kadar (bunlardan

hangisi daha uzun süreyi kapsıyorsa o kadar süre boyunca) saklanması.

6.1.42. Destekleyici, araştırmacıların araştırmayla ilgili izleme, yoklama, Etik Kurul

incelemesi, Bakanlık veya ilgili sağlık otoritelerinin denetimi ile ilgili kaynak verilerine veya

belgelerine doğrudan erişim sağlandığının prokotolde veya diğer yazılı anlaşmalarda

belirtildiğinden emin olmalıdır.

6.1.43. Destekleyici, araştırmayla ilgili izleme, yoklama ve denetim için kendi orijinal tıbbi

kayıtlarına doğrudan erişim sağlanmasına bütün gönüllülerin yazılı olarak onay verdiğinden

emin olmalıdır.

6.1.44. Destekleyici, araştırma ürünlerinin güvenlilik bakımından sürekli olarak

değerlendirilmesinden sorumludur.

6.1.45. Destekleyici, araştırmanın yürütülmesini ve/veya gönüllülerin güvenliğini olumsuz

şekilde etkileyecek, ayrıca araştırmanın yürütülmesine ilişkin olumlu görüşü değiştirebilecek

bulgular ortaya çıktığında; tüm ilgili araştırmacıları/araştırma merkezlerini, Etik Kurulu ve

Bakanlığı bilgilendirmelidir.

6.1.46. Destekleyici, hem ciddi hem de beklenmedik bütün advers reaksiyonlarının ilgili

araştırmacılara, gerektiğinde Etik Kurula ve Bakanlığa raporlanmasını hızlandırmalıdır.

6.1.47. Destekleyici, bütün güvenlilik güncellemelerini ve periyodik raporları Bakanlığa

sunmalıdır.

6.1.48. Gönüllülerin haklarının ve sağlığının korunması, bildirilen araştırma verilerinin doğru,

eksiksiz ve kaynak belgeler ile doğrulanabilir olması, araştırmanın mevcut onaylanmış

protokole, İyi Klinik Uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesini sağlamak

amacıyla araştırma izlenir.

6.1.49. Destekleyicinin rutin izleme veya kalite kontrol işlevlerinden bağımsız ve ayrı olan

yoklamayı yürütebilir. Bunun amacı, araştırmanın protokole, standart çalışma yöntemlerine,

İyi Klinik Uygulamalarına ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülüp yürütülmediğinin

değerlendirilmesidir.

6.1.50. Destekleyici, yoklamayı yürütmek üzere, klinik araştırma ve veri toplama

sistemlerinden bağımsız kişileri seçmelidir.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 19/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

6.1.51. Destekleyici, yoklama yapan kişilerin eğitim ve deneyiminin yoklamayı uygun bir

şekilde yürütebilmek için yeterli olduğundan emin olmalıdır. Yoklama yapan kişinin

niteliklerinin belgelendirilmesi gerekir.

6.1.52. Destekleyici klinik araştırmaların ve sistemlerin yoklamasını; neyin, nasıl, ne sıklıkta

yoklanacağına ilişkin ve yoklama raporlarının şekil ve içeriğine ilişkin yazılı yöntemlere göre

yürütmelidir. Bakanlığa veya ilgili sağlık otoritelerine sunulan yoklama raporunda

araştırmanın önemi, araştırmadaki gönüllü sayısı, araştırmanın türü ve ne derece karmaşık

olduğu, gönüllüler üzerindeki risk düzeyi ve belirlenen sonuçları olmalıdır. Ayrıca, yoklama

yapan kişilerin gözlemleri ve bulguları belgelendirilmelidir. Yoklama işleminin bağımsızlığını

ve değerini korumak için Bakanlık veya ilgili sağlık otoriteleri yoklama raporlarını rutin

olarak talep etmemelidir. Bakanlık veya ilgili sağlık otoriteleri ciddi İyi Klinik Uygulamaları

uyumsuzluğunun mevcut olması durumunda veya adli durum ya da soruşturma sırasında;

vaka bazında, denetim sırasında yoklama raporuna erişebilir.

6.1.53. Destekleyici, personelinin veya araştırmacının protokole, standart çalışma

yöntemlerine, İyi Klinik Uygulamalarına ve/veya ilgili mevzuata uymaması durumunda bu

uyumsuzluğu gidermek için hemen önlem almalıdır.

6.1.54. Destekleyici, izleme ve/veya yoklama sonucunda bir araştırmacının ciddi ve/veya

sürekli şekilde uyumsuzluğu belirlenirse; araştırmacının araştırmaya katılımını

sonlandırmalıdır. Araştırmacının katılımı uyumsuzluk nedeniyle sona eriyor ise destekleyici

hemen Bakanlığı ve Etik Kurulu bilgilendirmelidir.

6.1.55. Destekleyici, bir araştırmanın erken sonlandırılması veya geçici olarak durdurulması

durumunda, sonlandırma veya geçici olarak durdurma konusunu ve nedenlerini

araştırmacılara, Etik Kurula ve Bakanlığa bildirmelidir.

6.1.56. Destekleyici, araştırma tamamlandığında veya erken sonlandırıldığında, klinik

araştırma raporlarının hazırlanmasından ve Etik Kurula ve Bakanlığa sunulmasından

sorumludur.

6.1.57. Çok merkezli araştırmalarda destekleyici, olgu rapor formlarının araştırma yerlerinin

tümü için gerekli verileri içerecek şekilde tasarlanmasından, ek veri toplayan araştırmacılara,

ek verileri toplamak üzere tasarlanan ek olgu rapor formlarının sunulmasını sağlamalıdır.

6.1.58. Koordinatör araştırmacının, sorumlu araştırmacıların ve diğer yardımcı

araştırmacıların sorumlulukları araştırma başlamadan önce belgelendirilmelidir.

6.1.59. Tüm araştırmacılara, protokole uyulması hakkında ve klinik bulguların ve laboratuar

bulgularının değerlendirilmesi hususunda konulan tekdüze standartlar dizisine uymaları ve

olgu rapor formlarının doldurmaları yönünde bilgi verilmelidir.

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

7. İZLEME

7.1. İzleyiciler destekleyici tarafından tayin edilmelidir. İzleyiciler yeterli bir eğitime tabi

tutulmalı ve araştırmayı doğru bir şekilde izleyebilmek için gereken bilimsel ve/veya klinik

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 20/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

bilgiye sahip olmalıdır. İzleyicinin özellikleri belgelendirilmelidir. İzleyiciler, araştırma

ürünleri, araştırma protokolü, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, gönüllülere

sunulacak diğer yazılı bilgiler, destekleyicinin standart çalışma yöntemleri, İyi Klinik

Uygulamaları ve yürürlükteki ilgili mevzuat konusunda kapsamlı bilgiye sahip olmalıdır.

7.2. Destekleyici, araştırmanın uygun bir şekilde izlendiğinden emin olmalıdır. Destekleyici,

izlemenin kapsamının saptanmasında, araştırmanın amacı, tasarımı, büyüklüğü, ne derecede

karmaşık olduğu, körlenmesi ve sonlanım noktaları gibi konuları dikkate almalıdır. Genellikle

araştırmadan önce, araştırma süresince ve sonrasında yerinde izleme yapmak gerekmektedir.

7.3. İzleyiciler, destekleyicinin ihtiyaçlarına göre araştırma ve araştırma yeri açısından ilgili

ve gerekli olduğunda aşağıdaki faaliyetleri gerçekleştirir:

• Destekleyici ve araştırmacı arasında iletişim görevinin üstlenilmesi,

• Araştırmacının uygun özelliklere ve kaynaklara sahip olduğunun doğrulanması,

bunların araştırma süresince uygun olduğundan emin olunması ve laboratuar ve

ekipman dahil olmak üzere ekip ve tesislerin araştırmayı yürütmek için güvenli ve

uygun olduğundan ve bunların araştırma süresince uygun olmaya devam ettiğinden

emin olunması,

• Araştırma ürünlerinin aşağıdaki koşulları yerine getirdiğinin doğrulanması:

o Saklama sürelerinin ve koşullarının kabul edilebilir olması, ürünlerin araştırma

süresince yeterli düzeyde bulunması,

o Araştırma ürünlerinin yalnızca ürünü almaya uygun gönüllülere, protokolde

belirtilen doz ve sürelerde verildiğinden emin olunması,

o Araştırma ürünlerinin uygun şekilde kullanılması, işlenmesi, depolanması ve

geri verilmesine ilişkin olarak gönüllülere gereken talimatların verilmiş

olmasından emin olunması,

o Araştırma ürünlerinin araştırma yerlerinden alınması, kullanılması ve geri

verilmesinin uygun şekilde kontrol edilmesi ve belgelendirilmesi,

o Araştırma yerlerindeki kullanılmayan araştırma ürünleriyle ilgili

düzenlemelerin ilgili mevzuata uygun olması.

• Araştırmacının onaylanan protokole ve mevcutsa bütün onaylanmış değişikliklere

uyduğundan emin olunması,

• Araştırmaya katılmadan önce bütün gönüllülerden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü

olurunun alındığından emin olunması,

• Araştırmacının; mevcut araştırma broşürünü, araştırma ile ilgili gerekli bütün belgeleri

ve araştırmanın uygun bir şekilde yürütülmesi ve yürürlükteki ilgili mevzuata uyması

için gerekli olacak bütün araştırma malzemelerini aldığından emin olunması,

• Araştırmacı ve araştırma ekibinin araştırma protokolünde belirtilen ve destekleyici ve

araştırmacı arasındaki yazılı anlaşmalarla belgelenen tüm yükümlülüklerini

yürüttüklerinden ve bu görevleri yetkisiz kişilere devretmediklerinden emin olunması,

• Araştırmacının yalnızca uygun gönüllüleri araştırmaya dahil ettiğinden emin olunması,

• Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme tarihlerinin bildirilmesi.

• Kaynak verilerinin ve diğer araştırma kayıtlarının doğru, eksiksiz, güncellenmiş

olduğundan ve tutulduğundan emin olunması.

• Araştırmacının gereken bütün raporları, bildirimleri, uygulamaları ve bilgileri

sunduğundan ve bu belgelerin doğru, eksiksiz, zamanında hazırlanmış, okunaklı,

tarihlendirilmiş ve araştırmayı tanımladığından emin olunması,

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 21/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

• Olgu rapor formu (ORF) girişlerinin, kaynak verilerinin ve araştırmayla ilgili diğer

kayıtların birbirleriyle karşılaştırılmak suretiyle doğruluğunun ve eksik olmadığının

kontrol edilmesi,

• İzleyici spesifik olarak şunların gerçekleştiğinden emin olmalıdır:

o Protokolün gerektirdiği verilerin ORF'ler üzerinde doğru olarak rapor

edildiğinden ve kaynak verilerle tutarlı olduğundan,

o Doz ve/veya tedavi üzerindeki herhangi bir değişikliğin gönüllülerin her biri

için gerektiği gibi belgelendirildiğinden,

o Advers olayların, birlikte kullanılan ilaçların ve aynı dönemde ortaya çıkan

hastalıkların araştırma protokolüne ve ORF'lere uygun olarak rapor

edildiğinden,

o Gönüllülerin gerçekleştirmediği ziyaretlerin, yapılmayan testlerin ve

muayenelerin ORF'ler üzerinde net bir şekilde rapor edildiğinden,

o Araştırmaya alınmış olan gönüllülerin araştırmadan çekilmesi veya araştırmayı

bırakması halinde durumun ORF'ler üzerinde rapor edildiğinden ve gerekli

açıklamanın yapıldığından,

o Araştırmacının ORF doldurulmasındaki herhangi bir hata, eksiklik veya

okunamama durumu konusunda bilgilendirilmesinden,

o 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,

o Bütün advers olayların İyi Klinik Uygulamalarına ve araştırma protokolüne

uygun olarak; Bakanlığa, Etik Kurula ve destekleyiciye uygun bir şekilde rapor

edildiğinden,

o Araştırmacının temel belgeleri muhafaza ettiğinden,

o Araştırma protokolü, standart çalışma yöntemleri, İyi Klinik Uygulamaları ve

ilgili mevzuat hükümlerinden sapmalar olduğunda bunların araştırmacıya

bildirmesi ve tespit edilen sapmaların yeniden meydana gelmesini engellemeye

yönelik adımların atılmasından.

7.4. İzleyici, destekleyicinin yazılı standart çalışma yöntemlerine, ilgili mevzuata ve spesifik

bir araştırmayı izlemek üzere araştırmacı tarafından belirtilen yöntemlere uymalıdır.

7.5. İzleyici, araştırma yerine yapılan ziyaretin veya araştırmayla ilgili bildirimin ardından

destekleyiciye yazılı bir rapor sunmalıdır. Raporda tarih, araştırma yeri; izleyicinin,

araştırmacının ve temas edilen diğer kişilerin ismi belirtilmelidir. Raporlara izleyicinin

gözlemlerinin özeti, izleyicinin anlamlı bulduğu bulgular, sapmalar, eksiklikler, sonuçlar,

atılmış veya atılması gereken adımlar ve/veya uyumu garantilemek için izleyicinin beyanları

dahil edilmelidir. İzleyici raporunun destekleyici tarafından incelenmesi ve takip edilmesi

destekleyicinin görevlendirdiği bir kişi tarafından belgelendirilmelidir.

8. KLİNİK ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ VE PROTOKOL DEĞİŞİKLİKLERİ

Araştırma protokolünün içeriği genellikle aşağıda belirtilen konulardan oluşmalıdır. Ancak

araştırma merkezine özgü bilgiler ayrı protokol sayfalarında veya ayrı bir anlaşmada

belirtilebilir ve aşağıda listelenen bilgilerin bazıları araştırma broşürü gibi protokolde referans

yapılan diğer belgelerde yer alabilir:

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 22/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

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

tarihi de belirtilmelidir.

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

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

ismi ve unvanı.

8.4. Destekleyicinin araştırmadaki tıbbi danışmanının (veya uygun olduğunda diş hekiminin)

ismi, unvanı, adresi ve telefon numaraları.

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

adresi ve telefon numaraları.

8.6. Araştırma yeriyle ilişkili tıbbi (veya diş sağlığıyla ilgili) bütün kararlardan sorumlu olan

uygun nitelikli hekimin (veya diş hekiminin) ismi, unvanı, adresi ve telefon numaraları.

8.7. Araştırmaya ilgili klinik laboratuarların ve diğer tıbbi ve/veya medikal departmanların

ve/veya kurumların adresi.

8.8. Varsa, araştırma ürünlerinin ismi ve açıklaması.

8.9. Klinik olmayan çalışmalardan elde edilen bulguların, potansiyel olarak klinik anlam

taşıyan bulguların ve araştırmayla ilgili klinik araştırmalardan elde edilen bulguların özeti.

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

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

gerekçelendirilmesi.

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

yürütüleceğini belirten beyan.

8.13. İncelenecek popülasyonun tanımı.

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

referanslar.

8.15. Araştırmanın hedefleri ve amacının ayrıntılı olarak açıklanması.

8.16. Araştırmanın bilimsel bütünlüğü ve araştırmadan elde edilen verilerin inanılırlığı büyük

oranda araştırma tasarımına bağlıdır. Araştırma tasarımı ile ilgili yapılan açıklama

aşağıdakileri kapsamalıdır:

• Araştırma süresince ölçülecek primer sonlanım noktalarına, mevcutsa ikincil sonlanım

noktalarına ilişkin beyanın spesifik olarak belirtilmesi,

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 23/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

• Yürütülecek araştırma türünün/tasarımının açıklanması (örneğin çift kör, plasebo

kontrollü, paralel tasarım), araştırma tasarımı, yöntemleri ve aşamalarının bir şema ile

gösterilmesi,

• Taraflılığı minimum düzeye indirecek/önleyecek önlemlerin (örneğin randomizasyon,

körleme) açıklanması,

• Araştırma tedavilerinin ve araştırma ürünlerinin dozajı ve dozaj rejiminin açıklanması.

Ayrıca araştırma ürünlerinin dozaj formu, ambalajı ve etiketinin açıkça belirtilmesi,

• Beklenen gönüllü katılım süresi, mevcutsa gönüllülerin takibine ait süre dahil olmak

üzere bütün araştırma süresinin açıklanması,

• Araştırmanın bölümleri ve araştırmanın tamamı açısından araştırmayı durdurma

kuralları veya bitirme kriterlerinin gönüllüler için bireysel olarak açıklanması,

• Mevcutsa, araştırma ürününün kullanım hesabını verme (drug accountability)

yöntemleri,

• Araştırmanın tedavi randomizasyon kodlarının sürdürülmesi ve bu kodların kırılması

yöntemleri,

• Olgu rapor formları üzerinde doğrudan kaydedilecek (önceden yazılmamış veya

elektronik olarak kaydedilmemiş) ve kaynak veri olarak değerlendirilebilecek verilerin

belirlenmesi.

8.17. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri.

8.18. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri.

8.19. Gönüllülerin araştırmadan çekilme kriterleri ve aşağıdakileri açıklayan yöntemler:

• Gönüllülerin araştırmadan ne zaman ve nasıl geri çekileceği veya çıkartılacağı,

• Geri çekilen veya araştırmadan çıkartılan gönüllüler için toplanacak verilerin türü

ve zamanlaması,

• Gönüllülerin yerine yeni gönüllü alınıp alınmayacağı, alınacaksa bunun nasıl

yapılacağı,

• Araştırmadan geri çekilen veya çıkartılan gönüllülerin takibi.

8.20. Bütün ürünlerin isimleri, dozları, doz programı, uygulama yolu dahil uygulanacak

tedaviler, her araştırma ürünü tedavisi/araştırma tedavi grubu/araştırma kolu için gönüllülerin

takip dönemleri dahil tedavi süreleri.

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

ilacı dahil).

8.22. Gönüllü uyumunu izleme yöntemleri.

8.23. Etkililik parametrelerinin belirtilmesi.

8.24. Etkililik parametrelerini değerlendirme, kaydetme ve inceleme yöntemleri ve

zamanlaması.

8.25. Güvenlilik değerlendirmesi:

• Güvenlilik parametrelerinin belirtilmesi.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 24/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

• Güvenlilik parametrelerini değerlendirme, kaydetme ve inceleme yöntemleri ve

zamanlaması,

• Advers olay ve aynı anda gelişen hastalıklara ilişkin rapor verme ve bunları

kaydetme yöntemleri,

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

8.26. İstatistik:

• Planlanan ara analizlerin zamanlaması dahil, uygulanacak istatistiksel yöntemlerin

açıklanması,

• Araştırmaya dahil edilmesi planlanan gönüllü sayısı. Çok merkezli araştırmalarda,

her araştırma yeri için dahil edilmesi öngörülen gönüllü sayısı belirtilmelidir.

Araştırmanın gücü ile ilgili değerlendirmeler ve klinik gerekçe dahil seçilen

örneklem büyüklüğünün seçilme nedeni,

• Kullanılacak anlamlılık düzeyi,

• Araştırmayı sona erdirme kriterleri,

• Eksik kalan, kullanılmayan veya gerçeğe uymayan veriler konusunda hesap verme

yöntemi,

• Orijinal istatistiksel plandan sapmaların rapor edilmesine ilişkin yöntemler

(orijinal istatistik plandan sapmalar protokolde ve/veya uygun olduğunda sonuç

raporunda açıklanmalı ve gerekçelendirilmelidir.),

• Analizlere dahil edilecek gönüllülerin seçimi (bütün uygun gönüllüler,

değerlendirilebilir gönüllüler, randomize edilmiş gönüllüler, araştırma ürünü almış

gönüllüler gibi).

8.27. Destekleyici, araştırmacının kaynak verilere doğrudan erişimini sağlayarak araştırmayla

ilgili izleme, yoklama ve denetimlerine izin vereceğinin protokolde veya diğer yazılı

anlaşmalarda belirtildiğinden emin olmalıdır.

8.28. Araştırmayla ilgili etik değerlendirmelerin açıklanması.

8.29. Verilerin işlenmesi ve kayıtlarının tutulması.

8.30. Ayrı bir anlaşmada belirtilmemişse finansman ve sigorta.

8.31. Ayrı bir anlaşmada belirtilmemişse yayım politikası.

9. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

9.1. Gönüllülerden bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınırken ve bunu belgelerken, İyi Klinik

Uygulamaları ve kaynağını güncel Helsinki Bildirgesi’nden alan etik ilkelere uyulmalıdır.

Araştırma gönüllülerine verilecek olan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer

yazılı bilgiler için araştırmaya başlamadan önce Etik Kuruldan yazılı olumlu görüş ve

Bakanlıktan izin alınmış olmalıdır.

9.2. Gönüllülere verilecek olan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve diğer yazılı

bilgiler, gönüllünün verdiği onayla ilgili olarak edinilen yeni bilgiler ışığında gözden

geçirilmelidir. Gözden geçirilmiş olan herhangi bir bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve

diğer yazılı bilgiler kullanılmadan önce Etik Kuruldan yazılı olumlu görüş ve Bakanlıktan izin

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 25/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

alınmış olmalıdır. Gönüllü veya gönüllünün yasal temsilcisi, gönüllünün araştırmaya devam

etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği zaman hemen bilgilendirilmelidir. Söz

konusu bilgilerin paylaşılması durumu mutlaka belgelenmelidir.

9.3. Araştırmacı veya araştırma ekibinden herhangi bir kişi, gönüllüyü araştırmaya katılması

veya devam etmesi yönünde zorlamamalı veya uygunsuzca etkilememelidir.

9.4. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dahil olmak üzere araştırmaya ilişkin sözlü

bilgilerin ve/veya yazılı belgelerin hiçbirisi, gönüllü/yasal temsilcisinin yasal haklarını

ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içeremez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici

veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülükten

kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

9.5. Gönüllü veya yasal temsilcisi, araştırmanın ilgili bütün yönleri hakkında

bilgilendirmelidir.

9.6. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dahil olmak üzere araştırma hakkındaki sözlü ve

yazılı bilgi ve belgelerde kullanılacak dil, gönüllü/yasal temsilcisi ve/veya tarafsız tanığın

anlayabileceği şekilde, teknik terimlerden olabildiğince uzak ve kullanılan bir dil olmalıdır.

9.7. Bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınırken, araştırmanın ayrıntıları hakkında soru sormak ve

araştırmaya katılıp katılmama kararını verebilmesi için gönüllüye veya yasal temsilcisine

geniş bir zaman tanınmalıdır. Araştırmaya ilişkin bütün sorular bilgilendirmeyi yapan kişi

tarafından gönüllüyü veya yasal temsilcisini tatmin edecek düzeyde cevaplandırılmalıdır.

9.8. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, gönüllünün araştırmaya katılmasından önce;

gönüllü, bilgilendirilmiş gönüllü oluru görüşmesini yapan kişi ve gerektiğinde gönüllünün

yasal temsilcisi ve tarafsız tanık tarafından, ad ve soyadı kişilerin kendi el yazısı ile yazılmak

şartıyla, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun her

sayfasında gönüllünün parafı bulunmalıdır.

9.9. Gönüllünün veya yasal temsilcisinin okuma-yazması yoksa veya gönüllü görme

özürlüyse, 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 (okuma-yazması

yoksa parmak izi alındıktan) ve tarih attıktan sonra, tarafsız tanık olur formunu imzalamalı ve

tarih atmalıdır. Olur formunu imzalamakla tanık, olur formundaki bilgiler ve diğer yazılı

bilgilerin gönüllüye veya yasal temsilcisine doğru bir şekilde anlatıldığına, gönüllü veya yasal

temsilcisi tarafından anlaşıldığına ve bilgilendirilmiş olurun gönüllü veya yasal temsilcisinin

gönüllü rızasıyla verildiğine tanık olmuş ve bunu tasdik etmiş olur.

9.10. Bilgilendirilmiş gönüllü oluru görüşmesi, gönüllülere verilen yazılı bilgilendirilmiş

gönüllü olur formu ve diğer yazılı bilgiler asgari olarak aşağıdaki konulara ilişkin

açıklamaları içermelidir:

• Çalışmanın bir araştırma olduğu,

• Araştırmanın amacı,

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 26/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

• Araştırmada uygulanacak tedaviler, farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma

gruplarına rasgele atanma olasılığının bulunduğu,

• Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere

izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü,

• Gönüllünün sorumlulukları,

• Araştırmanın deneysel kısımları,

• Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya loğusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs

veya süt çocuklarının) maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar,

• Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından

hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında

bilgilendirildiği,

• Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve

bunların olası yarar ve riskleri,

• Araştırmayla ilişkili bir yaralanma olması halinde gönüllüye verilecek tazminat

ve/veya sağlanacak tedaviler,

• Gönüllünün araştırmaya katılımının isteğe bağlı olduğu ve gönüllünün istediği

zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını

kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceği veya araştırmadan

çekilebileceği,

• İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık

otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin

bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü

olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisinin söz konusu

erişime izin vermiş olacağı,

• İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli

tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması

halinde bile gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı,

• Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme

isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya yasal

temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği,

• Gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili

herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa

geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları,

• Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar

ve/veya nedenler,

• Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre,

• Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı.

9.11. Araştırmaya katılmadan önce, gönüllü veya gönüllünün yasal temsilcisine imzalı ve

tarihli yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve gönüllüye verilen diğer yazılı bilgilerin bir

kopyası verilmelidir. Gönüllünün araştırmaya katılımı süresince, gönüllü veya gönüllünün

yasal temsilcisine imzalı ve tarihli olur formu güncellemelerinin bir kopyası ve gönüllülere

verilen yazılı bilgilerde yapılan herhangi bir değişikliğin kopyası verilmelidir. Bu

bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarının bir nüshası araştırmacıda, diğer nüshası gönüllüde

bulunmalıdır.

9.12. Klinik araştırma, gönüllünün sadece yasal temsilcisinin onayıyla araştırmaya

kaydolabildiği bir araştırma olduğunda (örneğin çocuklar veya ileri derece demans hastaları),

gönüllü de kendi algılama kapasitesi ölçüsünde araştırma hakkında bilgilendirilmeli ve

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 27/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

mümkünse yazılı bilgilendirilmiş olur formu gönüllünün kendisi tarafından onaylanmalı,

imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.

9.13. Madde 9.14.’de belirtilen durumlar hariç, tedavi amaçlı olmayan bir araştırma

(gönüllünün elde edeceği beklenen doğrudan herhangi bir klinik yararın bulunmadığı bir

araştırma), şahsen onay verebilen, yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalayabilen ve tarih

atabilen gönüllüler üzerinde gerçekleştirilmelidir.

9.14. Tedavi amaçlı olmayan araştırmalar, aşağıdaki koşulların yerine getirilmesi şartıyla,

gönüllünün yasal temsilcisinin onay verdiği gönüllüler üzerinde de gerçekleştirilebilir:

• Araştırmanın amaçlarının şahsen bilgilendirilmiş gönüllü oluru verebilen

gönüllülerdeki bir araştırma aracılığıyla yerine getirilememesi,

• Gönüllülerin maruz kalacağı öngörülen risklerin düşük olması,

• Gönüllü sağlığı üzerinde oluşabilecek olumsuz etkilerin en aza indirilebilmesi ve

düşük olması,

• Araştırmanın kanunen yasaklanmamış olması,

• Bu gibi gönüllülerin katılımı konusunda Etik Kuruldan olumlu görüş alınması ve

yazılı olumlu görüşün bu hususu kapsaması.

Haklı gerekçeli bir istisnai durum bulunmadığı sürece, bu gibi araştırmalar araştırma

ürününün hedeflediği bir hastalığı veya durumu bulunan hastalar üzerinde

gerçekleştirilmelidir. Bu gibi araştırmalara katılan gönüllüler yakından izlenmeli ve herhangi

bir şekilde rahatsızlığa maruz kalmaları halinde çalışmadan çıkartılmalıdır.

9.15. Gönüllünün hakları, güvenliği ve sağlığını korumak ve ilgili mevzuata uyulmasını

sağlamak amacıyla, gönüllünün önceden olurunu almanın mümkün olmadığı acil durumlarda,

varsa gönüllünün yasal temsilcisinin yazılı oluru istenmelidir. Gönüllünün yasal temsilcisinin

hazır bulunmadığı durumlarda gönüllünün araştırmaya katılımı hususunda Etik Kurul ve

Bakanlık tarafından önceden onaylanmış olan araştırma protokolünde belirtilen şartlara

uyulmalıdır. Bundan sonra gönüllü veya gönüllünün yasal temsilcisi araştırma hakkında en

kısa zamanda bilgilendirilmeli ve gönüllünün araştırmaya katılımının devamı veya

araştırmadan kendi isteğiyle çıkması hususunda gönüllünün ve/veya yasal temsilcisinin yazılı

oluru alınmalıdır.

10. ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ

10.1. Araştırma broşürü, araştırma ürünlerine ait klinik ve klinik olmayan verilerin bir

derlemesidir. Broşürün amacı araştırmacılara ve araştırmayla ilgili olan diğer kişilere bilgi

vererek; doz, doz sıklığı/aralığı, uygulama yöntemleri ve güvenlilik izleme yöntemleri gibi

araştırma protokolünün birçok kilit özelliğinin gerekçesini anlamalarını ve bunlara uyulmasını

sağlamaktır. Araştırma broşürü ayrıca klinik araştırma süresince gönüllülerin klinik bakımını

desteklemek üzere fikir verir. Bilgiler kısa, yalın, tarafsız, dengeli ve tanıtım amacı

güdülmeden sunulmalı; potansiyel araştırmacının anlayacağı ve araştırmanın uygunluğu

konusunda tarafsız bir risk-yarar değerlendirmesi yapmasını sağlayacak şekilde olmalıdır.

Tıbbi açıdan yetkin bir kişi araştırma broşürü metnindeki düzeltme sürecine katılabilir; ancak

bu durum, açıklanan verileri üreten disiplinlerce araştırma broşüründe onaylanmış olmalıdır.

Bu kılavuzda araştırma broşürüne dahil edilmesi gereken minimum bilgilerin sınırlarını çizer

ve tasarımı konusunda öneriler verir.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 28/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

10.2. Mevcut bilgi türü ve kapsamının, araştırma ürününün geliştirilme aşamasına göre

değişmesi beklenir. Araştırma ürünü ülkemizde pazarlanıyorsa ve farmakolojisi hekimler

tarafından büyük oranda anlaşılıyorsa kapsamlı bir araştırma broşürüne ihtiyaç olmayabilir.

Bakanlık izin verdiği takdirde araştırma ürünüyle ilgili, araştırmacı açısından önemli

olabilecek bütün hususlar hakkında güncel, kapsamlı ve ayrıntılı bilgilerin dahil edilmesi

koşuluyla ürünün bilgilendirme broşürüne, kısa ürün bilgisine, kullanma talimatına veya

etikete uygun bir alternatif olabilir. Pazarlanan ürün yeni kullanım (endikasyon) için

inceleniyorsa, bu yeni kullanıma ilişkin bir araştırma broşürü hazırlanmalıdır.

10.3. Araştırma broşürü en azından yıllık olarak gözden geçirilmeli, destekleyicinin yazılı

yöntemlerine uygun olarak gereken sıklıkta revize edilmelidir. Geliştirme aşamasına ve ilgili

yeni bilgilerin çıkmasına bağlı olarak sık sık revizyon yapmak gerekebilir. Ancak bu yeni

bilgilerin onaylanmak üzere Etik Kurula ve Bakanlığa iletilmesi gerekir.

10.4. Destekleyici, araştırmacılara güncel bir araştırma broşürü verilmesini sağlamakla; Etik

Kurula ve Bakanlığa güncel araştırma broşürünü sunmakla yükümlüdür. Araştırmacı

tarafından desteklenen bir araştırmada araştırmacı, ticari bir üretici tarafından araştırma

broşürü sağlanıp sağlanmadığını saptamalıdır. Araştırma broşürü, araştırmacı tarafından

sağlanıyorsa bu kişi araştırma ekibine gerekli bilgiyi vermelidir.

10.5. Araştırma broşürü başlık sayfası ve gizlilik beyanını içermelidir:

10.5.1. Başl ı k sayfas ı: Destekleyicinin ismi, her araştırma ürününün kimliği (araştırma

numarası, kimyasal ismi veya onaylanmış jenerik ismi, yasal açıdan izin veriliyorsa ve

destekleyici tarafından isteniyorsa ticari isimleri). Ayrıca bir baskı numarasının sunulması ve

bir önceki baskının numarası ve tarihine referans yapılması önerilmektedir. Bunun örneği

madde 10.7’de sunulmuştur.

10.5.2. Gizlilik Beyan ı: Destekleyici, araştırmacının araştırma broşürünü yalnızca

bilgilendirme amacıyla araştırma ekibi, Etik Kurul ve Bakanlık tarafından kullanılacak gizli

bir belge olduğunu belirten bir beyanda bulunmak isteyebilir.

10.6. Araştırma broşürü aşağıdaki bölümlerden oluşmalı ve her birinde uygun olan

durumlarda ilgili literatür referansları belirtilmelidir.

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

10.6.2. Özet: Kısa (tercihen iki sayfayı geçmeyen) ve araştırma ürününün klinik geliştirme

aşamasında önemli olan anlamlı fiziksel, kimyasal, farmasötik, farmakolojik, toksikolojik,

farmakokinetik, metabolik ve klinik bilgilerin vurgulandığı bir özet sunulmalıdır.

10.6.3. Giri ş: 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.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 29/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

10.6.4. Fiziksel, Kimyasal ve Farmasötik Özellikler ve Formülasyon: Araştırma ürünündeki

maddeler (kimyasal ve/veya yapısal formüller dahil) açıklanmalı ve ilgili fiziksel, kimyasal ve

farmasötik özelliklerle ilgili kısa bir özet sunulmalıdır. Uygun güvenlilik önlemlerinin

araştırma süresince alınmasını sağlamak üzere, yardımcı maddeler dahil, kullanılan formüller

açıklanmalı ve klinik açıdan önemliyse gerekçelendirilmelidir. Dozaj formlarının depolanması

ve işlenmesi ile ilgili bilgiler sunulmalıdır. Diğer bilinen bileşiklerle yapısal benzerlikler

belirtilmelidir.

10.6.5. Klinik Olmayan Çal ı ş malar: Anlamlı bütün klinik olmayan ilgili farmakolojik,

toksikolojik, farmakokinetik ve araştırma ürününe ait metabolizma incelemeleri sonuçlarının

özet şekilde sunulması gerekir. Bu özet; kullanılan yöntemi, sonuçları, araştırılan terapötik

etkilere ve insanlar üzerindeki olumsuz veya istenmeyen etkilere ilişkin bulguların öneminin

tartışılmasını içermelidir. Sunulan bilgiler uygun olduğunda, biliniyorsa aşağıdakileri de

içermelidir:

• Üzerinde test yapılan hayvan türleri,

• Her bir araştırma grubundaki hayvan sayısı ve bunların cinsiyeti,

• Uygulanan dozun birimi (örneğin mg/kg, ml/kg),

• Doz aralığı,

• Uygulama yolu,

• Doz süresi,

• Sistemik dağılımla ilgili bilgiler,

• Maruziyet sonrası takibin süresi,

• Aşağıdaki konular da dahil olmak üzere elde edilen bulgular:

o Farmakolojik veya toksik etkilerin doğası ve sıklığı,

o Farmakolojik veya toksik etkilerin şiddeti veya yoğunluğu,

o Etkilerin başlama süresi,

o Etkilerin geri dönüşlülüğü,

o Etkilerin süresi,

o Doz-yanıt ilişkisi.

Sunumu netleştirmek için uygun olduğunda tablo formatı veya listeler kullanılmalıdır.

Aşağıdaki bölümlerde çalışmalardan elde edilen en önemli bulgular, gözlemlenen etkilerin

doz-yanıt ilişkisi, insanlar açısından anlamlılığı ve insanlarda incelenmesi gereken herhangi

bir yanı dahil tartışılmalıdır.

Uygun olduğunda, aynı hayvan türlerindeki etkili ve toksik olmayan doz bulguları

karşılaştırılmalıdır (terapötik indeks tartışılmalıdır). Bu bilgilerin insanlar için önerilen doz

açısından önemi belirtilmelidir. Mümkün olduğunda karşılaştırmalar mg/kg bazında değil

kan/doku düzeyi cinsinden yapılmalıdır.

Klinik Olmayan Farmakoloji: Araştırma ürününün farmakolojik özelliklerinin, uygun

olduğunda hayvanlarda incelenen anlamlı metabolitlerinin bir özeti araştırma broşürüne dahil

edilmelidir. Söz konusu özette potansiyel terapötik etkililiği (örneğin etkililik modelleri,

reseptöre bağlanma ve özgüllük) ve güvenliliği değerlendiren araştırmalar (örneğin

hedeflenen terapötik etkinin dışındaki diğer farmakolojik etkileri değerlendiren özel

araştırmalar) yer almalıdır.

Hayvanlardaki Farmakokinetik Özellikler ve Ürün Metabolizması: İncelenen bütün hayvan

türlerinde araştırma ürününün farmakokinetiği, biyolojik dönüşümü ve elden çıkarılması

özetlenmelidir. Bulgulara ilişkin tartışmalar, araştırma ürününün ve metabolitlerinin

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 30/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

emilimini, lokal ve sistemik biyoyararlanımını ve bunların hayvan türlerindeki farmakolojik

ve toksikolojik bulgularla ilişkisini içermelidir.

Toksikoloji: Farklı hayvan türleri üzerinde yürütülen ilgili araştırmalarda bulunan toksikolojik

etkilerin özeti tek doz, tekrarlanan doz, özel araştırmalar (örneğin tahriş etme ve duyarlılık

oluşturma), üreme toksisitesi, genotoksisite (mutajenisite) ve karsinojenisite başlıkları altında

sunulmalıdır.

10.6.6. İ nsanlar Üzerindeki Etkiler: Araştırma 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 ürünlerinin klinik araştırmalardan

elde edilen bulguları dışında kalan herhangi bir kullanılışı ile ilgili bulgular (örneğin

pazarlama süresince kazanılan deneyimler) hakkındaki edinimler de sunulmalıdır.

10.6.6.1. İnsanlardaki Farmakokinetik Özellikler ve Ürün Metabolizması: Mevcutsa,

aşağıdakiler de dahil olmak üzere araştırma ürünlerinin farmakokinetiği ile ilgili bilgilerin

özeti sunulmalıdır:

• Farmakokinetik özellikler (uygun olduğunda metabolizma, emilim, plazma

proteinlerine bağlanma ve eliminasyon),

• Referans dozaj formunu kullanarak araştırma ürününün biyoyararlanımı (mümkün

olduğunda mutlak biyoyararlanım ve/veya göreceli biyoyararlanım),

• Popülasyon alt grupları (örneğin cinsiyet, yaş ve organ fonksiyonu bozulmuş kişiler

bakımından),

• Etkileşimler (örneğin ürün-ürün etkileşimleri ve gıdalarla etkileşim),

• Diğer farmakokinetik veriler (örneğin klinik araştırmalarda gerçekleştirilen

popülasyon araştırmalarının sonuçları).

10.6.6.2. Güvenlilik ve Etkililik: Araştırma ürünleriyle (uygun olduğunda metabolitleriyle)

ilgili olarak gönüllüler üzerinde önceki araştırmalardan elde edilen güvenlilik bilgileri,

farmakodinamik özellikleri, etkililik ve doz-yanıt ilişkisi hakkındaki bilgileri özet olarak

verilmeli ve bu bilgilerin anlamı tartışılmalıdır. Çok sayıda klinik araştırmanın tamamlanmış

olması durumunda güvenliliğe ve etkililiğe ait özetlerin endikasyonlara göre alt gruplar

halinde verilmesi, verilerin açık olarak sunulmasını sağlar. Bütün klinik araştırmalar için

(incelenen bütün endikasyonlar için olanlar dahil) advers reaksiyonlarının tablo şeklinde

özetlenmesi gerekir. Endikasyonlar arasında veya alt gruplarda advers reaksiyon

kalıpları/insidanslarındaki farklılıklar tartışılmalıdır. Araştırma broşürü, araştırma ürünü ve

diğer ürünlerle daha önce elde edilen deneyimler bazında öngörülecek muhtemel riskleri ve

advers reaksiyonlarını açıklamalıdır. Ürünlerin araştırmadaki kullanımının bir parçası olarak

alınması gereken önlemlerin veya gerçekleştirilmesi gereken özel izlemenin de açıklanması

gerekir.

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

onaylandığı ülkeleri belirtmelidir. Ürünün pazarlanmış olarak kullanılışından elde edilen

herhangi bir anlamlı bilgi (örneğin formülasyonlar, dozajlar, uygulama yolları ve advers ürün

reaksiyonları) özetlenmelidir. Araştırma broşüründe ayrıca araştırma ürününün pazarlanmak

üzere onay/ruhsat almadığı veya pazardan/ruhsattan geri çekildiği ülkeler de belirtilmelidir.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 31/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

10.6.7. Verilerin Özeti ve Ara ş t ı rmac ı Rehberi: Bu bölüm klinik olan ve olmayan verilerle

ilgili genel bir tartışma sunmalı ve mümkün olduğunda araştırma ürünlerinin farklı özellikleri

hakkında çeşitli kaynaklardan elde edilen bilgileri özetlemelidir. Böylece araştırmacıya

mevcut verilerin en bilgilendirici bir yorumu sunulabilir ve gelecekte yapılacak klinik

araştırmalara yansımalarının bir değerlendirmesini sağlayabilir. Uygun olduğunda ilgili

ürünler hakkında yayımlanmış raporların tartışılması gerekir. Böylece araştırmacının advers

reaksiyonlarını veya klinik araştırmalardaki diğer problemleri önceden tahmin etmesi

sağlanabilir. Bu bölümün genel hedefi muhtemel riskler ve advers reaksiyonların, spesifik

testlerin, gözlemlerin ve klinik araştırma için alınması gerekebilecek önlemlerin araştırmacı

tarafından açıkça anlaşılmasını sağlamaktır. Bu anlayış, araştırma ürünleri hakkındaki mevcut

fiziksel, kimyasal, farmasötik, farmakolojik, toksikolojik ve klinik bilgilere dayanmalıdır.

İnsanlardan daha önce elde edilmiş deneyimlere ve araştırma ürününün farmakolojisine

dayanılarak, muhtemel doz aşımı ve advers reaksiyonlarının tanınması ve tedavi edilmesi

konularında da araştırmacıya rehberlik sunulmalıdır.

10.7. Araştırma Broşürünün Başlık Sayfası (Örnek)

10.7.1. Destekleyicinin İsmi

10.7.2. Ürünün:

10.7.2.1. Araştırma Numarası

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

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

10.7.3. Araştırma Broşürü Baskı Numarası

10.7.4. Araştırma Broşürünün Yayımlanma Tarihi

10.7.5. Araştırma Broşürünün Yerini Aldığı Önceki Baskı Numarası ve Tarihi

10.8. Araştırma Broşürünün İçindekiler Tablosu (Örnek)

10.8.1. Gizlilik Beyanı (isteğe bağlı)

10.8.2. İmza Sayfası (isteğe bağlı)

10.8.3. İçindekiler Tablosu

10.8.3.1. Özet

10.8.3.2. Giriş

10.8.3.3. Fiziksel, Kimyasal ve Farmasötik Özellikler ve Formülasyon

10.8.4. Klinik Olmayan Çalışmalar

10.8.4.1. Klinik Olmayan Farmakoloji

10.8.4.2. Hayvanlardaki Farmakokinetik Özellikler ve Ürün Metabolizması

10.8.4.3. Toksikoloji

10.8.5. İnsanlardaki Etkileri

10.8.5.1. İnsanlardaki Farmakokinetik Özellikler ve Ürün Metabolizması

10.8.5.2. Güvenlilik ve Etkililik

10.8.5.3. Pazarlama Deneyimi

10.8.6. Verilerin Özeti ve Araştırmacı Rehberi

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

almalıdır.

10.8.8. Ekler (mevcutsa)

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 32/33İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU 10 ARALIK

2010

11. KLİNİK ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ İÇİN GEREKLİ TEMEL

BELGELER

11.1. Gerekli temel belgeler, bir araştırmanın yürütülmesini ve elde edilen verilerin kalitesinin

değerlendirilmesini tek başına ve toplu olarak sağlayan belgelerdir. Bu belgeler araştırmacı,

destekleyici ve izleyicinin İyi Klinik Uygulamaları standartlarına ve ilgili mevzuata uyduğunu

gösterir.

11.2. Bu belgelerin, araştırmacıya ve destekleyiciye zamanında sunulması, araştırmanın

araştırmacı, destekleyici ve izleyici tarafından başarılı bir şekilde yönetilmesini sağlayabilir.

Bu dokümanlar ayrıca araştırmanın yürütülmesinin geçerliliğini ve toplanan verilerin

bütünlüğünü doğrulayan sürecin bir parçası olarak, destekleyicinin bağımsız yoklama

işlevinde ve Bakanlık tarafından yapılacak denetimlerde de incelenir.

11.3. Hazırlanması gereken asgari gerekli belge listesi aşağıda sunulmuştur. Bu belgeler,

normal olarak düzenlenecekleri araştırma aşamasına göre üç bölüm halinde gruplandırılmıştır:

• Araştırmanın klinik fazı başlamadan önce,

• Araştırmanın klinik fazı gerçekleştirilirken,

• Araştırma tamamlandıktan veya sonlandırıldıktan sonra.

11.4. Her belgenin amacı açıklanır. Bu belgelerin araştırmacının, destekleyicinin ya da her

ikisinin dosyalarına girip girmeyeceği belirtilir. Bireysel unsurların kolaylıkla ayırt edilebilir

olması koşuluyla belgelerin bazıları kombine edilebilir.

11.5. Araştırmanın ana dosyaları, hem araştırmacıda hem de destekleyicide olmak üzere

araştırmanın başlangıcında hazırlanmalıdır. Araştırmanın sonunda izleyici, hem

araştırmacının hem de destekleyicinin dosyalarını gözden geçirdikten ve bütün gerekli

belgelerin uygun dosyalarda olduğundan emin olduktan sonra bir kapanış yapılmalıdır.

11.6. Bu Kılavuzda ele alınan belgelerin herhangi biri veya hepsi destekleyici adına yoklama

yapan kişiye ve Bakanlığın veya ilgili sağlık otoritesinin denetimine tabidir. Dolayısı ile bu

belgeler mevcut olmalıdır.

12. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER

28.05.2010 tarih ve 3426 sayılı Olur ile yürürlüğe konulmuş olan İyi Klinik Uygulamalar

Kılavuzu yürürlükten kaldırılmıştır.

13. YÜRÜRLÜK

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu 33