İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU

1. 1. Amaç ve Kapsam

1.1.Amaç

Bu Kılavuzun amacı, tıbbi farmasötik ürünler veya ilaç olarak geliştirilmekte olan etkin maddeler kullanılarak insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, gönüllülerin haklarının, onurlarının ve mahremiyetlerinin korunması ve araştırmanın verimli, güvenilir, doğru ve uluslararası standartlara uygun nitelikte olmasının sağlanması için, yürürlükteki ilgili mevzuatın uygulanmasına ait esasları ve ayrıntıları açıklamaktadır.

1.2.Kapsam

Bu Kılavuz, tıbbi farmasötik ürünler veya ilaç olarak geliştirilmekte olan etkin maddeler kullanılarak insanlar üzerinde yapılan klinik araştırmaların tarafları olan gönüllüleri, araştırıcıları, destekleyicileri, izleyicileri, sözleşmeli araştırma kuruluşlarını, etik kurulları ve yardımcı teknik ve idari personeli, bunların sorumluluklarını ve karşılıklı ilişkilerini, ayrıca araştırmanın tasarımı, raporlanması, denetlenmesi, verilerin işlenmesi ve araştırmanın iyi nitelikte olabilmesi ile ilgili esasları kapsar.

2.Tanımlar

Bu Kılavuzda geçen;

Advers Etki (=İlaç Ters Etkisi) ve Ters Olay:

a) a) **İlaç Ters Etkisi (İlaç Advers Etkisi=ADE):** İlaçların amacına uygun olarak ve öngörülen yolla ve dozda kullanıldığında ortaya çıkan, suistimal/bağımlılık ve diğer müstahzarlar ile etkileşmeler sonucu ortaya çıkan etkiler de dahil, zararlı, istenmeyen ve beklenmeyen etkilerini,

b) b) **Ters Olay (Advers Olay=AO):** Araştırma ürünü ile ilişkili kabul edilsin veya edilmesin, klinik araştırma sırasında bir gönüllünün başına gelen istenmeyen bir durumu,

c) c) **Beklenmeyen Ters Olay (Beklenmeyen Advers Olay=BAO):** Güncel araştırıcı broşüründe, genel araştırma planında veya başka yerde daha önce, doğası, ciddiyeti veya insidensi bakımından, bildirilmemiş bir durumu (Bir AO değerlendirildiği ve bunun araştırılan ürün ile nedensel ilişkisi olduğu şüphesi için makul kanıtlar bulunduğu zaman AO, beklenmeyen ilaç ters etkisi kabul edilir),

d) d) **Ciddi Ters Olay (Ciddi Advers Olay=CAO):** Ölüme yol açan veya yaşamı tehdit eden, sakat bırakan veya gönüllünün hastaneye yatırılmasına ya da hastanede yatma süresinin uzamasına yol açan bir advers deneyimi konjenital anomaliyi ve neoplazma oluşmasını,

Araştırıcı: Klinik araştırma yapılan yerde, araştırmadan ve araştırmada yer alan gönüllülerin haklarının korunmasından, sağlık ve esenliğinden sorumlu kişiyi (araştırma bir ekip tarafından yapılıyorsa, araştırıcı, ekibin sorumlu yöneticisidir ve **baş araştırıcı** olarak adlandırılabilir),

Araştırıcı Broşürü: Klinik araştırmaya başlamadan önce, konuya ilişkin bilinen bütün bilgilerin, kimyasal ve farmasötik veriler, hayvanlardaki ve insanlardaki toksikolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik veriler ve erken klinik denemelerin bulguları dahil, bir araya getirildiği yazılı belgeyi,

Araştırma: İnsanlarda ilaç uygulanarak yapılan çalışmaları

Araştırma Ana Dosyası: Bir klinik araştırmaya ilişkin bütün belge ve kayıtları,

Araştırma Ürünü: Klinik araştırmada araştırılan veya referans olarak kullanılan etkin maddenin veya plasebonun farmasötik şeklini (ruhsatlı, fakat ruhsatla izin verilenden farklı şekilde kullanılan veya üretilen ürünler de araştırma ürünü sayılır, örneğin ruhsatlı olandan farklı farmasötik form, farklı endikasyonda kullanım veya ruhsatlı endikasyondaki durumu hakkında daha fazla bilgi edinmek için araştırılması hali gibi),

Bakanlık: Sağlık Bakanlığı'nı,

Bilgilendirilmiş Gönüllü Oluru: Bir gönüllünün belirli bir klinik araştırmaya katılma arzusunun, araştırma ile ilgili olarak kararını etkileyebilecek her türlü bilginin, olumsuz etki yapabilecekler de dahil, kendisine verilmesinden sonra, kabulünü ve bunun belgelendirilmesini sağlayan imzalı özel formu (Ek olarak, bilgilendirme sırasında verilen bilgilerin yazılı olduğu metni içerir),

Çok Merkezli Araştırma: Aynı protokole göre farklı araştırma yerlerinde yürütülen, böylece birden fazla araştırıcı tarafından aynı pratik ayrıntılara uyularak yapılması öngörülen klinik araştırmayı,

Denetim: Bakanlıkça , araştırma yapılan yerde, destekleri de, sözleşmeli Araştırma Kuruluşunda ve diğer ilgili yerlerde, araştırmanın İyi Klinik Uygulamalarına uygun olarak yürütülüp yürütülmediğine karar vermek üzere yapılan ve kayıtları, belgeleri, tesisleri, diğer olanakları, kalite güvencesini ve diğer gerekli görülen hususları da içine alan incelemeleri ve değerlendirmeyi,

Destekleyici (Sponsor): Araştırmanın başlatılması, yönetilmesi, ve/veya finansmanı için sorumluluk alan kişi veya kuruluşu (Bir araştırıcının araştırmayı bağımsız olarak başlatması ve bütün sorumluluğu üstlenmesi durumunda, araştırıcı aynı zamanda destekleyici görevini de üstlenmiş olur. Desteğin, sadece mali olması durumunda, diğer sorumlulukların da nasıl paylaşılacağı bir anlaşma ile ayrıntılı olarak belirlenir ve bu anlaşma protokole eklenir. Ancak anlaşma hükümleri, bu Kılavuzla getirilen düzenlemelere uygun olmak zorundadır),

Etik Kurul: İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 12 inci maddesinde tanımlanan Etik Kurulu,

Gizlilik (destekleyiciden alınan materyel hakkında): Destekleyiciden araştırmanın planlanması , yürütülmesi, gözden geçirilmesi, denetlenmesi ve değerlendirilmesi ile ilgili olarak alınan özgün bilgilerin gizli tutulması,

Gönüllü: Araştırmaya kendi rızası ile veya bu Kılavuzda belirtilen esaslarla katılan hasta veya sağlıklı insanları,

Gönüllü Dosyası: Hasta veya sağlıklı gönüllü hakkındaki demografik ve tıbbi bilgileri içeren (Hastane dosyası, konsültasyon kaydı, gönüllü özel dosyası gibi) dosyası,

Ham Veriler: Araştırmadaki klinik ve laboratuvar bulgularının , gözlemlerin ve diğer faaliyetlerin, araştırmanın yeniden yapılandırılabilmesi ve değerlendirilebilmesi için gerekli, hasta dosyaları dahil, orijinal kayıtlarını veya onaylı kopyalarını (Ham veriler, kaynak belgelerde yer alır),

İyi İmalat Uygulamaları (İİU): Farmasötik kalite güvencesinin; ürünlerin tutarlı biçimde üretildiğini ve amaçlanan kullanışlarına uygun olan ve ürün spesifikasyonunda öngörülen kalite standartlarına göre kontrol edildiğini garantileyen kısmını (İspençiyari ve Tıbbi Müstahzar İmalathaneleri Yönetmeliğine ek Farmasötik Ürünlerin İyi imalat Uygulamalarına İlişkin Kılavuzda ayrıntılı olarak açıklanmıştır),

İyi Klinik Uygulamaları (İKU): İnsanlara ilaç uygulanarak yapılan her türlü araştırmanın tasarımlanması, gerçekleştirilmesi yürütülmesi, izlenmesi, yoklamaların yapılması, kaydedilmesi, sonlandırılması, analizlerin yapılması ve raporlanmasında esas alınan verilerin inanılır ve doğru olmasını ve gönüllülerin haklarının, onurlarının ve özel yaşamlarının gizliliğinin korunmasını garanti altına almayı, araştırmanın bilimsel ve etik kurallara uygun olmasını amaçlayan standardı,

İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU): Laboratuvar çalışmalarının planlanması, yürütülmesi, izlenmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasında uygulanan, organizasyonla ilgili yöntemleri, işlemleri ve koşulları belirleyen standardı (Tıbbi Müstahzarlarla İlgili İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzunda ayrıntılı olarak açıklanmıştır),

İzleyici (Monitor): Destekleyici veya Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK) tarafından tayin edilen ve destekleyiciye veya SAK'na karşı, araştırmanın yürütülmesi sırasında izleme, her aşamada rapor verme ve verilerin kontrolü ile sorumlu olan kişiyi,

Kalite Güvencesi: Araştırmanın, etik davranışla ilgili yöntemler, bilimsel işleyiş, standart çalışma yöntemleri (SÇY), raporlama, kişisel nitelikler vesaire dahil, İyi Klinik Uygulamalarına uyularak yapıldığını ve verilerin buna uyularak üretildiğini garantilemek için konulmuş sistemler ve işlemleri,

Kalite Kontrolü: Araştırmanın kalitesi için öngörülen gerekliliklerin yerine getirilip getirilmediğini incelemek için Kalite Güvencesi Sistemi içinde üstlenilen işlemsel teknikler ve etkinlikleri,

Kayıtlar : Araştırmanın yöntemlerini ve yürütülmesini, araştırmayı etkileyen faktörleri ve yapılan işlemleri tanımlayan, manyetik ve optik kayıtlar dahil , her türlü yazılı belgeyi ve belgelemeyi,

Kaynak Belgeler: Orijinal belgeleri ve kayıtları (laboratuvar notlar, hatırlatıcı notlar, gönüllülerle ilgili günlük değerlendirme formları, araştırma ürünlerinin dağıtım kayıtları, araştırma ürünleri ile ilgili diğer kayıtlar, otomatikleştirilmiş cihazların özgün kayıtları,

traseleri –EKG ve EEG gibi- radyolojik filmler, aslının aynı olduğu onaylanan kopyalar, mikrofişler, fotografların negatifleri, mikrofilmler veya manyetik ortamlar, gönüllü dosyaları, araştırmada yer alan laboratuvar ve mediko-teknik bölümlerin kayıtları gibi),

Klinik Araştırma: Araştırma ürünlerinin klinik ve farmakolojik etkilerinin bulunması veya doğruluğunun kontrol edilmesi ve/veya ters etkilerinin ortaya çıkarılması ve/veya emilim, dağılım, metabolizma ve atılımının incelenmesi amacıyla, gönüllü insanlarda yapılan, bu ürünlerin güvenlik ve etkinliğini belirlemeye yönelik bütün sistematik incelemelerini,

Koordinatör: Çok merkezli bir araştırmada, değişik merkezlerin araştırıcıları arasındaki koordinasyonu sağlama sorumluluğu olan ve bu amaçla görevlendirilen araştırıcıyı,

Olgu Rapor Formu (ORF): Araştırmadaki her bir gönüllüye ait verilen ve diğer bilgilerin protokolda tanımlandığı şekilde yapılan kaydını (Veriler, manyetik ve optik ortamlar dahil herhangi bir ortam üzerine kaydedilebilirler. Ancak, girdilerin ve sunumun doğru olması ve verilerin kontrole elverişli şekilde kaydedilmesi ve saklanması gerekir.),

Özel Yaşamın Gizliliği: Araştırmadaki gönüllülerin, kimliklerinin, kişisel durumlarına ait bilgilerin ve haklarındaki tıbbi bilgilerin gizli tutulması da dahil, özel yaşamlarının gizliliği ilkesine uyulmasını,

Protokol : Araştırmanın gerekçesini, amaçlarını açıklayan ve istatiksel yaklaşımlar dahil, tasarımını ve yöntemini, düzenlenmesini, onun yürütüleceği ve yönetileceği koşullar ile birlikte belirtilen ilgili Yönetmelik hükümlerine uyan belgeyi,

Rastgeleleştirme (=Randomizasyon = Rastgele Yerleştirme): Araştırmaya alınan gönüllülerin, tedavi veya kontrol grubuna yerleştirilmelerinin sadece şansa kalmış bir şekilde, yansız yapılmasını sağlayan yöntemi,

Sonuç Raporu: Araştırmanın tamamlanmasından sonra hazırlanan, deneysel ve istatiksel yöntemlerin ve materyellerin tanımını, bulguların sunumu ve değerlendirilmesini, istatiksel analizlerini, eleştirisel etik, istatiksel ve klinik değerlendirilmelerini içeren, araştırmanın tam ve geniş kapsamlı açıklamasını,

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK): Destekleyicinin kendi görevlerinin ve yükümlülüklerinin bir kısmını, yazılı olarak tanımlanmak koşuluyla, aktarabileceği bilimsel (ticari,akademik veya başka nitelikli) kuruluşu,

Standart Çalışma Yöntemleri (SÇY): Destekleyicinin, protokolde nasıl yapılacağı ayrıntılı olarak gösterilmeyen belirli etkinliklerin ve testlerin yapılması için verdiği standart ve ayrıntılı talimatları (Bu talimatlar, bir araştırma ile ilgili bütün işlevlerin ve faaliyetlerin verimli bir şekilde uygulanmasını ve yürütülmesini sağlayan genel bir çerçeve teşkil eder),

Tıbbi Farmasötik Ürün: Bir hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla veya beklentisiyle, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonunu,

Validasyon (genel): İKU ilkelerine göre, herhangi bir yöntem, işlem, cihaz, materyal, faaliyet veya sistemin gerçekten beklenen sonuçları verdiğinin kanıtlanması çalışmalarını,

Verilerin Kanıtlanması ve Validasyonu: Klinik araştırma sonuç raporunda bulunana verilerin, orijinal gözlemlere ve onlarla ilgili kayıtlara uygunluğunu saptamak için uygulanan işlemleri (Bu işlemlerde ham veriler, araştırma ana dosyası veya elektronik olgu formları, bilgisayar çıktıları, istatiksel analizler ve tablolar dikkate alınır) (bkz.Yoklama ve Kalite Kontrolu),

Yardımcı Araştırıcı: Araştırma ekibinin, araştırıcı tarafından, araştırma yerinde araştırıcının gözetimi ve denetimi altında çalışmak üzere görevlendirilen üyesini,

Yerel Etik Kurul: İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14üncü maddesinde tanımlanan etik kurulları,

Yerel Koordinatör: Araştırıcı tarafından, araştırmanın yerinde yürütülmesine yardımcı olmak üzere görevlendirilen uygun deneyime sahip kişiyi,

Yoklama (Audit): Ham verilerin , ara ve sonuç raporunda kayıtlı verilerle, ilgili diğer belgelerle ve işlemlerle uygunluğunu karşılaştırmak, araştırmadaki işlemlerin Protokol'e, SÇY'ne İKU'na ve ilgili diğer mevzuata uygun şekilde yapılıp yapılmadığına karar vermek, sonuç raporunda belirtilmeyen ek bilgi sağlamak ve verilerin elde edilmesi sırasında yapılan işlemlerin bu verilerin geçerliliği üzerine olumsuz etki yapıp yapmadığını değerlendirmek üzere sistematik olarak yürütülen incelemeleri (Yoklama, ya destekleyici kuruluş içinde bulunan, fakat klinik araştırmadan sorumlu birimlerden bağımsız olan bir birim tarafından veya kuruluş dışındaki sözleşmeli bir birim tarafından yapılır.)

3. Temel İlkeler

3.1. Araştırmanın Gerekçesi

Bu kılavuz kapsamındaki araştırmalar için, araştırmanın özel amaçları, sorunları ve risk/yarar oranı tümüyle değerlendirilmeli ve bulunan çözümler, bilimsel ve etik kurallara uygun olmaladır.

3.2. İKU'nın İlkeleri

3.2.1. İnsanlara ilaç uygulanarak yapılan araştırmalar, İlaç Araştırmaları Hakkındaki Yönetmelik ve diğer ilgili mevzuata ve Helsinki Bildirgesinin güncel şeklinde belirtilen esaslara uygun olmak ve üç temel etik ilkeyi (adalet, insana saygı,zarar vermemek), dikkate almak zorundadır.

3.2.2. Bir araştırma başlamadan önce, her bir gönüllü ve toplum için, öngörülebilir riskler ve rahatsızlık durumları, beklenen yararlarla karşılaştırılır. Bir araştırma ancak beklenen risklerin yararlara oranı kabul edilebilir düzeyde ise, başlatılabilir ve devam edilebilir.

3.2.3. Araştırmada yer alan gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliği dikkate alınacak en önemli hususlardır. Bu hususlar, bilimin ve toplumun çıkarlarından daha önde gelir.

3.2.4. Bir araştırma ürününe ait mevcut klinik veya klinik-dışı bütün bilgiler, yapılacak araştırmayı destekleyebilecek yeterlilikte olmalıdır.

3.2.5. Araştırmalar, bilimsel kurallara uygun, bilimsel bakımdan geçerli, açık ve ayrıntılı olarak ifade edilen bir protokolle belirlenir.

3.2.6. Araştırma, ilgili etik kurullarca önceden onaylanan protokol, ekleri ve değişikliklerine uygun şekilde yapılır.

3.2.7. Gönüllüye yapılan tıbbi işlemler ve onun için verilen tıbbi kararlar, yetkili bir doktorun veya uygun durumlarda, yetkili bir diş hekiminin sorumluluğundadır.

3.2.8. Araştırmanın yürütülmesinde rol alan her bir kişi, kendisine verilen görevleri yapmasına uygun öğrenim, eğitim, deneyim ve yetki sahibi olmalıdır.

3.2.9. Araştırmaya katılmadan önce her gönüllüden özgürce verdiği bilgilendirilmiş olur formu alınması zorunludur.

3.2.10. Araştırmaya ait bütün bilgiler, doğru bir şekilde raporlanmaya, yoruma ve kanıtlanmaya olanak verecek şekilde kaydedilir, işlenir ve saklanır.

3.2.11.Gönüllülerin kimliğini gösterebilecek nitelikteki kayıtların gizliliği, özel yaşamın gizliliği ile ilgili kurallara saygı gösterilerek sağlanır.

3.2.12. Araştırma ürünleri, İİU'na uygun üretilmiş olmalıdır.

3.2.13. Araştırmada, araştırmanın kalitesini her yönüyle garanti edecek işlemleri içeren sistemler uygulanır.

4. Gönüllülerin Korunması

4.1. Bir araştırmada yer alan gönüllülerin sağlık ve esenliği, araştırmadan sorumlu bütün ilgililerin (araştırıcı, destekleyici, izleyici, etik kurullar gibi) esas alması gereken temel bir yükümlülüktür. Bu konudaki uygulamalarda ve protokolün incelenmesi sırasında, ulusal mevzuata ve Helsinki Bildirgesi'nin güncel şekline uyulması gerekir. İnsanlar üzerinde araştırma yapan herkes tarafından, ilgili ulusal mevzuatın ve bu Bildirgenin tam olarak bilinmesi ve uyulması zorunludur. Araştırmanın bilimsel geçerliliği ise araştırıcının sorumluluğundadır.

4.2 Helsinki Bildirgesi'nin güncel şekli, klinik araştırma etiği açısından, ilgili ulusal mevzuat yanında, temel kabul edilmiştir ve insanlarda yapılan bütün araştırmalarda bu Bildirge esaslarına saygı gösterilmesi ve uyulması zorunludur. Bu esaslardan herhangi bir sapma, gerekçeleriyle birlikte protokolde belirtilir.

4.3 Etik kurullar ve gönüllüden özgürce alınmış, bilgilendirilmiş gönüllü oluru, gönüllülerin korunması için bağımsız garantilerdir.

4.4. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü oluru; araştırmanın amaçlarının, potansiyel yararlarının, risklerinin ve getireceği sıkıntıların, Helsinki Bildirgesi'nin güncel şekline uygun olarak haklarının ve sorumluluklarının anlayabileceği bir dille gönüllüye açıklanmasından sonra istenir ve açıklamada yer alan bilgileri içeren metin, olur formuna eklenir.

5. Etik Kurullar

5.1. Amaç

5.1.1. Etik kurulların amacı, araştırmadaki gönüllülerin haklarını, güvenliğini, sağlığını ve esenliğini garanti altına almaktır.

5.2. Sorumluluklar

5.2.1. Destekleyici ve/veya araştırıcı; bilgilendirilmiş gönüllü olurunu almak ve belgelendirmek için kullanılacak materyal ve yöntemler ve protokolların (ekler dahil) uygunluğu hakkında ilgili mevzuata göre ilgili etik kurullardan onay almak zorundadır.

5.2.2. Devam eden araştırmalarda, etik kurulların sorumlulukları etik yönden devam eder. Bu nedenle, yapılacak bütün protokol değişiklikleri ve araştırma sırasında ortaya çıkan ve gönüllülerin güvenliliğini ve araştırmanın gidişini etkilemesi olası CAO'lar ve BAO'lar hakkında ilgili etik kurullar bilgilendirilir ve kurulca gerekli görülüyorsa, araştırma yeniden değerlendirilir. Etik kurullar, devam etmekte olan araştırmaları, en az yılda iki kez olmak üzere, gözden geçirirler. Gözden geçirme, araştırıcının raporu üzerinden yapılabileceği gibi, gerekli görülürse araştırma yerindeki incelemelerle de yapılabilir.

5.2.3. İlgili etik kurullar, protokol ve ekleri hakkında olumlu karar verinceye kadar gönüllüler araştırmaya alınamazlar. Destekleyici ve araştırıcı, etik kurullar tarafından yapılan tavsiyeleri dikkate almak zorundadır.

5.2.4. Etik kurullar, araştırma başvurularını değerlendirirken şu noktaları dikkate alırlar:

- • Araştırma için araştırıcının niteliklerinin, eğitiminin, deneyiminin, destek personelin ve kullanılacak çalışma yerlerinin uygunluğu,
- • Çalışmanın gerekçesi, amaçları, bilimsel verimliliği (Örneğin gönüllüleri tıbbi işleme mümkün olan en az derecede maruz bırakarak sonuca ulaşabilme, sağlam sonuçlar elde etme potansiyeli) ve gönüllüler ve/veya diğer kişiler için beklenen yarar ile öngörülen risklerin ve sıkıntıların karşılaştırılarak protokolün değerlendirilmesi, etkilenebilir gruplar (çocuklar, yoksullar, işsizler, hapishane ve ıslahevlerinde kalanlar ve araştırıcı veya destekleyici ile hiyerarşik veya çıkar ilişkisinde bulunan öğrenciler, klinik, laboratuvar veya ilaç endüstrisi personeli, acil polikliniği hastaları ve benzerleri gibi) dahil, gönüllülerin korunması için gerekli ek önlemlerin alınması,
- • Gönüllülere, akrabalarına, veli ve vasilerine ve gerekirse yasal temsilcilerine verilecek yazılı bilgi metninin tamlığı, uygunluğu ve yeterliliği,
- • Gönüllü toplamak için kullanılacak yollar ve yazılı olur almak için hastaya, akrabalarına, veli ve vasilerine ve gerekirse yasal temsilcilerine imzalatılacak form,
- • Araştırma nedeniyle ölüm, hastalanma veya sakatlanma halinde, yapılacak ödeme, tedavi ve araştırıcı ile destekleyicinin sorumluluğunu karşılayan sigorta veya tazminata ait belgeler,
- • Araştırıcıların ve gönüllülerin, araştırmaya katılmalarından dolayı hangi ölçüde ödüllendirileceği veya ödeme yapılacağı,
- • Varsa, gönüllü bulmak için yapılacak ilanın metni.

5.3. Çalışma esasları ve İşleyiş

5.3.1. Etik Kurul ve yerel etik kurullar, çalışmalarını yazılı esaslara ve yöntemlere göre yürütür, faaliyetlerinin ve toplantılarının tutanaklarını tutar.

5.3.2. Etik kurullar, kararlarını, yazılı yöntemlerle belirtilen yeter sayıda üye ile yapılan toplantılarda, yine yazılı çalışma yöntemlerine göre alırlar. Oylamaya sadece etik kurul üyeleri katılabilir.

5.3.3. Yerel etik kurullar, yazılı olarak belirledikleri çalışma esaslarını ve yöntemlerini görev yaptıkları kurum içinde duyururlar ve istenildiğinde ilgili kişi ve makamlara verirler.

5.3.4. Yerel etik kurulların kayıtları ve tutanaklar, araştırmanın bitmesinden sonra en az üç yıl saklanır ve istendiğinde resmi makamlara verilir.

6. Bilgilendirilmiş Gönüllü Oluru

6.1. Ulusal mevzuatın ve Helsinki Bildirgesinin güncel şeklinde yazılı bilgilendirilmiş olurla ilgili ilkelerin her bir araştırmada yerine getirilmesi zorunludur. Araştırmaya başlamadan önce bilgilendirilmiş olur formu almak için gönüllülere yapılacak açıklama metninin ve bu formun şekli ve içeriğinin uygunluğu açısından ilgili etik kurul kararının alınması gerekir.

6.2. Mümkün olan her durumda araştırma hakkında bilgiler hem sözlü hem de yazılı şekilde verilir. Hiçbir gönüllü araştırmaya katılmaya mecbur edilemez. Gönüllülere, akrabalarına, veli ve vasilerine veya, gerekiyorsa, kanuni temsilcilerine, araştırmanın ayrıntıları hakkında bilgi edinmeleri için yeterince fırsat verilir. Verilecek bilgide, katılmayı reddetme veya araştırmanın herhangi bir döneminde vazgeçme hakkı olduğu, bunun gönüllünün daha sonraki bakımı için herhangi bir olumsuzluk yaratmayacağı açık olarak belirtilir. Gönüllülere katılmayı isteyip istemediklerine karar vermeleri için yeterli zaman tanınır.

6.3. Araştırma ile ilgili hususların (gerekçe, amaçları, gönüllüler ve/veya diğer kişiler için beklenen yararlar, referans tedaviler veya plasebo, riskler ve sıkıntılar, örneğin invazif yöntemler) tam ve kapsamlı açıklamasından ve uygun olan durumlarda, alternatif yerleşmiş standart tıbbi tedavinin açıklanmasından sonra gönüllü katılmaya olur verirse, bu olur uygun şekilde kayda geçirilir. Olur, gönüllünün tarih konmuş imzası ile ve onun olur vermesi sırasında hazır bulunan araştırma ile ilişkisi olmayan tarafsız bir tanığın imzası ile belgelendirilir. Her iki durumda da imza, olurun, gönüllünün anladığı bilgilere dayandığını ve ters olay (AO) meydana gelmesi durumu dışında herhangi bir neden göstermeksizin de araştırmadan çekilebileceğini, yasal ve etik haklarının ihlali söz konusu olmaksızın gönüllünün katılmayı serbest iradesi ile seçtiğini ifade eder.

6.4. Gönüllü veya yasal temsilcisi okuma yazma bilmiyorsa, tanık bilgilendirme süresi boyunca hazır bulunur. Yazılı bilgiler gönüllüye veya yasal temsilcisine okunduktan ve sözlü olarak da bilgi verildikten sonra, form yapabiliyorsa gönüllü tarafından , aksi takdirde yasal temsilcisi tarafından imzalanır, tarih atılır. Tanık da bu olurun gönüllü veya temsilcisi tarafından tamamen rıza ile verildiğini belirterek tarih ve imza atar.

6.5.Gönüllü, kişisel olur vermeye yeterli değilse (Çocuklar, bilinç kaybı veya ağır ruh hastalığı veya sakatlık durumunda olduğu gibi), mümeyyiz olmayan böyle kimselerin araştırmaya dahil edilmesi, Etik kurul uygun görüyorsa ve araştırıcı, katılmanın gönüllünün yararına olacağı kanısında ise kabul edilebilir. Ayrıca, kanuni temsilcinin, araştırmaya

katılmasının gönüllünün yararına olacağını ve sağlığına katkıda bulunacağını kabulü de, tarih konulmuş imza ile kayda geçirilir.

6.6. Araştırıcı, araştırma sırasında ortaya çıkan ve gönüllüleri ilgilendirebilecek her türlü bilgiyi gönüllülere bildirmekle ve bu nedenle bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda ve yazılı açıklama metninde yapılacak değişiklikler için de kullanımdan önce ilgili etik kurulların onayını almakla yükümlüdür.

6.7. Araştırma ile ilgili yazılı bilgi metnindeki veya sözlü bilgideki veya bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki hiçbir ifade, araştırıcının, araştırma yapılan kuruluşun, destekleyicinin veya ona bağlı kuruluşların ihmallerinden doğan sorumluluklarını, gönüllünün ve yasal temsilcinin haklarını ortadan kaldırmaz.

6.8. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, bilgilendirme formu, bilgilendirme metni ve onun sözlü ifadesi, şu açıklamaları anlaşılır şekilde içerir:

- Katılanın çalışmanın bir araştırma olduğu,
- Araştırmanın amacı,
- Araştırmadaki tedaviler,
- Araştırma sırasında uygulanacak olan ve invaziv işlemleri de içeren yöntemler,
- Gönüllünün sorumlulukları,
- Araştırmanın deneysel kısımları,
- Gönüllü için söz konusu olabilecek riskler veya rahatsızlıklar,
- Beklenen yararlar (Gönüllü için amaçlanan bir klinik yarar yoksa, gönüllü bu konuda da bilgilendirilir.)
- Gönüllüye uygulanabilecek alternatif işlemler veya tedaviler, bunların olası yararları ve riskleri,
- Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda gönüllüye, bunun nasıl tazmin edileceği , tedavinin nasıl yapılacağı,
- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle, öngörülüyorsa, yapılacak ödeme,
- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle öngörülüyorsa,karşılanacak masraflar,
- Gönüllünün araştırmada yer almasının isteğine bağlı olduğu, araştırmada yer almayı reddedebileceği veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabileceği, bu durumun bir cezaya veya gönüllünün yararlarına engel durumuna yol açmayacağı,
- İzleyicilerin, yoklama yapanların, etik kurulların, resmi makamların gönüllüye ait tıbbi bilgilere ulaşabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, gönüllünün veya yasal temsilcinin bilgilendirilmiş olur formunu imzalamakla bunu kabul ettiğini,
- Gönüllünün kimliğini ortaya koyacak kayıtların gizli tutulacağı,
- Araştırma sırasında ortaya çıkan, gönüllüleri ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bunun, gönüllüye veya yasal temsilcisine derhal bildireceği,
- Araştırma hakkında ek bilgi alınabilecek kişiler, gönüllülerin hakları, ve araştırmaya bağlı bir zarar olduğu takdirde başvurulacak kişiler,
- Gönüllünün isteği dışında araştırmadan çıkarılacağı durumlar,
- Gönüllünün araştırmada yer alması öngörülen süre,
- Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı.

6.9. Gönüllü veya yasal temsilcisi, imzalanan olur formunun, gönüllüye verilen bilgilerin yazılı olduğu metnin ve varsa değişiklik formunun bir nüshası alır.

6.10. Gönülü, anlayabilecek nitelikte küçük bir çocuksa, yasal temsilcisi ile birlikte çocuk ta olur vermeli ve yapabiliyorsa, formu imzalamalı ve tarih atmalıdır.

6.11. Terapötik olmayan, örneğin gönüllü için öngörülen doğrudan bir klinik yarar bulunmayan araştırmalarda, olur daima ve sadece gönüllünün kendisi tarafından verilir ve olur formu gönüllü tarafından imzalanır.

7.Destekleyicinin Görev ve Sorumlulukları

7.1. Protokol ile ilgili olanlar

7.1.1. Destekleyici, araştırmanın protokol, İKU ve diğer mevzuata uygun şekilde yürütülmesini, kaydedilmesini, ve rapor edilmesini garanti etmek için, kalite güvencesi ve kalite kontrol sistemlerinin bulunmasını ve uygulanmasını sağlamak üzere SÇY'lerin belirlenmesinden ve araştırmanın dahili denetiminin yürütülmesinden sorumludur. Destekleyici, araştırmanın başlamasından önce sorumlulukları tanımlar, ve ilgili kişi ve kuruluşlar arasında nasıl paylaşılacağını (İstatiksel çalışma dahil) yazılı olarak belirler, araştırıcı ve diğer ilgililerle sorumlulukların paylaşımı konusunda anlaşmaya varır. Bu yazılı anlaşma metni Protokole eklenir.

7.1.2. Destekleyici ve araştırıcı, araştırmanın ayrıntılı ve veri kaydetme yöntemleri (örneğin olgu kayıt formu) üzerinde uzlaşmalarının bir göstergesi olarak Protokol üzerinde anlaşırlar ve onu imzalarlar. Destekleyici, araştırıcıya ve gerekli durumlarda araştırma yapılacak kuruma protokolün ve diğer belgelerin incelenmesi için yeterli zaman tanır. Protokolda yapılacak herhangi bir değişiklik üzerinde, değişiklik yürürlüğe konulmadan önce, destekleyici ve araştırıcı yazılı bir anlaşmaya varırılar. Protokol'de yapılacak herhangi bir değişiklik, gerekçeleri ile birlikte, araştırıcıya, yerel etik kurula ve gereken durumlarda Etik Kurul'a bildirilir.

7.1.3. Araştırma protokolü, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'teki bilgileri içerir. Ancak protokolün içermesinde yarar görülen ek bilgiler ve ayrıntılar, yerel etik kurullarca veya Bakanlıkça istenebilir.

7.1.4. Destekleyicinin araştırıcı/araştırma kurumu ve araştırma ile ilgili diğer kuruluşlarla yapacağı her anlaşma, protokolün bir parçası olarak, araştırma etkinliklerinin kalitesini garanti etmek üzere yazılı olmalıdır.

7.1.5. Karşılaştırılmalı araştırmalarda, yanlılıktan (bias) kaçınmak için alınan önlemler (özellikle rastgeleleştirme yönteminin uygulandığı durumlarda) ve araştırmanın tedaviler arasında ortaya koymayı amaçladığı hedef fark ile bu farkı ortaya koymak için öngörülen istatiksel kuvvete esas alınan akılcılık kriterleri protokolde açıkça belirtilir.

7.2 Araştırmanın Yürütülmesi ile İlgili Olanlar

7.2.1. Destekleyici, araştırma yapılacak yerin ve malzemenin tahsis olanaklarını ve uygunluğunu da dikkate alarak araştırıcıyı ve araştırma yapılacak kuruluşu seçer ve araştırıcının niteliklerinin uygunluğunu ve çalışmanın tam süresi boyunca katılmaya hazır olduğunu garanti eder. Araştırıcının Protokol'de açıklanan çalışmayı, kanıtlama yöntemlerinin, yoklama ve denetim yapılmasının kabulü dahil, protokole, etik ve bilimsel

ilkelere ve bu Kılavuza uygun olarak üstleneceğini garantiye alır. Çok merkezli araştırmalarda koordinatör araştırıcı ya da araştırıcılar gerekiyorsa, bunların seçimi de destekleyicinin sorumluluğundadır.

7.2.2. Destekleyici, kimyasal, farmasötik, toksikolojik, farmakolojik, klinik ve pazarlama bilgilerini (önceden yapılmış veya devam edenler dahil) araştırıcı broşürü şeklinde düzenler ve araştırıcıya araştırmanın planlanmasında ön koşul olarak verir. Araştırmanın planlanması sırasında araştırma ürününün etkililiği ve güvenliliği ile ilgili yeterli bilgi bulunmalıdır. Bu bilgiler, araştırmanın niteliğini, ölçeğini ve süresini haklı göstermeye yeterli olmalıdır. Araştırma sırasında ortaya çıkan, konu ile ilgili yeni bilgiler de araştırıcıya bildirilir. Konu ile ilgili bütün bilgiler araştırıcı broşürüne konur ve konu ile ilgili yeni bilgiler, destekleyici tarafından araştırıcı broşürüne eklenir veya broşür güncelleştirilir.

7.2.3. Destekleyici, araştırmadan önce ilgili makamlara, araştırma için başvurmak ve gerekli her türlü bilgi ve belgenin ilgili etik kurullara verilmesini sağlamakla yükümlüdür. Destekleyici, protokol'deki herhangi bir değişikliğin ve ihlalin gerekli yerlere iletilmesini sağlar, araştırmaya son verilmesi halinde, durum ve nedenleri hakkında araştırıcıya ve yerel etik kurullara ve Bakanlığa bilgi verir.

7.2.4. Destekleyici, ek bir kontrol önlemi olarak, her araştırıcıdan şunları temin eder:

- İlgili kuruluşun adı ve adresi,
- İlgili yerel etik kurulların İKU ve diğer ilgili mevzuatla uyumlu olarak çalıştığı hakkında bir beyanname,
- İlgili etik kurullardan alınmış onay belgesi, gerekli durumlarda güncel protokol, bilgilendirilmiş gönüllü oluru, gönüllülere yapılan yazılı açıklamalar, gönüllü toplama yöntemleri, yapılacak ödemelerle ilgili belgeler ve gönüllülere sağlanabilecek tazminatlar ile ilgili etik kurullarca istenecek diğer belgeler.

7.2.5. İlgili etik kurul, koşullu onay verirse, destekleyici araştırıcıdan onaylanan değişikliklerle ilgili belgeleri ve bu onayı gösteren tarih atılmış etik kurul kararını ister.

7.2.6. Destekleyici, değişikliklerle ilgili olarak etik kuruldan alınması gereken her onayı ve her ilgili etik kurul durdurma ve askıya alma kararını, tarihleri ile birlikte araştırıcıdan temin eder.

7.2.7. Destekleyici, araştırma boyunca araştırmanın yürüyüşü, verilerin işlenmesi, istatiksel analizlerin yapılışı ve raporların hazırlanışını kontrol edecek uygun ve konuyla ilgili şekilde eğitilmiş izleyicileri ve araştırma destek personelini görevlendirir ve sürekli eğitimlerini sağlar.

7.2.8. Destekleyici, araştırma sırasında ortaya çıkabilecek sorular ve sorunların çözümünde yardımcı olabilecek nitelikte tıp personeli görevlendirir. Gerekirse bu amaçla dışarıdan danışmanlar görevlendirilebilir.

7.2.9. Destekleyici, araştırmanın tasarımından olgu rapor formlarına ve analiz işlemlerinin planlanmasından ara ve sonuç raporlarının hazırlanması ve analizine kadar her aşamada, yönlendirme, gözetim, veri işleme, istatiksel işlemleri yapma ve araştırma raporlarını yazma amacı ile, uygun nitelikte kişiler ve/veya kurullar (Örneğin biyoistatikçiler, klinik farmakologlar, doktorlar) görevlendirir. İstatiksel çalışmanın nerede ve kimler tarafından

yapılacağı üzerinde destekleyici ve araştırıcı yazılı olarak anlaşırlar ve bu anlaşma protokole eklenir.

7.2.10. Bütün CAO'ları süratle, araştırıcı ile birlikte değerlendirir, değerlendirmede araştırma ürünü ile CAO arasında neden –sonuç ilişkisi olup olmadığı üzerinde özellikle durulur, gönüllüleri korumak için uygun önlemler alır ve yerel etik kurallara ve Bakanlığa, onların taleplerine ve İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'e uygun bildirimde bulunur.

7.2.11. Destekleyici, araştırma sırasında ortaya çıkan, araştırmayı ve gönüllülerin güvenliğini olumsuz yönde etkileyecek ve ilgili etik kurulların onaylarını yeniden gözden geçirmelerine neden olabilecek nitelikteki herhangi bir bilgiyi derhal araştırıcıya , araştırma yapılan kurumun yerel etik kuruluna ve gereken durumlarda Bakanlığa bildirmek zorundadır.

7.2.12. Destekleyici, araştırma tamamlansın veya tamamlanmasın, araştırmanın amacına uygun, kapsamlı bir sonuç raporunun hazırlanmasını sağlar, Bakanlığa sunulmak üzere, araştırma ürününün güvenliği ile ilgili güncelleştirme raporlarını ve uzun süreli araştırmalar için, altı aylık raporları hazırlar.

7.3. Araştırma ürünü ile İlgili Olanlar

7.3.1. Destekleyici, nitelikleri tam olarak belirlenmiş, Farmasötik Ürünlerin İyi İmalat Uygulamalarına İlişkin Kılavuza (GMP kurallarına) göre hazırlanmış, uygun şekilde ambalajlanmış ve körleme yöntemini sağlayacak şekilde etiketlenmiş araştırma ürünlerini, gerekli bilgilerle (saklama koşulları, çözücü ekleme işlemleri, infüzyon için gerekli aletler vesaire gibi dahil) birlikte sağlar. Araştırma ürünü, taşıma ve saklama sırasında kontaminasyonu ve bozulmayı önleyecek şekilde ambalajlanır.

7.3.2. Destekleyici, araştırma ürününü, ancak ilgili etik kurulların araştırmayı onaylamasından sonra araştırıcıya verir.

7.3.3. Körlenmiş araştırmalarda, destekleyici, acil tıbbi durumlarda çabuk tanımlamayı sağlayacak, ancak, körlemenin saptanamayacak şekilde bozulabilmesini önleyecek bir sistemle kodlanmasını sağlayıcı önlemleri alır.

7.3.4. Araştırma ürününün formülasyonunda araştırma devam ederken önemli bir değişiklik yapılmışsa, yeni formülasyonun araştırmada kullanımdan önce, bununla ilgili (stabilite, karşılaştırmalı dissolüsyon veya uygun durumlarda karşılaştırılmalı biyoyararlanım gibi) ek çalışmaların sonuçlarının, bu değişikliğin, ürünün farmakokinetik profilini veya diğer klinik özelliklerini değiştirmeyeceğini kanıtlaması gerekir.

7.3.5. Destekleyici, bağımsız veya resmi bir laboratuvarın, araştırma ürününü (Örneğin biyoeşdeğerlilik için) tekrar kontrol etmesine olanak sağlamak için, her bir serinin yeterli örneklerini ve onun analizlerinin ve karakteristiklerinin kaydını referans olarak saklamak zorundadır.

7.3.6. Destekleyici, araştırıcıya verilen araştırma ürünlerinin miktarlarının kayıtlarını seri numaraları ile saklar; araştırıcının, kendi kuruluşu içinde, bu ürünlerin güvenli bir şekilde işlem görmesi, depolanması ve kullanılması için bir sistem kurmasını sağlar.

7.3.7. Destekleyici araştırma ürününün zamanında gönderilmesinden , bu ürünlerin nakliyesi, teslim alınması, yerleştirilmesi ve imhası ile ilgili kayıtların tutulmasından, yenileri ile değiştirilmesi (hatalı ürün, son kullanma tarihi dolmuş ürün vesaire gibi) için sistem geliştirilmesinden ve kullanılmayan ürünler için yapılacak düzenlemelerden sorumludur.

7.3.8. İİU'nın uygulanamadığı durumlarda, destekleyici, araştırma ürününün kullanım süresi boyunca stabil kalmasını garanti eder; spesifikasyonları teyid etmek için yeterli miktarda seri örneklerini ve seri örneklerinin analiz sertifikalarını saklar. Stabilitesinin elverdiği ölçüde, seri örnekleri, sonuç raporunun ilgili etik kurula verilmesinden üç ay sonraya kadar saklanır.

7.4. Veriler ve Kayıtlarla İlgili Olanlar

7.4.1. Destekleyici, bütün verilerin güvenilir olduğundan ve doğru işlem gördüğünden emin olmayı sağlamak üzere, veri işlemlerinin her aşamasında kalite kontrolü uygulanır.

7.4.2. Destekleyici, veri işleme, istatiksel analiz, bulguların raporlanması ve yayınlama politikası için sorumlulukların paylaşılması hakkında araştırıcı veya araştırıcılarla anlaşır.

7.4.3. Destekleyici, verilerin işlenmesi sırasında mümkün olan en yüksek doğruluğun sağlanmasını garanti eder. İşlem sırasında veriler dönüştürülüyorsa, orijinal verilerin ve gözlemlerin dönüştürülmüş verilerle karşılaştırılabilmesi daima mümkün olmalıdır.

7.4.4. Destekleyici, her bir gönüllü için, o gönüllü ile ilgili olarak bildirilen bütün verilerin kesin olarak tanımlanabilmesini sağlayacak bir kod kullanır. Körlenmiş, rastgeleleştirilmiş bir araştırmada, her bir bireysel tedavi için sonradan açılmak üzere kapatılmış kodlar, araştırma yerinde ve destekleyicide saklanır. Körlenmiş bir araştırmada protokol, kodun hangi koşullarda açılabileceğini veya açılması gerektiğini belirtir. Acil bir durumda bireysel gönüllülerin hangi tedaviyi gördüğünü bilebilmek için bir sistem bulunmalı ve bu sistem her seferinde sadece bir gönüllünün tedavi anahtarına ulaşmaya izin vermelidir. Kod açılmışsa, bunun gerekçesi ORF'na yazılır.

7.4.5. İşlem sırasında veriler dönüştürülmüşse, destekleyici, dönüşümü belgelemek ve yöntemin doğruluğunu kanıtlamak için gerekli önlemleri alır.

7.4.6. Araştırmada elektronik veri işleme sistemleri veya uzaktan elektronik veri giriş sistemleri kullanıldığında, bunlar yüklemeden sonra düzeltmeye olanak verecek şekilde tasarımlanmalı ve düzeltmeler yoklama dosyasında gözükmelidir. Bu sistemlerle ilgili olarak, destekleyici şunları sağlamak zorundadır:

- Sadece valide edilmiş veri işleme sistemleri kullanılması,
- Sistemi kullanmak için SÇY'lerinin daima el altında bulunması,
- Sistemin, değişikliğin girilen veriler silinmeksizin yapılmasını sağlayacak şekilde tasarımının (örneğin bir yoklamadaki izlenebilirlik) sağlanması,
- Yetkisiz kişilerin sisteme girmesini önleyecek güvenlik sistemlerinin sağlanması,
- Verileri değiştirmeye yetkili kılınmış kişilerin bir listesinin bulunması,
- Verilerin yeterli derecede yedeklenmesi,
- Körleme varsa, korunması,

7.4.7. Destekleyici, veya verilerin diğer sahipleri, destekleyici tarafından saklanması gereken bütün araştırma belgelerini on beş yıl saklamak zorundadır.

7.4.8. Destekleyici veya ürünün daha sonraki sahibi, araştırmanın yürütülüşünü ve üretilen verilerin kalitesini tek tek veya birlikte değerlendirmeyi sağlayan bütün temel belgeleri, ürünün piyasadaki ömrü boyunca saklar.

7.4.9. Veriler, yedeklerinin bulunması ve bundan yazılı kopyanın istenildiği zaman elde edilebilmesi koşuluyla mikrofişte veya elektronik kayıtta saklanabilir.

7.4.10. Protokol, kayıtlar, onaylar ve araştırma ile ilgili bütün diğer belgeler, tatmin edici yoklama (audit) ve denetim prosedürlerinin yapıldığını gösteren sertifikalar dahil, destekleyici tarafından Araştırma Ana Dosyasında saklanır.

7.4.11. AO'lara ait veriler daima Araştırma Ana Dosyasında bulunur.

7.4.12. Sonuç raporu, destekleyici veya ürünün daha sonraki sahibi tarafından müstahzarın ömrünün bitiminden sonra en az beş yıl daha saklanacaktır. Verilerin sahibinde değişiklik olduğunda, bu kayıtlara geçirilir.

7.4.13. Bütün veriler ve belgeler, istendiğinde Bakanlığa ibraz edilir.

7.5. Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu İle İlişkiler

7.5.1. Destekleyici, araştırma ile ilgili sorumluluklarının bir kısmını veya hepsini bir SAK'a devredebilir. Bununla birlikte, araştırmanın kalitesi ve mükemmelliği ile ilgili nihai sorumluluk, tamamen destekleyiciye aittir. Destekleyici, SAK'tan kalite güvencesi ve kalite kontrol olanaklarına sahip olmasını ve uygulamasını şart koşmalıdır.

7.5.2. SAK'a devredilmesi öngörülen ve onun tarafından üstlenilen her sorumluluk, spesifik olarak yazılı bir anlaşmada tek tek belirlenir. Yazılı anlaşmada SAK'a devredildiği belirtilmeyen sorumluluklar destekleyiciye aittir.

7.5.3. Bu Kılavuzda yer alan destekleyicinin sorumlulukları ve destekleyiciye yapılan bütün atıflar, SAK için de geçerlidir. SAK, destekleyicinin ancak araştırma ile ilgili sorumluluklarını üstlenebilir.

7.6. Mali Sorumluluk

7.6.1. Destekleyici, araştırma ile ilgili zarar veya ölüm halinde, gönüllüler için yeterli ödeme veya tedavi (Madde 14.2.1. de belirtildiği gibi)Araştırıcı için, ihmal ve yanlış tedavi durumları hariç, yasal ve mali içerikli tazminat sağlar. Bu hususlar hakkında açıklama protokolde belirtilir.

7.6.2. Araştırmanın finansmanı ile ilgili ayrıntıların, destekleyici ve araştırıcının / araştırma kurumunun bunlar üzerinde yaptığı anlaşma şeklinde belgelenmesi, ücret veya ödüllendirme şeklindeki ödemelerin zorlama yapabilecek nitelikte olup olmadığının ilgili etik kurullarca, incelenmesi gerekir.

7.7. Çok Merkezli Araştırmalar İle İlgili Olanlar

7.7.1. Destekleyici, bütün araştırıcıların araştırmayı aynı onaylı protokole göre yürütmesini garanti eder.

7.7.2. Destekleyici bütün araştırma merkezlerinde, araştırıcının ek bilgi toplaması durumu hariç, ORF'larının gerekli tüm bilgileri toplayacak şekilde düzenlendiğinden emin olmalıdır.

7.7.3. Destekleyici, araştırmanın başlamasından önce, koordinatörün ve diğer araştırıcıların sorumluluklarının yazılı olarak belgelendiğini garanti eder.

7.7.4. Destekleyici, bütün araştırıcıların protokolün nasıl uygulanacağı, klinik ve laboratuvar bulgularının elde edilmesi ve değerlendirilmesi için standartların nasıl uygulanacağı ve ORF'larının nasıl doldurulacağı konularında yeterince bilgilendirilmesini sağlar.

7.7.5. Destekleyici, araştırıcılar arasındaki iletişimi sağlar.

7.8. Araştırmanın Durdurulması Durumundaki Sorumluluklar

7.8.1 Destekleyici, araştırmayı bütünüyle veya bir kısım endikasyonlar, uygulama yolu veya dozaj formları için durmuşsa, bunu gerekçeleriyle birlikte bütün araştırıcılara, araştırma kurumuna / kurumlarına, ilgili etik kurullara ve Bakanlığa bildirmek ve gerekli kayıtları bu bildirimden sonra en az iki yıl saklamak zorundadır.

8.İzleyici

8.1. Amaç

8.1.1 . İzlemenin amacı, gönüllülerin haklarının ve esenliklerinin korunması, bildirilen araştırma verilerinin doğru, tam ve kayıtlarla kanıtlanabilir olduğunun ve yürütülen araştırmanın, gerek onaylanan protokol ve değişiklileri, gerekse İKU ve Bakanlığın konu ile ilgili diğer düzenlemeleri ile uyumlu olduğunun gösterilmesidir.

8.2. İzleyicilerin Seçimi ve Özellikleri

8.2.1. İzleyiciler, destekleyiciler tarafından görevlendirilir.

8.2.2. İzleyici, destekleyici ile araştırıcı arasındaki ana iletişim bağlantısıdır ve belirli bir araştırmanın gerektiği şekilde izlenmesine elverecek eğitime, bilimsel ve/veya klinik bilgiye ve deneyime sahip olmak zorundadır.

8.2.3. İzleyiciler, araştırma ürünü, protokol ve ekleri, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve gönüllüye yapılması gereken yazılı açıklama metnini, İKU ve ilgili mevzuatı tam anlamıyla bilmek zorundadır. Eğitilmiş teknik yardımcılar izleyiciye, belgelerin toplanmasında ve daha sonra işlenmesinde yardım edebilirler.

8.2.4. Destekleyici araştırmaların uygun şekilde izlenmesini sağlamalıdır. Bu amaçla gereken izleyici sayısı, esas olarak araştırmanın karmaşıklığına, araştırma kurumlarının yerlerinin konumlarına ve sayısına, ve gönüllülerin sayısına göre belirlenir.

8.2.5. İzleyiciler, araştırmadan önce, araştırma sırasında ve sonrasında araştırma yapılan yerleri ziyaret ederler. Araştırma yerine ziyaret sayısı, araştırmanın tam olarak izlenebilmesine yetecek kadar sık olmalıdır.

8.3. İzleyicilerin Sorumlulukları

8.3.1. İzleyici, önceden belirlenmiş SÇY'lerine uyumu garanti etmek üzere, araştırmadan önce, araştırma esnasında ve sonra, araştırıcıyı protokol'e bağlılığı açısından kontrol amacıyla ziyaret eder ve bütün verilerin doğru ve tam olarak kaydedilmesini ve raporlanmasını ve araştırmaya katılmalarından önce bütün gönüllülerden bilgilendirilmiş olurların elde edilmiş olmasını sağlar.

8.3.2. İzleyici, araştırıcının yeterli niteliklere, araştırma yerinin, araştırmayı güvenli ve uygun şekilde yapmaya yeterli alan, bölüm (laboratuvarlar dahil), teçhizat ve personele sahip olduğunu ve araştırma süresi boyunca bu durumun korunabileceğini, ayrıca yeterli sayıda gönüllü bulunabileceğini garanti eder.

8.3.3. Araştırıcının ve araştırıcıya yardım eden bütün personelin, araştırmanın ayrıntıları hakkında yeterince bilgilendirildiğini ve SÇY doğrultusunda çalıştığını, bu fonksiyonlarını yetkisiz ve onaylanmamış kişilere devretmediğini garanti eder.

8.3.4. Araştırıcının sadece araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan gönüllülerle çalıştığını garanti eder.

8.3.5. Gönüllü toplama oranını izler ve bildirir.

8.3.6. Doğru, tamam ve güncel kaynak belgelerin ve araştırma kayıtlarının sürekliliğinin sağlandığını garanti eder.

8.3.7. Araştırıcı ile destekleyici arasındaki iletişimi her zaman için süratle sağlar.

8.3.8. Olgu rapor formlarının içeriğini, kaynak belgelere uyumluluğu açısından kontrol eder. Olgu rapor formundaki verilerin protokolde istenenleri yansıtıp yansıtmadığını, her bir gönüllü için doz ve/veya tedavi değişikliğinin yeterince belgelendirilip belgelendirilmediğini, birlikte kullanılan ilaçlar ve ortaya çıkan hastalıkların protokole uygun olarak bildirilip bildirilmediğini, gönüllünün yapmadığı ziyaretlerinin, yapılmayan testlerin ve muayenelerin açıkça belirtilip belirtilmediğini, ORF'nu inceleyerek saptar. Araştırıcıya forma giren bilgilerle ilgili herhangi bir hata, eksiklik veya okunaksızlığı haber verir, düzeltme, ekleme veya silmelerin uygun şekilde yapıldığını, tarihlendirildiğini, gerekirse açıklandığını ve araştırıcı veya araştırma ekibinin bu amaçla yetkilendirilmiş bir üyesi tarafından parafe edildiğini (bu yetkilendirme belgelendirilmelidir) garanti eder.

8.3.9. Araştırma ürününün depolanma, sarf edilme ve iadesinin kontrol edildiğini ve kayıtlara geçirildiğini, bu işlemlerin güvenilir, uygun ve ilgili mevzuata göre olup olmadığını inceler; kullanılmayan araştırma ürününün gerektiği şekilde işlem gördüğünü garanti eder,

8.3.10. Araştırıcıya, bilgi verme veya başvurma işleminde yardım eder, araştırıcının araştırma broşürünü, bütün belgeleri ve araştırma ile ilgili malzemeyi aldığını garanti eder.

8.3.11. Gönüllülere, araştırma ürünü ile ilgili, kullanım şekli, muamele, saklama ve artanların iadesi gibi konularda, yeterli bilgi verildiğini kontrol eder.

8.3.12. Araştırıcıya, araştırma verilerini ve bulgularını destekleyiciye bildirilmesinde yardım eder. Araştırıcının istenen bütün raporları, yazışmaları, başvuruları bildirmesini ve bu

belgelerin doğru, tamam, zamanında düzenlenmiş, okunaklı, tarihli ve araştırmayı tanımlayıcı olmasını garanti eder.

8.3.13. Bütün AO'ların protokol, İKU ve ilgili diğer mevzuata uygun şekilde ve zamanında ilgili etik kurullara, destekleyiciye ve gereken durumlarda Bakanlığa bildirilip bildirilmediğini değerlendirir.

8.3.14. Her ziyaretten ve araştırıcı ile yaptığı konuyla ilgili temaslardan sonra destekleyiciye ve var ise, yönlendirme kuruluna yazılı rapor verir, önemli sapmaları araştırıcıya bildirir ve tekrarlamaması için gerekli önlemleri alır.

8.4. İzleme Yöntemleri ve Raporlama

8.4.1.İzleyici, önceden saptanmış yazılı SÇY'lere göre izleme yapar.

8.4.2.İzleyici, yerinde yaptığı her ziyaret veya inceleme ile ilgili yazışma hakkında destekleyiciye yazılı bildirimde bulunur. Bu bildirimlere, ziyaret tarihi, saati, yeri, izleyicinin adı ve temas edilen araştırıcı ve diğer kişi veya kişilerin adları dahil edilir.

8.4.3. İzleme raporunda önemli bulgular ve olaylar, sapmalar ve eksiklikler, varılan hükümler, alınana veya alınacak önleler ve/veya uyuncu (compliance) sağlamak için önerilen önlemler belirtilir.

8.4.4. İzleme raporunun destekleyici ile birlikte gözden geçirildiği ve raporu takiben destekleyicinin yaptıkları belgelendirilir.

9. Araştırıcı

9.1.Araştırıcının Genel Nitelikleri

9.1.1. Araştırıcı, tıp mesleğini ve, diş hekimliği ile ilgili araştırmalar için diş hekimliği mesleğini icraya yetkili, uygun nitelikte, araştırmanın klinik alanında eğitilmiş, deneyimli ve araştırmanın uygun şekilde yürütülmesini sağlayacak özelliklere sahip olmalıdır.

9.1.2. Araştırıcı, araştırma ürünlerinin protokol ve eklerinde, güncel araştırıcı broşüründe, destekleyici tarafından sağlanan diğer belgelerde ve literatürde belirtilen özelliklere ve bu ürünlerin uygun şekilde kullanımlarına tam anlamıyla aşina olmalıdır.

9.1.3. Araştırıcı, İKU'nı, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliği, ilgili diğer mevzuatı ve Helsinki Bildirgesinin güncel şeklini bilmek ve uygulamak zorundadır.

9.1.4. Araştırma yapılan kurum ve araştırıcı, destekleyici tarafından yaptırılacak izleme ve yoklamalara ve resmi makamların denetimlerine izin vermek zorundadır.

9.1.5. Araştırıcı, araştırmanın belirlenmiş bazı sorumluluklarını yüklenmesi için yetki verdiği, uygun nitelikli kişilerle ilgili kayıtları tutmalıdır.

9.2. Araştırıcının Sorumlulukları

9.2.1. Genel Sorumluluklar

9.2.1.1. Araştırıcı, araştırmayı yürütmek ve kararlaştırılan sürede tamamlamak için yeterli zamana ve araştırma için yeterli personel ve bölümlere (laboratuvar dahil) sahip olmalı, yürütülmekte olan diğer araştırmaların, bu araştırmaya ait gönüllülerin ve imkanların kaybedilmesine neden olmaması hususlarını garanti altına almalı, araştırmada rol alan personelin niteliklerini, görev ve sorumluluklarını belirleyen yazılı kayıtları sağlamalıdır.

9.2.1.2. Araştırıcı, araştırma için yeterli sayıda gönüllüyü bulabileceğini, geçmişe dönük (retrospektif) inceleme yaparak, kanıtlamalıdır.

9.2.1.3. Araştırıcı, araştırmada yer alan bütün personelin ve hasta bakımının diğer yönleri ile uğraşan kişilerin protokol ve ekleri, araştırma ürünü ve araştırmadaki sorumlulukları hakkında yeterli bilgi edinmelerini sağlar.

9.2.1.4. Araştırıcı veya yardımcı pozisyonunda bir hekim (veya uygun hallerde bir diş hekimi), araştırmaya bağlı bütün tıbbi (veya dental) kararlarda sorumlu olmalıdır.

9.2.1.5. Araştırıcı, destekleyici ile protokol, ekleri ve değişiklikleri üzerinde anlaşır; Protokolü ve bu Kılavuzu okumuş olduğunu, anladığını ve onlara göre çalışacağını, izleyicinin gözetimini ve kontrol yöntemlerini kabul ettiğini yazılı olarak imza ile teyid eder ve yayınlama politikası üzerinde destekleyici ile anlaşır.

9.2.1.6. Araştırıcı, gerekli durumlarda, araştırmanın yönetimine yardım etmek üzere bir yerel çalışma koordinatörü görevlendirilebilir.

9.2.1.7. Araştırıcı, araştırma başlamadan önce protokol, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, bu forma eklenecek gönüllüye yapılacak açıklamaların yazılı olduğu metni, gönüllü toplama yöntemlerini (örneğin bunun için yapılacak duyuru), parasal ilişkiler ve varsa gönüllüye sağlanacak diğer yazılı bilgileri ilgili etik kurulların onayına sunmak ve bu etik kurulların tarih belirtilmiş yazılı onayını almak zorundadır. Araştırma sırasında yapılması gereken değişikliklerde de, destekleyici ile de anlaşmak koşulu ile, aynı yol izlenir. Ortaya çıkan yeni bilgiler, ters etkiler, araştırma ürününün güvenliği vesaire gibi nedenlerle araştırıcı broşüründe değişiklik yapılması durumunda da güncelleştirmek araştırıcı broşürü ilgili etik kurullara gönderilir.

9.2.1.8. Araştırıcı, araştırmayı onaylı protokol, ekleri ve değişiklikleri ile uyumlu olarak yürütülür. Onaylı protokol, ekleri ve değişikliklerden herhangi bir sapma, araştırıcı veya görevlendirdiği kişi tarafından kayıtlara geçirilir ve gerekçeleri ile açıklanır.

9.2.2. Gönüllülerde İlgili Olanlar

9.2.2.1. Araştırıcı, gönüllülerden araştırmaya katılmadan önce, İKU, ilgili diğer mevzuat ve Helsinki Bildirgesi'nin güncelleştirilmiş şeklinde belirtilen esaslara uygun bilgilendirilmiş gönüllü oluru alındığını garanti eder.

9.2.2.2. Gönüllünün oluru alınmak koşuluyla, gönüllünün araştırmada yer aldığı, varsa doktoruna bildirilir.

9.2.2.3. Araştırıcı, gönüllünün haklarına tam anlamıyla saygı göstermek koşuluyla, gönüllünün araştırmadan kendi isteği ile ayrılmasının nedenlerini açıklığa kavuşturmak için çaba gösterir.

9.2.2.4. Araştırıcı, araştırma sırasında öngörülen riskler için, acil bir durumda tümüyle çalışabilir durumdaki hayata döndürme cihazlarını el altında bulundurur.

9.2.2.5. Araştırıcı, araştırmaya katılan gönüllülere araştırmada yer aldıklarını belirten bilgiyi taşıyan bir kart verilmesini, başka bir yerde müdahale yapılması olasılığını dikkate alarak, temas kurulacak kişilerin adres ve telefon numaralarının bu kartta bulundurulmasını sağlar.

9.2.2.6. Tıbbi kayıtlarda, gönüllünün halen klinik araştırmaya katılmakta olduğu açık olarak belirtilir.

9.2.2.7. Gönüllüyü etkileyecek nitelikte yeni bilgiler söz konusu olduğunda, bilgilendirilmiş gönüllü olurunun ve gönüllüye verilen yazılı bilgi metninin yeniden düzenlenmesi ve ilgili etik kurulların bu metinler için onayının alınması gerekir.

9.2.2.8. Araştırıcı, gönüllüler için bir tehlike ortaya çıkacağını düşündüğü acil durumlarda buna engel olmak için uygulamada değişiklik yapabilir. Bu değişiklik ve nedenleri, gerekiyorsa uygun görülen protokol değişiklikleri ile birlikte, derhal onay için ilgili etik kurullara ve mutabakat için destekleyiciye bildirilir.

9.2.2.9. Araştırıcı, gönüllünün araştırmada yer aldığı süre boyunca, araştırmada yer alması nedeniyle ortaya çıkabilecek hastalıklar/AO'lar için yeterli tıbbi (gerektiğinde dental) tedavi görmesini garanti eder. Bir gönüllünün araştırmaya dahil edilmesinden sonra, araştırıcı, klinik açıdan önemli laboratuvar değerlerindeki değişmeler de dahil olmak üzere, her AO için yeterli tıbbi desteğin verileceğini garanti etmelidir. Araştırıcı, bakımı altındaki gönüllülerden araştırma boyunca tıbbi yönden sorumlu olduğu gibi, araştırmadan sonra da uygun tıbbi bakımını ve klinik yönden önemli anormal laboratuvar değerlerinin ve klinik gözlemlerin izlenmesini sürdürmelidir.

9.2.3.Araştırma ürünü ile ilgili Olanlar

9.2.3.1. Araştırıcı, destekleyiciden gelen, protokolde belirlenen araştırma ürünlerini teslim almak ve bu ürünlerin sayısal kontrolünü yapmak, uygun koşullarda depolamak ve saklamak ve kayıtlarını tutmak üzere bir sorumlu (örneğin bir eczacı) görevlendirilebilir.

9.2.3.2. Araştırıcı, araştırma ürünlerinin onaylı protokol ve değişikliklerine uygun olarak gönüllülere verilmesinden sorumludur.

9.2.3.3. Araştırıcı, her gönüllüye araştırma ürününün nasıl kullanılacağını anlaşılır şekilde açıklar ve her gönüllü ziyaretinde bu ürünün doğru kullanılıp kullanılmadığını kontrol eder.

9.2.3.4. Araştırıcı veya görevlendirilen ilaçtan sorumlu kişi, bu ürünlerin araştırma yerine verilmesi, burada işlem görmesi, her gönüllü tarafından kullanılması ve kullanılmayanların destekleyiciye iadesi veya başka bir yolla işlem görmesi ile ilgili kayıtları tutar. Bu kayıtlarda, tarihler, miktarlar, seri numaraları, son kullanma tarihleri ile ürün ve gönüllüye ait özel kod numaraları bulunur.Araştırıcı, gönüllülere onaylı protokollerde belirtilen dozların uygulandığını ve destekleyiciden sağlanan ve kullanılan araştırma ürünlerinin miktarları

konusundaki mutabakatı gösteren kayıtları tutar. Mutabakat sağlanamaması halinde, bu durum gerekçeleri ile birlikte açıklanır.

9.2.3.5. Araştırıcı, varsa, araştırmanın rastgeleleme yöntemlerini uygulamak zorundadır. Körlenmiş araştırmalarda kodlama yöntemlerinin ve onunla ilgili belgelemenin dikkatle yönetileceği ve tedavi kodunun sadece protokole uygun olarak ihlal edilebileceği ve bu yapıldığı zaman izleyiciye danışılacağı veya ona haber verileceği hakkında yazılı teminat verir.

9.2.4. Kayıtlar ve Bildirim İle İlgili Olanlar

9.2.4.1. Araştırıcı, CAO'lar meydana geldiğinde destekleyiciye, yerel etik kurula ve Bakanlığa belgeleri ile birlikte derhal bildirir, gönüllüleri korumak için uygun önlemler alır ve duruma göre araştırmayı hemen durdurur. Bildirimde araştırma ürünü ile CAO arasındaki neden – sonuç ilişkisi olup olmadığı değerlendirilir. Protokolde güvenirlilik değerlendirmesi için kriter olarak kabul edilip bildirilmesi istenen AO'lar ve laboratuvar anormallikleri varsa, bunlar belirlenen zaman içinde destekleyiciye usulüne uygun olarak bildirilir.

9.2.4.2. Laboratuvar değerleri normal referans aralıkları ile birlikte olgu rapor formuna daima kaydedilir veya ona iliştirilir. Klinikçe kabul edilen referans aralığı dışındaki değerler veya daha önceki değerlerden önemli ölçüde fark gösteren değerler, araştırıcı tarafından değerlendirilir ve üzerinde yorum yapılır.

9.2.4.3. Araştırıcı, ölüm vakalarında destekleyiciye ve etik kurullara otopsi raporlarını ve ölümle ilgili tıbbi kayıtları sağlamakla yükümlüdür.

9.2.4.5. Araştırıcı, ilgili mevzuat ve bu Kılavuzla belirlenen araştırma belgelerini sağlamakla ve bunların, gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarının ve araştırma ürünü sayıları ile ilgili kayıtların kaza ile veya zamanından önce imhasına engel olucu önlemleri almakla yükümlüdür. Araştırıcı, hasta belirleme kodlarının, araştırmanın tamamlanmasından veya kesilmesinden sonra en az 15 yıl saklanması için gerekeni yapar. Hasta dosyaları ve diğer kaynak veriler, 15 yıldan daha az olmamak şartı ile, hastane, kuruluş veya muayenehane ya da özel klinik tarafından izin verilen en uzun süre boyunca saklar.

9.2.4.6. Araştırıcı, istenmesi halinde, kanıtlama/yoklama (audit)/denetim için elindeki bütün verileri destekleyiciye ve/veya gerektiğinde Bakanlığa verir.

9.2.4.7. Araştırıcı, gözlemlerin ve bulguların, olgu rapor formlarına ve istenen diğer raporlara doğru, tam okunaklı olarak ve zamanında kaydedilmesini ve imzalanmasını sağlamakla yükümlüdür. Bilgisayarlı bir sisteme girme, İyi imalat Uygulamalarına İlişkin Kılavuzda tavsiye edilen şekilde kontrol edildiği taktirde kabul edilebilir. Eğer araştırma verileri bilgisayara doğrudan girilmişse, imzalı ve tarih konulmuş çıktı ve yedek kayıtlar dahil, doğruluğu kanıtlayan yeterli koruyucu önlemler bulunur. Bilgisayarlı sistemlerin doğruluğu kanıtlanır, onların kullanılışı hakkında ayrıntılı tanımlar yapılır ve güncelleştirilmiş olarak saklanır.

9.2.4.8. Olgu rapor formu üzerindeki, yazılı kopya ham verilerdeki bütün düzeltmeler (elektronik olalar dahil), orijinal girdiyi bozmayacak şekilde yapılır. Doğru veriler, düzeltme nedeni belirtilerek girilir, tarih konulur ve araştırıcı tarafından parafe edilir. Elektronik veri işleme için, sadece yetkili kişiler giriş yapabilir veya değiştirebilir ve değişikliklerin ve

metinden çıkarmaların bir kaydı bulunur. Destekleyici, araştırıcıları veya araştırıcılar tarafından bu amaçla görevlendirilen kişileri düzeltmelerin nasıl yapılacağı hakkında bilgilendirilmeli, bu konuda yazılı yöntemler belirlemelidir.

9.2.4.9. Araştırıcı, araştırmanın verilerini (olgu rapor formlarını), bulgularını ve yorumlarını (analizleri ve raporları) imzalar ve bulunduğu merkezden destekleyici ve izleyiciye ve gerektiğinde ilgili makamlara gönderir (İşbirliği yapan araştırıcılar ve analizlerden – istatiksel analizler dahil – sorumlu olanlar da bu belgeleri imzalar),

9.2.4.10. Araştırıcı, araştırmanın gidişi hakkında ilgili etik kurullara, İlaç araştırmaları Hakkında Yönetmelikte belirlenen sıklıkta yazılı bilgi verir. Araştırıcı, araştırmanın gidişini etkileyecek ve/ veya gönüllüler için riski arttıracak sorunları, değişiklikleri ve oluşumları derhal yazılı olarak destekleyiciye ve/veya ilgili etik kurullara bildirir.

9.2.4.11. Araştırma araştırıcı tarafından, destekleyici ile bir mutabakat sağlanmaksızın durdurulmuş veya askıya alınmışsa, durum ayrıntılı açıklamalarla birlikte derhal araştırma yapılan kuruma, destekleyiciye ve ilgili etik kurullara bildirilir.

9.2.4.12. Araştırma destekleyici tarafından durdurulmuş veya askıya alınmışsa, durum araştırıcı tarafından ayrıntılı açıklamalarla birlikte derhal araştırma yapılan kuruma ve ilgili etik kurullara bildirilir.

9.2.4.13. Araştırma ilgili etik kurullarca durdurulmuş veya askıya alınmışsa, araştırıcı, durumu destekleyiciye derhal ve ayrıntılı açıklamalarla birlikte bildirir.

9.2.4.14. Araştırıcı, araştırmanın sonuç raporu üzerinde, varsa, diğer araştırıcılarla anlaşır ve onu toplu olarak imzalarlar. Çok merkezli araştırmalarda, tarafların bu konuda anlaşmasının belgelendirilmesi halinde, koordinatör araştırıcının imzası yeterli olabilir.

9.2.4.15. Araştırıcı, gönüllüler hakkındaki bütün bilgilerin ve destekleyiciye verilen bilgilerin gizliliğine konu ile ilgili bütün personelin riayet etmesini sağlar.

9.2.5. Olgu Rapor Formu İle İlgili Olanlar

9.2.5.1. Kaynak veriler, ORF'undaki bilgileri desteklemeli, araştırmayı tanımlamalı ve gönüllünün araştırmada yer aldığı tarihleri belirlemelidir.

9.2.5.2. Protokol'de istenilenlerin dışında kalan veriler, olgu rapor formunda "ek bulgular" şeklinde açık seçik işaretlenmek suretiyle konulabilir ve bunların anlam ve önemi araştırıcı tarafından açıklanır.

9.2.5.3. Ölçüm birimleri daima belirtilir ve birimlerin dönüştürülmesi daima işaret edilerek belgelenir.

9.2.5.4. Araştırıcı, daima, her bir hastanın kimliğinin kesin olarak belirlenmesine olanak veren gizli bir kayıt yapar.

9.2.5.5. Olgu rapor formu düzenlenirken en az aşağıdaki bilgiler dahil edilir:

- Uygulamanın tarihi, yeri ve belirlenmesi;

- Gönüllülerin kimliğinin belirlenmesi;
- Gönüllülerin yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı ve tıbben önemliyse etnik grubu;
- Gönüllülerin özel karakteristikleri (sigara içme, özel diyet, gebelik, önceki tedavi gibi);
- Teşhis; müstahzarların Protokol'e uygun olarak kullanıldığı endikasyon;
- Dahil etme/dışlama kriterlerine riayet;
- Hastalığın devam süresi; uygun düşüyorsa, en son epidemiden beri geçen zaman;
- Araştırma ürünün dozu, dozlama şeması ve verilişi; uyunç ile ilgili notlar;
- Tedavinin devam süresi;
- Gözlem periyodunun süresi
- Birlikte kullanılan ilaçlar ve ilaç dışı müdahale veya tedavi;
- Diyet rejimleri;
- Tesir parametrelerinin kayıtları (tarih, zaman, kaydedenin imzası dahil);
- Kaydedilen AO'lar ve tipi süresi, şiddeti ve benzer özellikleri sonucu alınan önlemler;
- İlacı kesmenin nedeni (eğer olmuşsa) ve/veya kodu açmanın (ihlalin) nedeni.

10. İstatiksel Analiz

10.1. Kullanılacak istatiksel analizlerin türü(leri) protokol'de belirtilir ve ileride bundan olabilecek herhangi bir sapma, araştırmanın sonuç raporunda belirtilerek gerekçesi gösterilir. Analizin planlanması ve daha sonra uygulanması, kimliği belirtilmiş, uygun niteliklere sahip ve deneyimli bir istatikçi tarafından yapılır. Söz konusu olabilecek ara analizlerin hangi koşullarda yapılacağı da protokolda belirtilir.

Araştırıcı ve izleyici, verilerin istenen kalitede olmasını, veri toplama aşamasında sağlar. İstatikçi, verilerin doğru bir şekilde işlemlenmesini sağlar.

Analizin sonuçları, klinik öneminin yorumunu kolaylaştıracak bir şekilde (örneğin tedavi etkisinin veya farkının büyüklüğüne ait kestirimler ve güven aralıkları ile birlikte) sunulur. Sadece anlamlılık testlerine dayanmak uygun değildir.

İstatiksel analiz sırasında eksik olan veya kullanılmayan veya düzmece olduğu saptanan veriler hakkında açıklama yapılması zorunludur. Bu türden olan bütün hatalar, incelemeye olanak verecek şekilde kayıtlara geçirilir.

11. Kalite Güvencesi

11.1. Genel İlkeler

11.1.1. Bu maddede tanımlanan bütün öğeleri içine alan bir kalite güvencesi sistemi destekleyici tarafından planlanır ve gerçekleştirilir.

11.1.2. Bütün gözlemler ve bulgular kanıtlanabilir nitelikte olmalıdır. Bu, özellikle verilerin inanırlığı ve sunulan sonuçların ham verilerden doğru olarak çıkarıldığını garantilemek için önemlidir. Bu nedenle, kanıtlama işlemleri belirtilir ve geçerliliği gösterilir. İstatiksel olarak kontrol edilmiş örnekleme, veri kanıtlanması için her araştırmada kabul edilen bir yöntem olabilir.

11.1.3. Bütün verilerin güvenilir olduğunu ve doğru olarak işlemlendiğini garantilemek için , veri işlemlerinin her aşamasında kalite kontrolü uygulanır.

11.1.4. Destekleyici tarafından yaptırılan yoklama ve denetleme, araştırmadan sorumlu kişilerden bağımsız ve tarafsız kişiler ve kuruluşlar tarafından yapılır.

11.1.5. Araştırma yerleri, bölümleri ve laboratuvarları ve bütün veriler (kaynak veriler dahil) ve kayıtlar, yetkili makamlar tarafından yapılacak denetim için hazır olmalıdır. Araştırmanın klinik olmayan kısmının yürütüldüğü laboratuvar çalışmaları için, İyi Laboratuvar Uygulamaları ilkelerine uyulması zorunludur.

12. Yoklama

12.1. Destekleyici tarafından gerçekleştirilen yoklamanın amacı, rutin izleme ve kalite kontrol fonksiyonlarından bağımsız ve onlardan ayrı olarak, araştırmanın yürütülüşünün ve protokol, İKU, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve diğer mevzuata uyumun değerlendirilmesidir.

12.2. Destekleyici, araştırmadan bağımsız, eğitimi ve deneyimi bakımından yoklamaları tam anlamıyla gerçekleştirilebilecek nitelikte kişileri yoklama için görevlendirir.

12.3. Destekleyici, araştırmanın veya sistemlerin yoklamasının, neyin, nasıl, ne sıklıkla yoklanacağını ve yoklama raporunun ne şekilde ve ne içerikte olacağını gösteren SÇY'e uygun olarak yapılmasını sağlar.

12.4. Destekleyicinin yoklama planı ve yöntemleri, resmi makamlara yapılacak bildirimlerin araştırma bakımından önemine, araştırmada yer alan gönüllü sayısına, araştırmanın tipi ve karmaşıklığına, gönüllüler için öngörülen riskin düzeyine ve belirlenen sorunlara göre saptanmalıdır.

12.5. Yoklama yapanın/yapanların gözlemleri ve bulguları yoklama raporu ile belgelenir.

12.6. Yoklama raporları, rutin olarak istenmemekle birlikte, Bakanlıkça istendiği takdirde resmi makamlara verilir.
12.7. Destekleyici, yoklama sertifikalarını istendiğinde Bakanlığa ibraz eder.

13.Uyunçsuzluk

13.1. Destekleyicinin görevlendirdiği kişi ve kuruluşların , araştırıcının veya araştırma yapılan kurumun protokol, İKU, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve ilgili diğer mevzuata uymadıklarının saptanması halinde, destekleyicinin uyuncun sağlanması için derhal harekete geçmesi, gerekli önlemleri alması ve gerektiğinde araştırmayı durdurması gerekir.

13.2. İzleme ve/veya yoklama sırasında araştırıcının yukarıda sayılan hususlara ciddi ve/veya sürekli uyunçsuzluğu saptanırsa, destekleyici araştırıcıyı araştırma dışı bırakır. Araştırıcı, gerekli kurallara uyunçsuzluğu nedeniyle araştırma dışı bırakılırsa, durum derhal ilgili etik kurullara ve resmi makamlara bildirilir.

14. Araştırmanın Finansmanı, Sigortalama ve Gönüllülere Karşı Mali Sorumluluklar

14.1. Bütçe

14.1.1. Klinik araştırmanın Protokol'ü ile birlikte ayrıntılı bir bütçenin yapılması ve ileride yapılacak deneyimler için hazır bulundurulması esastır. Bütçede ekonomik desteğin kaynakları hakkında bilgi bulunacaktır (örneğin vakıflar, özel veya kamu fonları, destekleyici /imalatçı gibi). Aynı şekilde masrafların nasıl dağıtıldığı açıkça belirtilir (örneğin gönüllülere yapılan ödemeler, hastaların masraflarının ödenmesi, özel testler, teknik yardım ,cihaz satın alma, araştırma ekibi üyelerine ödenecek muhtemel ücretler ve onların masraflarının geri ödenmesi, üniversite, hastane veya kliniğe yapılacak ödeme gibi).

14.1.2. Araştırıcı ile destekleyici ve/veya araştırma ürününün imalatçısı veya sahibi arasındaki maddi ilişkiler protokolde ve sonuç raporunda açıkça belirtilir.

14.1.3. İlgili etik kurullar, araştırmanın yapıldığı kurumun yöneticisi ve Bakanlık, araştırıcının kendisi ile destekleyici ve/veya araştırma ürünlerinin imalatçısı/sahibi arasındaki ekonomik ve diğer ilişkiler hakkında ek bilgi isteyebilir.

14.1.4. Gönüllü, resmi veya özel bir sağlık bakımı güvencesi altında ise, araştırma sırasında gönüllüye uygulanan laboratuvar testleri, muayeneler ve diğer tıbbi işlemlerin masrafı ve araştırmanın sonucu olarak ileride ortaya çıkacak benzer masraflar, hiçbir şekilde güvenceyi sağlayan kurum ve fonlara ödetilemez. Bu masraflar, destekleyicinin sorumluluğundadır.

14.2. Sigorta ve Mali Sorumluluklar

14.2.1 Araştırmaya katılan hasta ve sağlıklı gönüllüler, araştırmadan kaynaklanabilecek herhangi bir zarara karşı yeterli şekilde sigortalanır. Araştırmadan önce, araştırmada yer alan tarafların (araştırıcılar, destekleyici veya imalatçı, hastane veya klinik v.b. gibi) mali sorumluluğun paylaşılması üzerinde yazılı anlaşma yapması gerekir.