



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

BİYOYARARLANIM ve BİYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMALARININ YÜRÜTÜLDÜĞÜ
MERKEZLER HAKKINDA KILAVUZ

İLAÇ DENETİM DAİRESİ

2022

Bu kılavuz, Dünya Sağlık Örgütünün “Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (WHO Technical Report Series No. 996, 2016)” kılavuzunun bir adaptasyonudur.

İçindekiler

A. GİRİŞ	5
1. Amaç:	6
2. Kapsam:.....	6
3. Dayanak:.....	6
4. Tanımlar:	6
B. GENEL HUSUSLAR	8
5. Organizasyon ve Yönetim:	8
6. Bilgisayarlı Sistemler:	8
Genel Hususlar:	9
Donanım:	9
Yazılım:	9
Ağ:	10
Veri Yönetimi:.....	10
7. Kalite Yönetimi:	11
8. Arşiv Alanı:	12
9. Tesisler:	12
10. Personel:	14
C. KLİNİK KISIM	14
11. Klinik:.....	14
12. Klinik Laboratuvar:	15
13. İzleme:	16
14. Araştırma Ürününün Alınması, Depolanması ve Dağıtımı:	16
15. Olgu Rapor Formları:	19
16. Gönüllüler ve Gönüllülerin Çalışmaya Dâhil Edilmesi:.....	19
17. Gıda ve Sıvılar:.....	20
18. Güvenlilik, Advers Olaylar ve Advers Olayların Raporlanması:	20
D. BİYOANALİTİK KISIM	21
19. Metot Geliştirme:	21
20. Metot Validasyonu:	21
21. Örneklerin Toplanması, Depolanması ve Biyolojik Materyallerin Kullanımı:	21
22. Çalışma Örneklerinin Analizi:.....	22
23. Verilerin İşlenmesi ve Belgelendirilmesi:	23
24. İyi Laboratuvar Uygulamaları:	23
E. FARMAKOKİNETİK, İSTATİSTİKSEL HESAPLAMALAR VE RAPORLAMA KISMI	24
25. Farmakokinetik ve İstatistiksel Hesaplamalar:.....	24

26.	Çalışma Raporu:	25
27.	Çeşitli ve Son Hükümler:	25
	EK-1	26
	Örnek Prosedür Listesi	26

A. GİRİŞ

Eşdeğer tıbbi ürün olarak nitelendirilen bir beşeri tıbbi ürünün (test ürünü), orijinal beşeri tıbbi ürünle (referans ürün) aynı kalitede, etkililikte ve güvenlik standartlarında olması gerekmektedir. Eşdeğer tıbbi ürün, özellikle, referans tıbbi ürün ile terapötik olarak eşdeğer ve değiştirilebilir olmalıdır. Sınırlı sayıda gönüllünün katılımı ile gerçekleştirilen bir farmakokinetik çalışmayla eşdeğer tıbbi ürün ile uygun bir referans tıbbi ürün (farmasötik eşdeğer veya farmasötik alternatif) arasında biyoeşdeğerliğin test edilmesi, çok sayıda gönüllünün katılımı ile gerçekleştirilmesi gereken bir klinik araştırma yapmak zorunda kalmadan terapötik eşdeğerliği göstermenin bir yoludur. Böyle bir farmakokinetik çalışmada, test ürününün güvenliliği ve etkililiği ile ilgili herhangi bir söylem, temel olarak aktif farmasötik bileşenin (API) ve/veya metabolitinin benzer plazma konsantrasyonlarının, etki bölgesinde de benzer konsantrasyonlarla ve dolayısıyla benzer bir terapötik sonuçla neticeleneceğini varsayarak sistemik konsantrasyonlarının ölçümüne dayalı bir tahmin olacaktır. Bu nedenle biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik (BY/BE) çalışması, eşdeğer bir tıbbi ürünün etkililiği ve güvenliliğine dair dolaylı kanıt sağlar. Genellikle bu, ürünün güvenli ve etkili olduğunun tek kanıtı olacaktır. Bu nedenle BY/BE çalışmasının ilgili mevzuata uygun bir şekilde yapılması çok önemlidir.

BY/BE çalışmaları, Beşeri Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin İncelenmesi Hakkında Kılavuz, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri kılavuzlarında ve ilgili diğer mevzuatta belirtilen gerekliliklere uygun olarak gerçekleştirilmelidir. BY/BE çalışmalarının biyoanalitik kısmı, İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Ancak, biyolojik örneğin insandan elde edildiği biyoanalitik çalışmalar İLU'nun kapsamı dışında olduğundan, BY/BE çalışmalarının biyoanalitik kısmının yürütüldüğü tesislerin İyi Laboratuvar Uygulamaları Uygunluk İzleme Programına dâhil olması gerekli değildir.

Bu kılavuzun ekinde listelenen, önerilen belgeler, standart çalışma prosedürleri (SÇP) ve kayıtlar kapsamlı bir liste olarak kabul edilmemelidir. Her bir tesiste yürütülen faaliyetlerin kapsamına ve uyumluluk gereksinimlerine bağlı olarak başka dokümanlar da gerekli olabilir.

Bu kılavuz, BY/BE çalışmalarının yürütülmesi ve raporlanması ile ilgili diğer düzenlemelerin yerine geçmez bu nedenle bağımsız bir doküman değildir.

1. Amaç:

Bu kılavuz, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının yürütüldüğü merkezler için asgari standartları belirlemek ve bu merkezlerin denetimleri için rehberlik sağlamak amacıyla hazırlanmıştır.

2. Kapsam:

Bu kılavuz, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının klinik, biyoanalitik ve farmakokinetik/istatistik kısımları ile bu kısımların yürütüldüğü merkezleri kapsar.

3. Dayanak:

Bu kılavuz, 13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin (Değişik: RG25/6/7/2022 -31888) 11. Maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

4. Tanımlar:

(1) Bu kılavuzun amaçları bakımından,

- 13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin (Değişik: RG25/6/7/2022 -31888) 4 üncü maddesinde,
- 11.12.2021 tarih ve 31686 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 4 üncü maddesinde,
- 13.11.2015 tarihli İyi klinik Uygulamaları Kılavuzunun 2 inci maddesinde,
- 13.05.2022 tarihli Beşeri Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin İncelenmesi Hakkında Kılavuzun 4 üncü maddesinde,

belirtilen tanımlar geçerlidir. Söz konusu tanımlara ek olarak bu Kılavuzda geçen;

- a) **Çalışmanın Kontrolü (Audit of a Trial):** Araştırmayla ilgili faaliyetlerin, kayıtların, analizlerin ve raporların protokole, prosedürlere, iyi klinik uygulamaları ve geçerli mevzuat gerekliliklerine uygun olarak gerçekleştirilip gerçekleştirilmediğini belirlemek amacıyla araştırmayla ilgili faaliyet ve belgelerin sistematik ve bağımsız bir incelemesi.
- b) **Çalışma Yöneticisi:** Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü'nün (OECD) iyi laboratuvar uygulamaları ilkelerine göre: klinik olmayan sağlık ve çevre güvenliği çalışmasının yürütülmesinden genel olarak sorumlu olan kişi. Bir BY/BE çalışmasında, çalışmanın biyoanalitik bölümünün yürütülmesinden sorumlu olan kişi.
- c) **Final Rapor:** Araştırma tamamlandıktan sonra, istatistiksel metotlar da dâhil olmak üzere kullanılan metotların ve materyallerin bir tanımını, sonuçların değerlendirmesini ve sunumunu, istatistiksel analizleri ve etik, istatistiksel ve klinik bir değerlendirme de dâhil olmak üzere araştırmanın kapsamlı bir açıklaması.
- d) **Ham Veri:** Bir klinik araştırmada, araştırmanın yeniden yapılandırılması ve değerlendirilmesi için gerekli olan orijinal gözlemlerin, klinik bulguların veya diğer faaliyetlerin tüm kayıtları veya onaylı kopyaları. Bu tür materyaller laboratuvar notlarını, notları, hesaplamaları, belgeleri ve ayrıca otomatize enstrümanlardan veya kesin doğrulanmış kopyalardan gelen tüm verileri (fotokopiler veya mikrofişler şeklinde) içerir. Ham veriler aynı zamanda fotoğrafik negatifleri, mikrofilmleri, manyetik ortamları (örneğin bilgisayar disketleri) ve optik ortamları (CD-ROM'lar) içerebilir.

- e) **İnternal Standart:** Numune hazırlama ve analiz sırasında deneysel değişkenliği düzeltmek için kalibrasyon standartlarına, kalite kontrol numunelerine ve çalışma numunelerine bilinen ve sabit bir konsantrasyonda eklenen test bileşiği/bileşikleri (örneğin, yapısal olarak benzer bir analog veya kararlı izotop etiketli bir bileşik).
- f) **İzleyici (Monitor):** Araştırmanın ilerlemesinin izlenmesi, raporlanması ve verilerin doğrulanması için destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşuna karşı sorumlu olan ve bunlardan herhangi birisi tarafından atanan bir kişi.
- g) **Kalite Güvence:** Araştırmanın ve araştırmadan elde edilen verilerin iyi klinik uygulamaları ve iyi laboratuvar uygulamalarına uygun olarak üretilmesini sağlamak için oluşturulan sistemler ve kalite kontrol prosedürleri.
- h) **Kalibrasyon Eğrisi Örnekleri (Kalibrasyon Standartları):** Bilinen bir miktarda analitin eklendiği bir matriks. Kalibrasyon eğrileri oluşturmak için kalibrasyon standartları kullanılır.
- i) **Kalite Kontrol Örnekleri:** Bir biyoanalitik metodun performansını izlemek ve tek bir seride analiz edilen bilinmeyen numunelerin sonuçlarının bütünlüğünü ve geçerliliğini değerlendirmek için kullanılan numune.
- j) **Merkez:** BY/BE çalışmalarının klinik ve/veya biyoanalitik kısımlarının yürütüldüğü ve bu kapsamda destekleyicinin bazı sorumluluklarını sözleşme ile devrettiği ve bu türden çalışmaların yürütülmesi yönünden Kurum tarafından izin verilen yerlerdir.
- k) **Meta Veri:** Meta veriler, diğer verilerin özelliklerini tanımlayan ve bağlam ve anlam sağlayan verilerdir. Tipik olarak bunlar, verinin yapısını, veri öğelerini, karşılıklı ilişkilerini ve diğer özelliklerini tanımlayan verilerdir. Ayrıca verilerin bir bireye atfedilmesine izin verirler. Meta veriye örnek olarak, belirli yazılım türleri tarafından sağlanan denetim izleri (Audit Trail) verilebilir.
- l) **Miktar Tayini Alt Sınırı (LLOQ):** Belirli bir analitik prosedürün alt ölçüm sınırı, önceden tanımlanmış kesinlik ve doğrulukla bir numunede kantitatif olarak belirlenebilen en düşük analit miktarıdır.
- m) **Miktar Tayini Üst Sınırı (ULOQ):** Bir analitik prosedürün üst ölçüm sınırı, önceden tanımlanmış kesinlik ve doğrulukla bir numunede kantitatif olarak belirlenebilen en yüksek analit miktarıdır.
- n) **Sözleşme:** Mali konular ve sorumlulukların devri/dağılımı ile ilgili herhangi bir anlaşmayı belirleyen, araştırmacı, merkez ve destekleyici tarafından tarih düşülüp ve imzalanan bir belge. Protokol, bu tür bilgileri içerdiğinde ve imzalandığında bir sözleşme işlevi de görebilir. Tedarikçiler gibi biyeşdeğerlik çalışmalarının yürütüldüğü merkeze hizmet sağlayan diğer taraflarla da sözleşme imzalanabilir.
- o) **Standart Çalışma Prosedürleri (SCP):** Klinik araştırmaların yönetimi için standart, ayrıntılı, yazılı talimatlar. Prosedürler, bu kılavuzda tanımlandığı gibi belirli bir klinik araştırma için tüm işlevlerin ve faaliyetlerin verimli bir şekilde uygulanmasını ve gerçekleştirilmesini sağlayan genel bir çerçeve sağlarlar.
- p) **Validasyon:** Herhangi bir prosedür, süreç, ekipman (kullanılan yazılım veya donanım dahil), materyal, aktivite veya sistemin fiilen ve tutarlı bir şekilde beklenen sonuçlara yol açtığını iyi klinik uygulamalar ve iyi laboratuvar uygulamaları ilkelerine uygun olarak kanıtlama ve belgeleme faaliyeti.

- q) **Verilerin Doğrulanması:** Final raporda yer alan verilerin orijinal gözlemlerle eşleşmesini sağlamak için yürütülen prosedürler. Bu prosedürler ham verilere, olgu rapor formundaki verilere (basılı veya elektronik formda), bilgisayar çıktılarına, istatistiksel analizlere ve tablolara uygulanabilir.

B. GENEL HUSUSLAR

5. Organizasyon ve Yönetim:

- 5.1. Merkez, kilit pozisyonları ve bu pozisyonlardan sorumlu kişilerin isimlerini gösteren bir organizasyon şemasına sahip olmalıdır. Organizasyon şeması tarihli ve onaylı olmalı ve güncel tutulmalıdır.
- 5.2. Sorumluluklarının bir tanımı da dâhil olmak üzere tüm personel için görev tanımları olmalıdır. Görev tanımı ilgili personel tarafından tarih düşülüp imzalanmış olmalıdır.
- 5.3. Her çalışma sırasında görev yapan yetkili personelin imza listesi bulunmalıdır.
- 5.4. Araştırmanın biyoanalitik kısmı için, İLU ilkeleri, yönetimin sorumluluklarını açıkça ortaya koymaktadır. Araştırmanın klinik kısmı için, merkez yönetimi, sorumlu araştırmacının merkezin bir çalışanı olması nedeniyle, sorumlu araştırmacının sorumlulukların bir kısmının benzer şekilde merkez yönetimine ait olacağını bilmelidir. Merkez yönetimi asgari olarak:

- Merkezde İKU ve İLU ilkelerine uyulmasını,
- Çalışmanın zamanında ve uygun şekilde yürütülmesi için yeterli sayıda kalifiye personel, uygun tesis, ekipman ve malzemenin mevcut olmasını,
- Her bir personel için kalifikasyon, eğitim, deneyim ve görev tanımının bir kaydının tutulmasını,
- Personelin yerine getirmesi gereken işlevleri açıkça anlamasını ve gerektiğinde bu işlevler için eğitim almasını,
- SÇP'lerin oluşturulmasını ve takip edilmesini, tüm orijinal ve revize edilmiş SÇP'lerin onaylanmasını ve tüm SÇP'lerin tarihsel bir dosyasının muhafaza edilmesini,
- Atanmış bir personel ile birlikte bir kalite güvence programını,
- Kalite güvence personelinin sorumluluklarını İKU ve İLU ilkelerine uygun olarak yerine getirmesini,
- Arşiv alanından sorumlu bir personelin tanımlanmasını ve arşive aktarılan materyal ve belgelerin ilgili mevzuatta tanımlanan süre boyunca uygun koşullar altında tutulmasını,
- Bir çalışma için gerekli olan sarf malzeme ihtiyacının karşılanmasını,
- Bilgisayarlı sistemlerin kullanım amaçlarına uygun olmasını ve İKU ve İLU ilkelerine uygun olarak valide edilmesini, işletilmesini ve bakımının yapılmasını sağlamak için prosedürler oluşturulmasını, sağlamalıdır.

6. Bilgisayarlı Sistemler:

Bu bölüm, BY/BE çalışmalarına özgü bilgisayarlı sistem gereksinimlerinin yalnızca bazılarını vurgulamaktadır. BY/BE merkezleri tarafından aşağıda sayılan kılavuzlar uygun bir şekilde takip edilmelidir:

- GAMP 5: A risk-based approach to compliant GxP computerized systems,
- Good practices for computerised systems in regulated “GXP” environments, PIC/S guidance,
- Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu Ek-11, Bilgisayarlı Sistemler,
- WHO Guidance on good data and record management practices.

Genel Hususlar:

- 6.1. Bilgisayarlı sistemler kalifiye ve valide edilmiş olmalıdır (donanım, yazılım, ağ, veri depolama sistemleri ve arayüzler). Kalifikasyon, ekipmanın veya sistemin amaçlandığı gibi çalışacağını göstermek için valide edilmiş sürecin bir parçasını oluşturan ekipman ve sistemler üzerindeki testlerin planlanması, gerçekleştirilmesi ve kaydedilmesidir.

Donanım:

- 6.2. Personelin, veri girişi ve veri işleme ile birlikte gerekli hesaplamaları yapabilmesi ve raporların derlenmesi için merkezde yeterli sayıda bilgisayar bulunmalıdır.
- 6.3. Bilgisayarlar, amaçlanan kullanım için yeterli kapasiteye ve belleğe sahip olmalıdır.

Yazılım:

- 6.4. Araştırma ile ilgili olarak bilgisayara girilen ve depolanan bilgilere erişim kontrollü olmalıdır. Erişim kontrolü yöntemi tanımlanmalı (örneğin parola koruması) ve veri tabanına erişimi olan kişilerin bir listesi tutulmalıdır. Güvenli ve benzersiz, kişiye özel tanımlayıcılar ve şifreler kullanılmalıdır.
- 6.5. Bu kılavuzda ayrıntıları verilen temel adımları gerçekleştirmek için kullanılan yazılım programları, amaçlanan kullanım için uygun ve valide edilmiş olmalıdır. İster standart, kullanıma hazır yazılım satın alınmış olsun veya isterse ısmarlama yazılım geliştirilmiş olsun geliştirici, satıcı ve/veya hizmet sağlayıcı kalifikasyon ve/veya validasyon sertifikalarını sağlayabilir ancak yazılımın kullanım amacı için valide edilmesi ve bir kalite güvence (KG) sistemine uygun olarak kontrollü bir şekilde geliştirilmesinin sağlanması kullanıcının sorumluluğundadır.
- 6.6. Resmi kalifikasyon ve validasyon genellikle geliştirici tarafından yapılmalıdır. Performans kalifikasyonu, belirli kullanıcı gereksinimlerini, BY/BE çalışmaları için ilgili mevzuat gerekliliklerini, kullanılacağı çalışma ortamını ve bir çalışma kapsamında merkez personeli tarafından nasıl kullanılacağını dikkate almalıdır. Hangi bileşenlerin valide edilmesi gerektiğine karar verirken kalite risk yönetimi uygulanmalıdır. Yaşam döngülerinin tüm aşamaları göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, merkez, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve kütle spektrometresi (MS) analizi (örn. HPLC-MS/MS) için kullanılan yazılımı devre dışı bıraktığında, bu yazılım kullanılarak toplanan verilerin tamamen okunabilir durumda kalmasını sağlamalıdır. Örneğin bu, yalnızca denetim ve/veya doğrulama süreçlerinde kullanılmak üzere eski yazılımın bir iş istasyonuna yüklenmesiyle sağlanabilir.
- 6.7. Bir BY/BE çalışmasını gerçekleştirmek için kullanılan her bir yazılım programının kullanımı için SÇP'ler mevcut olmalıdır.

- 6.8. Önemli yazılım programlarının (örneğin, kromatografik ve MS sistemlerinden gelen verilerin işlenmesi ve kontrolü için kullanılan yazılımlar) düzenli olarak güncellenmelerinin sağlanması için bir sistem olmalıdır.
- 6.9. Kullanılan yazılım programları, virüs testlerinin sıklığı, verilerin saklanması ve ilgili tüm elektronik verilerin yedeklenmesi ve uzun süreli arşivlenmesine ilişkin hususlar ilgili prosedürde belirtilmelidir. Yedekleme ve arşivleme sıklığı belirtilmelidir. Yedekleme verileri, yedekleme prosedürünün bir parçası olarak periyodik olarak yeniden yazılırsa, yedeklerden alınan veriler, tercihen yeniden yazma yapılmadan önce düzenli olarak arşivlenmelidir.
- 6.10. Kullanılan programlar, gerekli kalite ve yönetim bilgilerini güvenilir ve doğru bir şekilde sağlayabilmelidir. Veri yönetimi için gerekli programlar arasında kelime işleme, veri girişi, veri tabanları, grafikler, farmakokinetik ve istatistik programları yer alır. Merkez için özel olarak tasarlanan yazılım programları, kullanım amaçlarına uygun ve valide edilmiş olmalıdır.
- 6.11. BY/BE çalışmasına ait veriler genellikle çalışmalara dâhil olan kuruluşlar arasında elektronik olarak aktarıldığından, her kuruluş tarafından kullanılan yazılımın diğerleriyle uyumlu olduğunun ve bu aktarımın veriler üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığına doğrulanması, önemli çalışma adımlarına geçmeden önce yapılmalıdır.
- 6.12. Bu gereksinimler, BY/BE çalışmalarında kullanılan tüm sistemler için geçerlidir, örneğin, gönüllü veri tabanı, elektronik olgu raporu formları, elektrokardiyogram (EKG) kayıt yazılımı, HPLC-MS/MS yazılımı, farmakokinetik analiz için kullanılan yazılım, istatistiksel analiz için yazılım ve diğer ilgili sistemler.

Ağ:

- 6.13. Tam istemci/sunucu mimarisi ve laboratuvar bilgi yönetim sistemleri gibi arayüzler de dâhil olmak üzere ağ sistemleri uygun şekilde tasarlanmalı, kalifiye edilmeli, yönetilmeli ve kontrol edilmelidir.
- 6.14. Çalışmalara dâhil olan herhangi bir kuruluştaki farklı kullanıcılar tarafından sistemin her bir bileşenine erişim, uygun şekilde tanımlanmalı, kontrol edilmeli ve belgelenmelidir.
- 6.15. Ağdaki tüm bilgisayarlı sistemlerin belgelenmiş bir envanteri olmalı ve GxP düzenlemelerine dahil olanların net bir şekilde tanımlanması gerekir. Sistemlerin ağdan geçici olarak çıkarılması veya eklenmesi de dâhil olmak üzere ağdaki herhangi bir değişiklik belgelenmelidir.

Veri Yönetimi:

- 6.16. Veri girişi, olgu rapor formlarının (ORF), analitik verilerin ve bir çalışmanın bütünlüğü ve güvenilirliği ile ilgili diğer verilerin bilgisayarlı sisteme aktarılmasını içerir.
- 6.17. Veri girişi prosedürleri, hataları önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Veri giriş süreci SÇP'de belirtilmelidir.
- 6.18. Veri validasyonu metodolojisi (düzeltme okuması/redaksiyon, çift veri girişi, elektronik mantıksal kontrol) yazılı olarak belirtilmeli ve gerçekleştirilmelidir.
- 6.19. Veri tabanına girilmiş verilerdeki değişiklikler sadece yetkili kişiler tarafından yapılmalıdır. Değişiklikler açıkça belirtilmeli ve belgelenmelidir.

- 6.20. Elektronik veriler düzenli aralıklarla yedeklenmelidir. Bu yedeklemelerin güvenilirliği ve eksiksizliği doğrulanmalıdır -veriler seçilmemeli, bunun yerine tüm veriler kapsamlı bir şekilde yedeklenmelidir.
- 6.21. Tüm elektronik ham veriler saklanmalıdır. Ham veriler şunları içerir:
- Bilgisayarlı bir sistem ve onunla ilişkili ekipmanla ilişkili tüm meta veriler (entegrasyon, sonuçlar, projeler ve enstrümanın tamamı için denetim izlerini [audit trail] içerir);
 - Kaynak elektronik dosyalar şeklinde validasyon verileri ve metadata.

PDF kopyaları tek başına yeterli değildir. Ancak bunların ham veriler olduğu ve oluşturulduktan sonra herhangi bir değişikliğin mümkün olmadığı kanıtlanması durumunda kabul edilebilir.

- 6.22. HPLC ve MS analizinden (örn. HPLC-MS/MS) elde edilen tüm elektronik kayıtların saklanması, muhafaza edilmesi ve yedeklenmesi gerekir. Yedekleme verilerinin tam ve eksiksiz olması ve değiştirilmeye, yanlışlıkla silinmeye veya kaybolmaya karşı güvenli olmaları sağlanmalıdır. Kromatogramın basılı kâğıt kopyası, o kromatogramı oluşturmak için kullanılan tüm elektronik ham verilerin “doğru, tam ve eksiksiz kopyası” olarak kabul edilmeyecektir. Basılı kromatogramlar genellikle kromatogramı oluşturmak için kullanılan veya kromatogramın geçerliliği ile ilişkilendirilen numune dizilimi, enstrüman metodu, işleme metodu, entegrasyon ayarları veya tam denetim izini içermez. Bu nedenle, örneğin orijinal kaydın elle yazıldığı kâğıt kayıt defterleri durumu dışında, kâğıt veriler genellikle gerçek kaynak veriler olarak kabul edilmediğinden, elektronik verilerin korunmasına kâğıt verilerden daha fazla vurgu yapılmalıdır.
- 6.23. Veriler işleme adımları sırasında değiştirilirse (kromatografik verilerin yeniden entegrasyonu örneğinde olduğu gibi), orijinal verileri işlenmiş verilerle karşılaştırmak her zaman mümkün olmalıdır.

7. Kalite Yönetimi:

- 7.1. Merkez, çalışmaların protokol, İKU, İLU, İİU ve geçerli düzenleyici gerekliliklere uygun olarak yürütülmesini ve verilerin de yine bu gerekliliklere uygun olarak oluşturulmasını, belgelenmesini ve raporlanmasını sağlamak için yazılı SÇP'ler ile birlikte uygun KG ve KK sistemlerine sahip olmalıdır.
- 7.2. Kalite güvence personeli, kalite güvencesi yaptıkları işten bağımsız olmalıdır. Bu işler:
- Çalışmanın yürütülmesi veya izlenmesi,
 - Biyoanalizin yürütülmesi,
 - Raporlama, istatistiksel ve farmakokinetik analizler yapmak.

Sonuç olarak, kalite güvence personeli araştırmayla ilgili faaliyetlere doğrudan dâhil olmamalıdır ve KG personeli tarafından yapılan süreç içi kontrol (audit), gerektiğinde başka bir kişi tarafından yapılan gözetimin yerini almaz.

- 7.3. Kalite güvence birimi aşağıda sayılan hususlardan sorumlu olmalıdır:
- Çalışma sırasında gerçekleştirilen tüm faaliyetleri doğrulamak,
 - Kalite yönetim sistemlerinin takip edilmesini, gözden geçirilmesini ve güncellenmesini sağlamak,

- Protokolün ve SÇP'lerin çalışmada görev alan personelin kullanımına sunulduğunu ve takip edildiğini belirlemek,
 - Güvenilirlik ve izlenebilirlik için tüm çalışma verilerini kontrol etmek,
 - Tüm çalışmaların İKU ve İLU'ya uygun olarak yürütülüp yürütülmediğini belirlemek için bir prosedüre uygun olarak düzenli ve tanımlanmış aralıklarla iç denetim (internal audit) planlamak, gerçekleştirmek ve gerektiğinde herhangi bir düzeltici faaliyeti takip etmek,
 - Sözleşmeli tesislerin İKU'ya ve uygun olduğu durumlarda İLU'ya uyumunu garanti etmek: buna, bu tür tesislerin merkez tarafından kontrol edilmesi (audit) ve gerektiğinde herhangi bir düzeltici işlemin takibi de dâhildir,
 - Araştırma raporunun, çalışmadan elde edilen verileri, izlenen metod ve prosedürleri doğru ve eksiksiz bir şekilde yansıttığını doğrulamak,
 - Kontrol (audit) bulgularını derhal yönetime, araştırmacıya ve gerektiğinde çalışma yöneticisine yazılı olarak bildirmek.
- 7.4. Merkez, destekleyicinin çalışmaları izlemesine, çalışmanın klinik ve biyoanalitik kısımları ile bu kısımların yürütüldüğü alanları kontrol (audit) etmesine izin vermeli ve bu faaliyetler için uygun bir ofis alanı sağlamalıdır.
- 7.5. Hem süreç içi (in-process) hem de geriye dönük (retrospective) KG doğrulamaları (örn. biyoanalizde, numuneler ve standartlar hazırlanırken ve test edilirken) yapılmalıdır.
- 7.6. Kalite yönetim sistemi, kök neden analizini, eğilimlerin (trend) izlenmesini, veri bütünlüğünün tüm yönlerinin sağlanmasını ve uygun düzeltici ve önleyici faaliyetin (DÖF) uygulanmasını içermelidir.

8. Arşiv Alanı:

- 8.1. Merkez, araştırma ile ilgili belgelerin arşivlenmesi için yangına dayanıklı, bağıl nem, haşere ve kemirgen kontrollü yeterli ve uygun bir arşiv alanına sahip olmalıdır. Arşiv alanı aynı zamanda taşkınlardan korunmuş olmalıdır.
- 8.2. Arşivleme için bir SÇP mevcut olmalıdır.
- 8.3. Arşiv alanına erişim kontrollü olmalı ve yetkili personelle sınırlandırılmalıdır.
- 8.4. Doküman alma/vermekayıtları tutulmalıdır.
- 8.5. Ham veriler dâhil olmak üzere çalışma belgelerinin arşivde tutulma süresi (ilgili mevzuata uygun olarak) SÇP'de tanımlanmalıdır. Bu süre, destekleyici ile merkez arasındaki, arşivlemenin finansmanına ilişkin hükümleri içeren sözleşmede belirtilmelidir.
- 8.6. Hem kâğıt hem de elektronik versiyonlar da dâhil olmak üzere tüm veriler, kolay erişilebilir ve izlenebilir olmalıdır.

9. Tesisler:

- 9.1. Tesisler temiz tutulmalı ve yeterli aydınlatmaya, havalandırmaya ve gerekirse çevre kontrolüne sahip olmalıdır. Zeminler, duvarlar ve çalışma tezgahı yüzeyleri kolay temizlenebilir ve dezenfekte edilebilir olmalıdır.
- 9.2. BY/BE çalışmaları gönüllüler için yeterli güvenliği sağlayan koşullar altında gerçekleştirilmelidir.
- 9.3. Merkez, BY/BE çalışmasının ilgili kısmını ya da kısımlarını (klinik, biyoanalitik, farmakokinetik, istatistiksel hesaplamalar ve raporlama) gerçekleştirmek için gerekli aktiviteler ve personel için yeterli alana sahip olmalıdır. 11.6'da listelenen alanlar da dâhil

olmak üzere, çalışmanın klinik aşaması için kullanılan tesisler, faaliyetleri mantıklı bir sırayla yürütmek için iyi organize edilmelidir.

- 9.4. Tesise giriş kontrollü ve sınırlı olmalıdır. Gönüllülerin klinik tesislerden çıkışını tespit etmek için alarm sistemleri olmalı veya kapılar kilitlemelidir (ancak acil durumda tahliye için gerekli önlemler alınmalıdır). Tesise giriş ve çıkışlar kayıt altına alınmalıdır.
- 9.5. Klinik faaliyetlerin gerçekleştirildiği tesisler, araştırma ürünlerinin uygun koşullar altında saklanması için gerekli donanıma sahip, giriş ve çıkışların erişim kontrolü ile kısıtlandığı bir ilaç odasını içermelidir. İlaç odasının giriş/çıkış kayıtları tutulmalıdır.
- 9.6. Su, hava, gaz ve elektrik yeterli, istikrarlı ve kesintisiz olmalıdır. Olası kesintiler için gerekli önlemler alınmalıdır.
- 9.7. Uygun iletişimi sağlamak için telefon, e-posta ve faks olanaklarına erişim sağlanmalıdır. Merkez, ofis faaliyetleri gerçekleştirmek için gerekli ofis ekipmanına (yazıcı, fotokopi makinesi vb.) sahip olmalıdır.
- 9.8. Laboratuvar tesisleri, içinde gerçekleştirilecek işlemlere uygun olarak tasarlanmalıdır. Karışıklığı, kontaminasyonu ve çapraz kontaminasyonu önlemek için yeterli alan sağlanmalıdır. Numuneler, standartlar, solventler, reaktifler ve kayıtlar için uygun ve yeterli depolama alanı bulunmalıdır.
- 9.9. Laboratuvar tesisleri, kimyasallar ve biyolojik örneklerle çalışırken veya bunları kullanırken, müfettişler ve kontrolörler (auditor) de dâhil olmak üzere yetkili kişilerin ve tüm çalışanların güvenliklerini garanti edecek ve yeterli koruma sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır. Uygun olmayan çalışma koşulları, yapılan işin ve üretilen verilerin kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir.

Ulusal düzenlemelere ve SÇP'lere göre güvenli çalışma için genel kurallar normalde aşağıdaki gereklilikleri içerir:

- Analize başlamadan önce güvenlik bilgi formları personel için mevcut olmalıdır. Laboratuvarında çalışan personel, kullandıkları kimyasallar ve solventlere ait malzeme güvenlik bilgi formlarına aşina ve bilgili olmalıdır.
- Laboratuvarında yeme, içme ve sigara içmek yasaklanmalıdır.
- Personel, yangın söndürücüler, yangın battaniyeleri ve gaz maskeleri dâhil olmak üzere yangınla mücadele ekipmanını nasıl kullanacağını bilmelidir.
- Personel, göz koruyucu da dâhil olmak üzere laboratuvar önlüğü veya diğer koruyucu giysiler giymelidir.
- Yüksek derecede potent, bulaşıcı veya uçucu maddelerle çalışırken uygun özen gösterilmelidir.
- Yüksek derecede toksik ve/veya genotoksik numuneler, kontaminasyon riskini önlemek için özel olarak tasarlanmış bir tesiste işlenmelidir.
- Tüm kimyasal kapları tam olarak etiketlenmeli ve gerektiğinde belirgin uyarıları (ör. "zehir", "yanıcı" veya "radyoaktif") içermelidir.
- Buzdolapları da dâhil olmak üzere ekipmanlar ve elektrik kabloları için yeterli yalıtım ve kıvılcım geçirmezlik sağlanmalıdır.
- Sıkıştırılmış gaz tüplerinin güvenli kullanımına ilişkin kurallara uyulmalı ve personel ilgili renk tanımlama kodlarına aşina olmalıdır.
- Personel, laboratuvarında yalnız çalışmaktan kaçınmalıdır.
- İlk yardım malzemeleri sağlanmalı ve personel ilk yardım teknikleri, acil bakım ve antidotların kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir.

- Mobil fazlar veya sıvı/sıvı ekstaksiyon solventleri gibi uçucu organik solventler içeren kaplar, uygun bir mühürle kapatılmalıdır.
- Uçucu organik kimyasallar, sertifikalı çeker ocaklar veya hava aspiratörleri altında kullanılmalı ve laboratuvarında güvenlik ve göz duşları bulunmalıdır.
- Merkez, ilgili mevzuata uygun olarak atıkları bertaraf etmek, dumanları arıtmak ve çevreyi korumak için uygun sistemlere sahip olmalıdır.

10. Personel:

- 10.1. Araştırmayı desteklemek ve makul olarak öngörülebilir tüm acil durumlara etkin bir şekilde müdahale edebilmek için uygun niteliklere, eğitime ve deneyime sahip yeterli sayıda sağlık ve yardımcı sağlık personeli ile birlikte teknik ve büro personeli bulunmalıdır. Gerekli personel sayısı, merkez tarafından yürütülen çalışmaların sayısına ve karmaşıklığına bağlıdır. Gecele vardiyaları da dâhil olmak üzere, araştırmanın tüm aşamalarında, gönüllülerin haklarının, güvenliğinin ve esenliğinin korunmasını sağlamak ve acil durumlarda gönüllülerle ilgilenmek için yeterli sayıda uygun niteliklere ve eğitime sahip personel bulunmalıdır.
- 10.2. Araştırmayla ilgili önemli görevlerin devri yazılı olarak belgelenmelidir.
- 10.3. Personelin güncel özgeçmiş ve eğitim kayıtları tutulmalıdır.
- 10.4. Çalışmanın planlanmasından ve yürütülmesinden sorumlu personel, uygun niteliklere ve ilgili alanda yeterli bilgi ve deneyime sahip olmalıdır. Personelin çalışma kapsamında yürüttüğü faaliyetlerin verimliliğini arttırmak için gerekli eğitimleri ve çalışmaya spesifik eğitimleri almalıdırlar.
- 10.5. İKU, İLU ve diğer ilgili alan veya tekniğe ilişkin eğitim, ölçme ve değerlendirme kayıtları muhafaza edilmelidir.
- 10.6. Gönüllülerden kan numuneleri alırken ya da kan ürünlerinden (örn. plazma ve plazma ekstraktları) elde edilen örneklerle veya bulaşıcı atıklarla çalışırken yahut imha ederken kazara bulaşabilecek enfeksiyondan (örn. kazayla iğne batması gibi) personeli korumak için yeterli önlemler bulunmalıdır.

C. KLİNİK KISIM

11. Klinik:

BY/BE çalışmaları, İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamına girdiğinden söz konusu çalışmalar mezkûr yönetmelik ve ilgili diğer mevzuat hükümlerine uygun olarak yürütülmelidir.

- 11.1. Merkez, aşağıdaki bölümlerde listelenen gereksinimleri karşılayan odalara sahip olmalıdır.
- 11.2. Çalışmaya katılan gönüllülerin çalışma süresince konaklamaları için yeterli alan olmalıdır.
- 11.3. Uygun olduğu durumlarda, gönüllüler için yataklar mevcut olmalıdır. Yatak ve geceleme gerekliliği, araştırmaya ve araştırma ürününün türüne bağlıdır ve araştırma protokolünde belirtilmelidir. Yeterince kontrollü koşulları sağlamak ve çalışma protokolünde belirtilen süreler içerisinde herhangi bir yiyecek veya ilaç alımı olmamasını sağlamak için genellikle doz uygulamasından önceki gece konaklama gereklidir.

- 11.4. Konaklama tesislerinde, ihtiyaç durumunda gönüllülerin merkez personelini uyarabilmeleri için sistemler bulunmalıdır.
- 11.5. Giysilerin değiştirilmesi, saklanması ve yıkanması için alanlar ile birlikte tuvalet ve duş alanları temiz, düzenli, kolay erişilebilir ve kullanıcı sayısına uygun olmalıdır. Tuvaletlerde bir alarm sistemi bulunmalı ve kapılar tıbbi bir acil durumda dışarıdan açılabilmesini sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır.
- 11.6. Merkezde aşağıda belirtilen faaliyetlerin gerçekleştirilmesi için uygun odalar veya alanlar bulunmalıdır:
- Gönüllü kayıt ve tarama,
 - Mahremiyetten ödün vermeden gönüllüden bireysel olarak bilgilendirilmiş onamını alma,
 - Gönüllülerin konaklamalarında kullanmaları için yataklar,
 - Rekreasyon alanı,
 - Araştırma ürünü ile ilgili süreçler (sınırlı erişim olan oda, örn. depolama, paketleme, dağıtım, belgelendirme)(Ayrıca bkz. Madde 16),
 - Araştırma ürününün uygulanması ve örneklerin toplanması,
 - Örnek işleme (örn. plazmanın ayrılması) ve depolama (dondurucu),
 - Olgu rapor formları da dâhil olmak üzere çalışma materyallerinin, ilaçların ve ilgili dokümanların kontrollü erişimli olarak depolanması,
 - Standardize edilmiş yemeklerin hazırlanması için bir alan ve gönüllülerin yemeklerini yiyebilecekleri bir alan,
 - Tıbbi aciller için gerekli donanım ve ilaçlarla birlikte tıbbi aciller veya diğer tıbbi bakıma ihtiyacı olan gönüllülerin bakımı,
 - Arşiv.
- 11.7. Tıbbi acil durumunda gerektiğinde gönüllünün hastaneye transferini sağlamak amacıyla gerekli hazırlıklar yapılmalıdır.
- 11.8. Randomizasyon listesi gibi önemli belgelere erişim, çalışmadan sorumlu eczacı gibi belirli personelle sınırlandırılmalıdır. Bu tür belgeler (elektronik ise) şifre korumalı veya (basılı ise) kilit altında tutulmalı ve dağıtımları belgelenmelidir.
- 11.9. Kullanılan ekipman, önceden tanımlanmış aralıklarla uygun şekilde kalibre edilmelidir.
- 11.10. Acil durumlarda kullanılan ekipmanın (örn. defibrilatörler) çalışabilirliği ve performansı uygun aralıklarla doğrulanmalıdır.

12. Klinik Laboratuvar:

- 12.1. Numunelerin analizi için uygun bir klinik laboratuvar kullanılmalı ve mümkünse akredite bir laboratuvar olmalıdır.
- 12.2. BY/BE çalışması sırasında çalışma protokolünde belirtilen hematolojik testler, idrar analizi ve diğer testler yapılmalıdır.
- 12.3. Örneklerin etiketlenmesi, alınması, depolanması ve ilgili süreçlerin kronolojik kayıtları tam izlenebilirliği ve örnek bütünlüğünü sağlamalıdır.
- 12.4. Merkez, laboratuvarında kullanılan analitik yöntemler, çalışılan parametrelerin normal aralıkları ve varsa laboratuvarın akreditasyon sertifikası hakkında bilgi almalıdır. Söz konusu belgeler denetim sırasında incelenmek üzere hazır bulundurulmalıdır.
- 12.5. Laboratuvar, sorumlu kişilerin güncel ve imzalı özgeçmişlerini merkeze sağlamalıdır.
- 12.6. Her bir gönüllü için laboratuvar tarafından sonuç raporları oluşturulmalı ve bunlar ORF'ye dâhil edilmelidir. Gerçekleştirilen tüm testler için kaynak veya ham veriler,

verinin kaynağına (manuel testler veya tam otomatik testler) ve laboratuvarın depolama kapasitesine bağlı olarak laboratuvar tarafından elektronik veya basılı doküman olarak arşivlenmelidir. Elektronik ortamda üretilen veriler elektronik olarak arşivlenmelidir.

- 12.7. Veri bütünlüğü gereksinimleri, çalışmayla ilgili tüm testler için geçerlidir. Örneğin, ham veriler değiştirilmeye veya silinmeye karşı yeterince korunmalıdır.

13. İzleme:

İzleme, klinik araştırmanın kalitesinin garanti edilmesini sağlayan temel bir faaliyettir.

- 13.1. İzleyici, İKU, İLU ve BY/BE çalışmaları konularında yeterli bir eğitime sahip olmalı ve araştırmayı doğru bir şekilde izleyebilmek için gereken bilimsel, klinik ve analitik bilgiye sahip olmalıdır. Bir BY/BE çalışmasında izleyicinin ana sorumluluğu, çalışmanın protokol, İKU, İLU ve ilgili mevzuat hükümlerine uygun olarak yürütülmesini sağlamaktır. Bu, ORF'lerin tamamlanmasında doğru prosedürlerin kullanımının ve toplanan verilerin doğruluğunun teyit edilmesini içerir.
- 13.2. İzleyiciler destekleyici tarafından tayin edilebileceği gibi, destekleyici bu görevini merkeze devredebilir. Bu gibi durumlarda, merkez, ilgili mevzuata uygun olarak araştırmanın izlenmesi için düzenleme yapabilmelidir. Bu durumda, çıkar çatışmalarını ve izleyiciler üzerindeki baskıyı önlemek için izleme işlevinin bağımsızlığına dikkat edilmelidir. İzleme raporları her zaman destekleyiciye sunulmalıdır.
- 13.3. İzleme için risk bazlı bir yaklaşım düşünülebilir. Ancak, genellikle araştırma öncesi ve sonrası ziyaret ile araştırmanın yürütülmesi sırasında bir izleme ziyareti yapılır. İzleyici yazılı bir rapor hazırlamalıdır. İzleyici, her saha ziyaretinden sonra yazılı bir rapor hazırlamalı ve düzeltici faaliyetin mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilebilmesi için (çalışma yürütülürken bile) sorunları mümkün olduğunca çabuk bir şekilde merkeze ve destekleyiciye bildirmelidir.
- 13.4. İzleme görevinin merkeze devredilmesi durumunda aşağıdaki hususları tanımlayan SÇP'ler mevcut olmalıdır:
- İzleyicilerin tayin edilmesi ve çalışmada görev alan personelden bağımsız olması,
 - İzleme ziyareti için prosedürler,
 - Araştırma ürünü kayıtları ve çalışma protokolüne bağlılık da dâhil olmak üzere kaynak veri doğrulamasının kapsamı,

Gerçekleştirilecek ziyaretlerin sayısı da dâhil olmak üzere izlemenin kapsamı, destekleyici ile birlikte kararlaştırılmalıdır.

- 13.5. Merkez başlatma ziyareti, rutin izleme ziyaretleri ve kapanış ziyareti için ayrı ayrı SÇP'lerin (izleyici için kontrol listeleriyle birlikte) hazırlanması önerilir.
- 13.6. Her izleme ziyaretinin giriş/çıkış kayıtları muhafaza edilmelidir.

14. Araştırma Ürününün Alınması, Depolanması ve Dağıtımı:

- 14.1. Merkezler, araştırmanın her aşamasında, araştırma ürünlerinin alınması, saklanması, kullanımını ve hesap verebilirliği ile ilgili tüm bilgileri kaydetmelidir. Merkezler, araştırma ürünlerinin sevkiyatı, teslimatı, alınması, tanımlanması, saklanması (saklama koşulları dâhil), dağıtımı, gönüllülere uygulanması, girdi/çıkış kayıtlarının mutabakatı, iadesi ve/veya kalan ürünlerin imhası ile ilgili bilgilerin kayıtlarını tutmalıdır. Kullanılan farmasötik ürünün detayları, dozaj formu ve yitiliği, lot numarası, son kullanma tarihi ve test edilen ürünün spesifik özelliklerini tanımlayan diğer kodlamaları içermelidir.

- 14.2. Araştırma ürünlerinin teslim alınması, muhafazası, yazılı istek veya araştırma protokolüne uygun dağıtım, stok kontrolü, artan kısmına yapılacak işlemler ve kayıtlarının tutulması, araştırmanın yapıldığı her bir merkezdeki sorumlu araştırmacının yükümlülüğü altındadır. Sorumlu araştırmacı, bu işlemler için tercihen bir eczacıyı veya uygun niteliklere sahip bir kişiyi görevlendirir.
- 14.3. Farmasötik ürünler destekleyici tarafından sağlanan ürün bilgisinde belirtilen koşullara uygun olarak saklanmalıdır.
- 14.4. Araştırma ve karşılaştırma ürünleri kontrollü ve sınırlı erişimi olan bir alanda muhafaza edilmelidir.
- 14.5. Randomizasyon bir SÇP'ye göre yapılmalı ve varsa randomizasyon listesi ve tohumu da dâhil olmak üzere kayıtlar muhafaza edilmelidir. Randomizasyon listesine yalnızca onu oluşturan kişi, araştırma ürününden sorumlu olan personel ve istatistikçi erişebilmeli ve herhangi bir şekilde diğer çalışma personeline dağıtılmamalıdır. Herhangi bir acil bir durumda sorumlu araştırmacının veya çalışmaya başlamadan önce bu konuda sorumlu araştırmacı tarafından uygun bir şekilde yetkilendirilen personelin randomizasyon listesine erişmesine izin verecek bir sistem mevcut olmalıdır.
- 14.6. Etiketleme yapılırken aşağıdaki hususlar göz önünde bulundurulmalıdır:
- Yazdırma işlemi, olası yanlış etiketleme risklerini azaltacak şekilde ve bir SÇP'ye uygun olarak yapılmalıdır.
 - Her etiket aşağıdaki bilgileri içermelidir:
 - o Destekleyicinin adı,
 - o "Yalnızca klinik araştırma kullanımı içindir" ibaresi,
 - o Çalışma referans numarası veya çalışma numarası,
 - o Seri numarası,
 - o Ürünün verileceği gönüllüyü tanımlayan numara,
 - o Çalışma periyodu,
 - o Etkin madde ve dozaj,
 - o Saklama koşulları,
 - o Son kullanım tarihi (ay/yıl) veya yeniden test edileceği tarih,
 - o Ürünün tanımlanması (test veya referans)
 - Tüm etiketlerin randomizasyon listesine uygunluğu, yazdırıldıktan sonra ve kapların etiketlenmesinden önce doğrulanmalıdır.
 - Kapak çıkarıldığında bilgilerin kaybolmasını engellemek için etiketler kapağa değil kabın üzerine yapıştırılmalıdır.
 - Etiketleme ve ürünün gönüllüye uygulanmasının dokümantasyonu için kullanılan sistem her gönüllünün kendisine ait olan ürünü aldığı doğru olduğunu mümkün kılmalıdır (örneğin yırtma kısmı bulunan etiketler kullanarak). Karışma riski nedeniyle iki bağımsız etiket kullanımından kaçınılmalıdır.
 - Boş kaplar, test ve referans araştırma ürünleri için ayrı ayrı etiketlenmeli ve dağıtım aşamasına kadar herhangi bir olası karışma riskini önlemek için kilit altında güvenli bir alanda yeterince ayrılmış halde tutulmalıdır.
 - Araştırma ürünü üzerinde yer alan etiketle gönüllüye ait ORF'ye yapıştırılan etiketin uyumluluğu kontrol edilmelidir.
 - Yukarıda sayılan her bir adım için uygun, ayrıntılı kayıtlar tutulmalıdır.
- 14.7. Dağıtım ve paketleme aşağıdaki gerekliliklere göre yapılmalıdır.

- Ürünler dağıtım işleminin yapılacağı alana getirilmeden önce dağıtım işleminin yapılacağı alanın yüzeyi iyice temizlenmelidir. Tüm ürün kapları (dolu veya boş), tek dozaj formülasyonları, etiketleme malzemeleri, kirleticiler, toz ve kalıntılar alandan uzaklaştırılmalıdır.
- Ürün kapları alana getirilmeden önce yüzey alanının (ayrıca "hat" olarak anılacaktır) gerçekten boş ve temiz olduğu ikinci bir kişi tarafından doğrulanmalıdır.
- Test ve referans ürünleri, eldivenli ellerle tutmak yerine spatula veya kaşık gibi uygun bir alet kullanılarak tutulmalıdır.
- Test ve referans ürünleri randomizasyon listesine uygun olarak kaplarına dağıtılmalıdır. İki ürün asla aynı anda ele alınmamalıdır. Bu etiketli kaplar için de geçerlidir.
- Her adım ayrıntılı olarak sırayla kaydedilmelidir.
- Bir sonraki ürünün dağıtımına başlanmadan önce ve sonra ürünün işlendiği yüzey ve çevresi boşaltılmalı ve temizlenmelidir.
- Araştırma ürününün izlenebilirliğini sağlayan kayıtlar ve dağıtım kayıtları muhafaza edilmelidir. Her bir işlem gerçekleştirildiği anda belgelendirilmelidir. Bu kayıtlar aşağıda sayılan hususları içerir:
 - o Dağıtılan, iade edilen veya imha edilen dozların kayıtları,
 - o Dağıtım yapılmadan önce alanın boş ve temiz olduğunu gösteren kayıtlar,
 - o Alanın boş ve temiz olduğunun doğrulandığını gösteren kayıtlar,
 - o Her bir adımın ikinci bir kişi tarafından doğrulandığını gösteren kayıtlar.

Araştırma ve karşılaştırma ürünlerine ilişkin verilerin bütünlüğünü etkileyebilecek her türlü faktör kaydedilmeli, izlenmeli ve kontrol edilmelidir.

14.8. Dozlama aşağıda sayılan gereklilikleri sağlamalıdır:

- Dozlama ilgili SÇP'ye uygun olarak gerçekleştirilmelidir,
- Dozlama, sorumlu araştırmacının veya sorumlu araştırmacı tarafından yazılı olarak bu görevin devredildiği uygun nitelikte bir yardımcı araştırmacının gözetimi altında gerçekleştirilmelidir,
- Mümkün olduğunda, dozlamadan hemen önce, flakon içeriğinin etiket üzerindeki bilgilerle eşleştikten emin olmak için bir kontrol yapılmalıdır.
- Dozlamanın gerçekleştiği zaman tam olarak dokümanite edilmelidir.
- Katı oral dozaj formlarında, gönüllülerin ürünü yuttuğundan emin olmak için dil altı, dudak altı, ağız köşeleri, diş eti ve yanak arasına, dil basacağı veya spatula ve kalem ışığı ile bakılarak ağız kontrolü yapılmalıdır.
- Birden fazla dozaj birimi uygulanıyorsa, bu açıkça belgelenmelidir.
- Dozlama doğrudan ORF'lerle belgelenabilir. Rapor formlarının başka belgelerden yeniden yazılması durumunda orijinal belgelerin saklanması gerekir.
- Dozlamadan sonra araştırma ürününe ait girdi/çıktı kayıtlarının mutabakatı ikinci bir sorumlu personel tarafından doğrulanmalıdır.

14.9. Araştırmacı protokol gerekliliklerini, randomizasyon şemasını ve varsa körlemeyi takip etmelidir. Araştırmacı, araştırma ürününün kullanımının uygun dozajı sağlayacak şekilde belgelendiğinden emin olmalıdır.

14.10. Ürünler ve ürünlerin orijinal kapları gelecekte yapılabilecek olası doğrulama testleri için en yeni ürünün (test veya referans) son kullanma tarihinden sonra en az bir yıl süreyle

veya uluslararası tavsiyelerde belirtilen süre boyunca saklanmalıdır. Ürünlerin ve ürünlere ait orijinal kapların saklanması bir SÇP'de tanımlanmalı ve açıklanmalı ve destekleyici ile merkez arasındaki sözleşmede belirtilmelidir. Dağıtım yapılmış ancak gönüllüye uygulanmamış ürünler de saklanmalıdır.

15. Olgu Rapor Formları:

- 15.1. Çalışma süresince her bir gönüllüye ait verilerin kaydedilmesi için ORF'ler kullanılmalıdır.
- 15.2. Destekleyicinin talep etmesi halinde ORF'lerin merkez tarafından hazırlanması durumunda merkezin ORF tasarımı ile ilgili bir prosedürünün olması gerekmektedir. Standardize edilmiş bir formatın veya şablonun kullanımı önerilir. Söz konusu format veya şablon yürütülecek olan çalışmanın gerekliliklerine uygun olarak ilgili çalışmaya uyarlanmalıdır. Uygun bilgi ve verilerin toplandığından ve ORF'nin araştırmada kullanılan diğer belgelerle tutarlı olduğundan emin olmak için ORF, araştırma protokolü ve araştırma veri tabanı gibi araştırma dakümanlarına uyumluluk yönünden gözden geçirilmelidir.
- 15.3. Her bir gönüllüden toplanacak veriler araştırma protokolünde belirtilmelidir. Doğrudan ORF'ye kaydedilecek ve kaynak veri olarak kabul edilecek herhangi bir veri protokolde tanımlanmalıdır.
- 15.4. ORF'ler çalışma sırasında elde edilen gerçek sonuçları yansıtmalı ve verilerin doğrulanması, kontrol edilmesi (audit) ve denetlenmesi için kolay erişime izin vermelidir.
- 15.5. Araştırmacının ORF'lerin doğruluğuna ilişkin sertifikasyonunu belgelemek için uygun prosedürler oluşturulmalı ve izlenmelidir. Herhangi bir hata veya eksiklik, araştırmacı ile birlikte açığa kavuşturulmalı, düzeltilmeli, tarih atılmalı, imzalanmalı ve ORF'de açıklanmalıdır.
- 15.6. Her bir gönüllüye ait klinik laboratuvar raporları ve tüm EKG'lerin bir nüshası ORF'lere dâhil edilmeli ve ruhsat başvuru dosyasında sunulmalıdır.

16. Gönüllüler ve Gönüllülerin Çalışmaya Dâhil Edilmesi:

Çalışmaya dâhil edilecek gönüllülerin seçimi, çalışma için yeterli sayıda gönüllünün mevcut olmasını sağlamak için yeterince önceden yapılmalıdır. Son anda gönüllü seçimi, dâhil etme/hariç tutma kriterlerine uyulmaması ile sonuçlanabilir ve muhtemelen gönüllülerin güvenliğini ve araştırma verilerinin bütünlüğünü tehlikeye atabilir.

- 16.1. Gönüllü teminine ilişkin bir prosedür olmalıdır. Çapraz katılımdan kaçınmak ve bir gönüllünün bir çalışmaya katılımı ile bir sonraki çalışmaya katılımı arasında geçmesi gereken minimum süreyi belirlemek için bir veri tabanı olmalıdır. Gönüllüler ve gönüllülere ait kişisel verilerin korunmasını sağlamak için veri tabanına erişim parola korumalı olmalıdır.
- 16.2. Gönüllülerin tanımlanması güvenilir yöntemlerle sağlanmalıdır. Bu amaçla biyometrik bir sistem kullanılıyorsa bu sistem periyodik olarak valide edilmelidir. Bununla birlikte valide edilmiş bir sistemde yapılan herhangi bir değişiklikten sonra da tekrar validasyon yapılmalıdır.
- 16.3. Gönüllünün çalışmaya uygunluğunun değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen tarama prosedürlerine başlamadan önce gönüllü, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmalıdır.

- 16.4. Gönüllü seçimi için kriterler (dâhil etme/hariç bırakma kriterleri) ve tarama prosedürleri protokolda tanımlanmalıdır.
- 16.5. Gönüllünün, tarama ve çalışmaya katılım sonuçları merkez bünyesinde valide edilmiş bir veri tabanına kaydedilmelidir. Gönüllüler ve gönüllülere ait kişisel verilerin korunmasını sağlamak için veri tabanına erişim parola korumalı olmalıdır.
- 16.6. Merkez tarafından kullanılan veri tabanı aşağıdaki bilgileri içermeli ve kullanıcıların bu bilgileri sorgulamasına izin vermelidir:
 - İletişim bilgileri,
 - Cinsiyet,
 - Durum (örn. uygun, diskalifiye, uygun değil, karantina ve bu durumun nedeni),
 - Son tarama tarihi,
 - Gönüllüye atanan ve asla değişmeyecek benzersiz bir kod,
 - Son çalışmanın sonucu (örn. tamamladı, randomize edildi ancak dozlanmadı, kişisel nedenlerle çalışmadan çekildi, tıbbi nedenlerle çalışmadan çekildi)

Bu veriler günlük olarak yedeklenmeli ve herhangi bir zamanda gözden geçirilebilir olmalıdır.

- 16.7. Her gönüllü için tıbbi kayıtlar oluşturulmalı ve her bir tarama ziyareti sırasında ve gönüllünün katıldığı her çalışmadan elde edilen ve gönüllünün sonraki araştırmalara dâhil edilmesi ve takibi ile ilgili olabilecek bilgileri içermelidir. Gönüllülerin önceki tıbbi kayıtlarına erişim mevcut olmalı ve araştırmaya özgü olarak oluşturulan tıbbi kayıtlarla önceki tıbbi kayıtlar arasında bir tutarlılık kontrolü yapılmalıdır.

17. Gıda ve Sıvılar:

- 17.1. Yemekler aktif farmasötik bileşenlerin emilimini önemli ölçüde etkileyebileceğinden, açlık süresi ve öğünler standardize edilmeli, çalışma günlerinde yeterince kontrol edilmeli ve çalışma takvimine göre planlanmalıdır. Merkez, çalışmaya dâhil olan gönüllüler için çalışma protokolünde tanımlanan standardize edilmiş yemekleri, atıştırmalıkları ve içecekleri sağlayabilmelidir.
- 17.2. Tüketilen yiyecek ve sıvıların zamanlaması, süresi ve miktarına ilişkin kayıtlar tutulmalıdır. Eğer protokolda özel gereklilikler varsa ambulatuvar gönüllülerden numuneler alınmadan önce yiyecek ve içecek tüketimleri sorulmalıdır.
- 17.3. Standardize edilmiş yemekler, uygun niteliklere, eğitime ve deneyime sahip bir diyetisyen tarafından tasarlanmalıdır. Dışardan hizmet alımı olması durumunda şartname ile birlikte resmi bir sözleşme olmalıdır.

18. Güvenlilik, Advers Olaylar ve Advers Olayların Raporlanması:

- 18.1. Uygun çalışma planlaması, gönüllülere yönelik yeterli risk değerlendirmesini içerir. Çalışma, gönüllüler de dâhil olmak üzere, güvenlilik profili kabul edilebilir olacak şekilde planlanmalı, organize edilmeli, gerçekleştirilmeli ve izlenmelidir.
- 18.2. Acil veya diğer tıbbi tedavi gerektiren gönüllülere uygun bakımı sağlamak için ilk yardım ekipmanı ve ilaçlarının bulunduğu bir alan olmalı, ekipman ve ilaçlar acil kullanıma hazır olmalıdır. Bir gönüllüye uygulanan herhangi bir tedavi belgelenmeli ve gerektiğinde ORF'ye ve destekleyici belgelere dâhil edilmelidir.
- 18.3. Bir tıp doktoru, advers olaylarda alınması gereken tıbbi kararlardan ve ilgili mevzuatta uygun olarak ilgili taraflara bildirimlerin yapılmasından sorumlu olmalıdır.

- 18.4. Merkez, advers olay kayıt ve raporlama formlarına sahip olmalıdır, bu formlar ORF'nin bir parçası olabilir. Gerekirse destekleyicinin formları kullanılabilir.

D. BİYOANALİTİK KISIM

BY/BE çalışmalarının klinik ve biyoanalitik kısımları aynı merkezde yürütülebileceği gibi farklı merkezlerde de yürütülebilir.

19. Metot Geliştirme:

- 19.1. Biyoanalitik laboratuvar, bir biyoanalitik metodun nasıl geliştirildiğine dair ayrıntılı bir açıklama sağlamalıdır. Laboratuvar, biyoanalitik metodun geliştirilmesinde kullanılan yayınların bir kopyasını saklamalıdır. Yayınlanan metotta laboratuvar tarafından yapılan değişiklikler ve uyarlamalar belgelenmelidir.
- 19.2. İnternal standardın seçimi, sağlam bilimsel ilkelerle gerekçelendirilebilir olmalıdır. Genel olarak, internal standardın kimyasal ve fiziksel özellikleri, analitin özelliklerine mümkün olduğunca yakın olmalıdır. MS yöntemleri kullanıldığında kararlı izotop etiketli bir internal standart kullanılması tavsiye edilse de hem kararlı izotop etiketli hem de izotop etiketli olmayan internal standartlar kabul edilebilir. Değişim reaksiyonu riskini sınırlamak için kararlı izotop etiketli bir internal standardın seçiminde izotop etiketleme pozisyonları gibi faktörler dikkate alınmalıdır.
- 19.3. Metot geliştirme prosedürü, metotların, olası insan hatalarını en aza indirecek şekilde oluşturulmasını sağlamalıdır.

20. Metot Validasyonu:

Avrupa İlaç Ajansının (EMA) Biyoanalitik Metot Validasyonu Kılavuzu hükümlerine uyulmalıdır.

- 20.1. Analitik metot için validasyon gereklilikleri protokolde tanımlanmalıdır. Analitik metot validasyonu için ayrı bir SCP olmalıdır.
- 20.2. Numunelerin belirtilen koşullar ve saklama süresi altında stabilitesini destekleyen veriler, tercihen çalışmanın başlamasından önce mevcut olmalıdır.
- 20.3. Metot validasyonu, numunelerin analizi için kullanılması beklenenlerle karşılaştırılabilir uzunluktaki en az bir çalışma ile gerçekleştirilmelidir.

21. Örneklerin Toplanması, Depolanması ve Biyolojik Materyallerin Kullanımı:

- 21.1. Gönüllülerden toplanacak olan numunelerin özellikleri (serum, plazma veya idrar), numune alma yöntemi, numune miktarı ve sayısı klinik araştırma protokolünde ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda belirtilmelidir.
- 21.2. Numunelerin toplanması, hazırlanması, transferi veya nakliyesi ve saklanması süreçlerini tanımlayan prosedürler olmalıdır.
- 21.3. Protokolde veya diğer belgelerde tanımlanan özel aydınlatma koşullarına uyulmalı ve belgelendirilmelidir.
- 21.4. Gönüllüden örnek alımının gerçekleştiği zaman ve protokolde tanımlanan örnek alım zamanlarından sapmalar kaydedilmelidir. Sapmalar çalışma raporunda not edilmeli ve farmakokinetik parametreler hesaplanırken dikkate alınmalıdır.
- 21.5. Toplanan numunelerin etiketlenmesi, her numunenin doğru bir şekilde tanımlanmasını ve izlenebilirliğini sağlayacak şekilde olmalıdır.

- 21.6. Numunelerin saklama koşulları analite bağlıdır. Ancak, tüm saklama koşulları (örn. dondurucu sıcaklığı) çalışma protokolünde belirtilmeli, saklama süresi boyunca ve nakliye sırasında kontrol edilmeli, izlenmeli ve kaydedilmelidir. Sistem arızaları durumunda numune bütünlüğünün korunmasını sağlamak için prosedürler mevcut olmalıdır.
- 21.7. Numunelerin depolanması ve alınması ile ilgili kayıtlar muhafaza edilmelidir.
- 21.8. Eş veya yedek numunelerin ayrı ayrı depolanması ve nakliyesi önerilmektedir.
- 21.9. Biyoanalitik numunelerin saklama süresi, destekleyici ve merkez arasındaki sözleşmede belirtilmelidir.
- 21.10. Kalan biyolojik materyallerin taşınmasında ve imhasında ilgili mevzuat hükümlerine uyulmalıdır.

22. Çalışma Örneklerinin Analizi:

Avrupa İlaç Ajansının (EMA) Biyoanalitik Metot Validasyonu Kılavuzu hükümlerine uyulmalıdır. Ek olarak:

- 22.1. Analitin matriksteki uzun vadeli stabilitesinin değerlendirilmesinin olası istisnası ile birlikte metot validasyonu sonuçları, çalışma numunesi analizine başlamadan önce mevcut olmalıdır. Ancak bu sonuçların çalışma raporu düzenlenmeden önce mevcut olması ve başvuruda validasyon raporu ile birlikte sunulması gerekir.
- 22.2. Her analitik çalışma, kalibrasyon eğrisi (CC) standartlarını, kalite kontrol (QC) numunelerini ve eş zamanlı olarak işlenen gönüllü örneklerini içermelidir. Söz konusu standart ve örneklerin sıralaması tam olarak belgelendirilmelidir. Belirli bir gönüllüden çalışma boyunca toplanan tüm numuneler, bilimsel olarak gerekelendirilmedikçe (örn. numunelerin sınırlı stabilitesi, ikinci periyot yürütülmeden önce birinci periyot numunelerinin analizini gerektirmesi durumunda) aynı çalışmada analiz edilmelidir.
- 22.3. Numuneleri birkaç ekstraksiyon serisine bölmek yerine, bir çalışmada tüm numunelerin aynı anda işlenmesini sağlamak için yeterli kapasiteye sahip ekipman kullanılmalıdır. Ancak, tek bir analitik çalışmada birkaç ekstraksiyon serisinin kullanımı kaçınılmazsa, her seri QC numunelerini içermelidir. Analitik çalışma için kabul kriterleri, önce tam bir çalışma için ardından çalışma kabul edilebilirse, her bir ayrı ekstraksiyon serisi için bir SÇP'de tanımlanmalıdır.
- 22.4. Taşınmadan kaçınmak için metot geliştirme sırasında her türlü çaba gösterilmelidir. Taşınma önlenemiyorsa, taşınma etkisini sınırlamak için prosedürler uygulanmalıdır (örn. yüksek konsantrasyonlu bir numunelerden sonra yıkama örnekleri eklemek suretiyle).
- 22.5. Kalibrasyon eğrisi ve kalite kontrol numunelerinin hazırlanmasında boş (blank) plazma kullanımı ile ilgili olarak:
 - Boş plazma numunesinin donma/çözünme döngülerinin sayısı ve saklama süresi, boş plazmanın bozulmasını ve/veya özelliklerinde herhangi bir değişiklik olmamasını sağlamak için mümkün olduğunca sınırlı olmalıdır. Boş plazmanın küçük hacimlerde dondurulması, boş plazma numunesinin donma/çözünme döngülerinin sayısını sınırlamaya yardımcı olmak için düşünülmelidir,
 - Boş plazma için kullanılan antikoagülan belgelenmelidir. Çalışma örneklerinde kullanılan antikoagülan ile nitelik ve oran bakımından uyumlu olmalıdır.
- 22.6. Analiz edilen numunelerin yeniden analizi ile ilgili olarak:
 - Analiz edilen numunelerin yeniden analizi, Avrupa İlaç Ajansının (EMA) Biyoanalitik Metot Validasyonu Kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

- Sonuçlar arasındaki büyük farklılıklar analitik sorunları gösterebilir ve araştırılmalıdır.

23. Verilerin İşlenmesi ve Belgelendirilmesi:

- 23.1. Entegrasyon ayarları bilimsel temelli ve tamamen gerekçelendirilebilir olmalıdır. Pürüzsüzleştirme, olası girişimleri ve tepe geometrisindeki değişiklikleri maskeleyen için yeterince düşük tutulmalıdır.
- 23.2. Kalibrasyon eğrisini elde etmek için kullanılan farklı tekrarlamalar kaydedilmelidir. Belli bir CC başarısız olursa, sadece kalibrasyonu yapmak ya da QC standartlarının geçmesi için kabul kriterlerini karşılayan CC'lerin hariç tutulması veya benzer şekilde kriterleri karşılamayan CC standartlarının dâhil edilmesi kabul edilemez. Kaynak veriler, çalışmaların (tüm kalibrasyon numunelerini içeren) orijinal, ilk değerlendirmesini içermelidir. Birkaç kalibrasyon numunesi sırayla hariç tutulursa, her adımda elde edilen kalibrasyon eğrisi, bir sonraki numunenin hariç tutma kriterlerini karşılandığını belgelemek için saklanmalıdır. Elektronik ham veriler kullanılıyorsa ve bir denetim sırasında ilk kalibrasyona geri dönmek mümkünse, yalnızca son kalibrasyonun kaydedilmesi kabul edilebilir. Kalibrasyon eğrisi standartlarının kabulü ve hariç tutulması için süreç ve kriterler bir SÇP'de tanımlanmalıdır.
- 23.3. İlk veya son kalibrasyon numunesi reddedilirse, kalibrasyon aralığı kesilmelidir, yani, ikinci kalibrasyon numunesi, o çalışma için miktar tayini alt sınırı (LLOQ) olur (veya sondan bir önceki kalibrasyon numunesi miktar tayini üst sınırı (ULOQ) olur). Revize edilmiş LLOQ'nun altında (veya revize edilmiş ULOQ'nun üzerinde) bir konsantrasyona sahip numuneler yeniden analiz edilmelidir. Alternatif olarak, tüm çalışma tekrar edilebilir, ancak bu tercih edilen seçenek değildir.
- 23.4. İnternal standart varyasyonu trendlendirilmeli ve sonuç geçerliliğinin doğrulanmasının bir parçası olarak kullanılmalıdır. İnternal standart yanıtındaki önemli değişiklikler, bir araştırmayı ve/veya numunenin yeniden analizini gerektiren analitik bir soruna işaret edebilir. Kalibrasyon eğrisi standartlarının sonuçları ile internal standardın sonuçları arasında veya numuneler göre kalite kontrol sonuçları arasındaki önemli farklar sonuçların güvenilirliğini etkileyen sorunlara da işaret edebilir.
- 23.5. Metot validasyonu ve ilgili çalışma öncesinde, sırasında ve sonrasında süreçlerde merkezdeki tüm analitik araçlarda, tam denetim izi (audit trail) her zaman etkinleştirilmelidir.
- 23.6. Tüm orijinal analitik ham veriler (örneğin hesaplamalar, kromatogramlar ve bunlarla ilişkili denetim izleri), numune numarası, kullanılan ekipman, analiz tarihi ve saati ve teknisyenin/teknisyenlerin adı/adları izlenebilirliği sağlayacak şekilde belgelenmelidir. Birkaç denetim izi dosyası oluşturulursa, tümü korunmalıdır (örneğin, sonuç tablosu denetim izi, proje denetim izi ve enstrüman denetim izi).
- 23.7. Herhangi bir anormal sonucun numunenin yanlış kullanılmasından kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirleyebilmek için, numune numarası, numunenin alınma zamanı, santrifüj zamanı, numunenin dondurucuya yerleştirildiği zaman ve numune analiz zamanı da dahil olmak üzere belirli bir örneğe ait her bir veri noktası izlenebilir olmalıdır.

24. İyi Laboratuvar Uygulamaları:

- 24.1. İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının Ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmelik ve

- ekinde yer alan İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) Prensipleri yalnızca klinik olmayan güvenilirlik çalışmaları için geçerli olsa da BY/BE çalışmalarının biyoanalitik kısmı sırasında İLU'nun genel prensiplerine uyulmalıdır
- 24.2. Analiz, yerleşik kalite güvence sistemlerine sahip bir laboratuvar da gerçekleştirilmelidir.
 - 24.3. Kilit numune depolama sistemleri veya çevresel kontrol gerektiren diğer alanlar, yeterli niteliklere sahip, kalibre edilmiş ve bakımı yapılmış olmalıdır. Dondurucular gibi kilit öneme sahip depolama sistemlerinin ve kritik aşamalar ile ilgili alanların sıcaklığını kontrol etmek için bir alarm sistemi veya uygun bir izleme sistemi olmalıdır. Otomatik bir alarm sisteminin olması durumunda sistemin işlevselliği düzenli olarak test edilmelidir. Günlük izlem ve tüm alarmların kontrolleri belgelendirilmelidir. Bir alarmın ardından zamanında ve uygun önlemlerin alınmasını sağlayacak bir sistem bulunmalıdır.
 - 24.4. Kalifikasyon ve yeniden kalifikasyon amacıyla dondurucuların ve buzdolaplarının sıcaklık haritalaması 24 ila 72 saat arasında veya gerektiği durumlarda daha fazla süreyle çalıştırılmalıdır. Depolama biriminde herhangi bir önemli değişiklik yapılması durumunda yeniden haritalandırma yapılmalıdır.
 - 24.5. Sıcaklık izleme kayıtlarının analizi, normal çalışma sınırlarının dışında açıklanamayan değişkenlik gösterdiğinde, ilgili cihazın onarımı ve/veya numunelerin diğer eşdeğer depolama birimlerine aktarılması düşünülmelidir.
 - 24.6. Bir çalışmanın yürütülmesi sırasında kullanılan teraziler, ölçüm cihazları, ekipman ve aletler, kullanımdan önce periyodik olarak kalibre edilmeli, doğrulanmalı ve kullanım amacına uygun olmalıdır.
 - 24.7. Ekipmanın çalıştırılması, kullanımı, kalibrasyonu, kontrolleri ve bakımı için SÇP'ler olmalıdır. Kayıtlar muhafaza edilmelidir. Deneme süresince kullanılan ekipmanlar, uygun şekilde kalifiye ve kalibre edilmiş olduklarının doğrulanmasını sağlamak için tanımlanmalıdır.
 - 24.8. Kimyasallar, referans maddeler, reaktifler, çözücüler ve solüsyonlar kimlik, saflık, konsantrasyon (uygunsa), son kullanma tarihi ve özel saklama talimatlarını gösterecek şekilde etiketlenmelidir. Kaynak, hazırlama tarihi ve stabilite ile ilgili bilgiler mevcut olmalıdır.

E. FARMAKOKİNETİK, İSTATİSTİKSEL HESAPLAMALAR VE RAPORLAMA KISMI

25. Farmakokinetik ve İstatistiksel Hesaplamalar:

- 25.1. Herhangi bir birincil biyoeşdeğerlik analizinin altında yatan istatistiksel model, protokolda ve/veya istatistiksel analiz planında belirtilmelidir. Hangi faktörlerin sabit, hangilerinin rastgele olduğu ve modelin bir karma etkiler modeli mi, normal bir doğrusal model mi yoksa başka bir tür mü olduğu açıkça belirtilmelidir. Protokolün onaylanmasından sonra istatistiksel analiz yöntemleri değiştirilirse, bu bir protokol değişikliğinde belgelenmeli ve ayrıca değişiklik nedeni ile birlikte klinik çalışma raporunda rapor edilmelidir.
- 25.2. Hesaplamalar, uygun niteliklere sahip personel tarafından yapılmalıdır.
- 25.3. Farmakokinetik ve istatistiksel hesaplamaları (hem yazılım hem de komut dosyaları (scripts)) gerçekleştirme araçları, çalışma protokolünde ve/veya bir farmakokinetik analiz planında ve bir istatistiksel analiz planında belirtilmelidir. Veri analizi bu

gerekliliklere uygun olmalıdır. Bu, sıfırdan sonsuza kadar eğrinin altındaki alanın (AUC_{inf}) türetilme şeklini (yani, ekstrapolasyon için kullanılan noktaların nasıl seçildiğini) içermelidir.

- 25.4. Hesaplamalar, valide edilmiş yazılım ve komut dosyaları kullanılarak yapılmalıdır. Yazılımlar ve komut dosyaları, ideal olarak değişen karmaşıklıkta veri kümeleriyle ve fiilen kullanımda olan alfa düzeyleriyle birlikte bir SÇP kullanılarak valide edilmeli veya kalifiye edilmelidir. Merkez tarafından veya ısmarlama olarak tasarlanan yazılımın kullanım amacına uygunluğu gösterilmelidir.
- 25.5. Veri girişi, SÇP'ye uygun olarak ikinci bir kalifiye kişi tarafından kontrol edilmelidir.
- 25.6. Çalışmaya ait kayıtların bir veri tabanı tutulmalı ve ideal olarak çalışmanın tamamlanmasından sonra mümkün olan en kısa sürede kilitlenmelidir. Veri tabanı kilitlendikten sonra, çalışmanın körlemesi kaldırılabilir ve istatistiksel analiz yapılabilir. Kilitleme ve istatistiksel analiz tarihleri belgelenmeli ve çalışma raporunda belirtilmeli ve süreç uygun bir prosedürde tanımlanmalıdır.

26. Çalışma Raporu:

- 26.1. Klinik çalışma raporu, tüm çalışma prosedürlerini ve sonuçlarını doğru bir şekilde yansıtmalıdır.
- 26.2. Klinik çalışma raporu iyi yazılmalı ve sunulmalıdır. Çalışmanın yürütülmesi sırasında meydana gelen tüm protokol sapmaları rapor edilmelidir.
- 26.3. Raporlanan sonuçlarla gerçek orijinal (ham) veriler arasında herhangi bir tutarsızlık olmamalıdır.
- 26.4. Rapor, ilgili mevzuata uygun olmalı ve standart bir formatta sunulmalıdır.
- 26.5. Çalışma raporu, kullanılan biyoanalitik yöntemin açıklamasını ve bu yöntemin validasyon raporunu içeren araştırmanın biyoanalitik kısmına ilişkin bir raporu içermelidir.
- 26.6. Klinik çalışma raporu, sorumlu araştırmacı ve destekleyici tarafından onaylanmalıdır. Biyoanalitik rapor, çalışma direktörü tarafından onaylanmalıdır.
- 26.7. Rapor, sorumlu personel tarafından onaylanmalıdır (imzalanmalı ve tarih atılmalıdır).
- 26.8. Tüm izleme ve kontrol (audit) raporları, nihai çalışma raporunun yayınlanmasından önce mevcut olmalıdır.

27. Çeşitli ve Son Hükümler:

27.1. Yürürlük:

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

27.2. Yürütme:

Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

EK-1

Örnek Prosedür Listesi

Aşağıda listelenen prosedürler genel bir çerçeve oluşturulması açısından paylaşılmış olup BY/BE merkezleri, iş akış süreçlerine uygun olarak merkezde yürütülen tüm faaliyetleri kapsayacak şekilde kendi prosedürlerini oluşturmaları gerekmektedir. Bu bağlamda aşağıda ifade edilen bazı süreçler birleştirilebilir, bazı süreçler ayrıca ele alınabilir veya yeni süreçler eklenebilir.

1. BY/BE çalışmasının yürütülmesi,
2. Dokümanların arşivlenmesi ve arşivden geri alınması,
3. BY/BE çalışmasının kalite güvencesi; çalışmanın biyoanalitik ve klinik kısımları ile çalışma raporunun kontrolü (audit),
4. Çalışma dosyaları,
5. Çalışma için protokolün hazırlanması ve gözden geçirilmesi,
6. Çalışma protokolü değişikliği,
7. Protokol sapmalarının/ihlallerinin kaydedilmesi ve raporlanması,
8. BY/BE çalışmasının yürütülmesi hakkında destekleyici/merkez arasındaki kalite güvence sözleşmesi,
9. BY/BE çalışması için etik kurul onayı ve Kurum izninin alınması süreçleri,
10. BY/BE raporu,
11. Çalışma raporu,
12. Yazılı bilgilendirilmiş onam,
13. Gönüllülerden bilgilendirilmiş onamın alınması,
14. BY/BE çalışmasının çeşitli aşamalarında gönüllülere kimlik numaralarının verilmesi,
15. Araştırmacı broşürü,
16. Olgu rapor Formu,
17. Olgu rapor formunun doldurulması ve gözden geçirilmesi,
18. Verilerin toplanması ve olgu rapor formunun doldurulması,
19. Advers/ciddi advers olayların izlenmesi, kaydedilmesi ve raporlanması,
20. Çalışma için organizasyon şeması,
21. Personelin eğitimi,
22. Araştırma ekibinde yer alan personelin sorumlulukları,
23. Destekleyici tarafından çalışmanın izlenmesi,
24. Çalışma öncesi toplantının yürütülmesi,
25. Çalışmanın başlatılması,
26. Gönüllü yönetimi,
27. Gönüllü veri tabanına kaydedilmek üzere bireylerin temini,
28. Kayıt için uygunluk kriterleri ve bireylerin veri tabanına kaydedilmesi,
29. Çalışma dışı bırakılan (withdrawal) gönüllülerin ele alınması,
30. Çalışmaya katılan gönüllülerin taranması,
31. Bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımını tespit etmek amacıyla gönüllülerden idrar örneklerinin toplanması ve bu örneklerin laboratuvara transferi,
32. Numunelerden sorumlu personelin görevleri,
33. Gönüllülere yapılacak ödemeler,
34. Klinik birime giriş/çıkış prosedürleri,

35. Gönüllülerin giriş/çıkış işlemlerinin yapılması,
36. Klinik birimin temizliği ve bakımı,
37. Standardize yemeklerin planlanması, hazırlanması, değerlendirilmesi ve servis edilmesi,
38. Yemeklerin gönüllülere dağıtılması,
39. Hemşire çağrı sisteminin çalıştırılması ve bakımı,
40. Oral katı dozaj formundaki araştırma ürününün gönüllülere uygulanması,
41. Gönüllülerin damar yolunun açılması,
42. Gönüllülerden kan numunelerinin toplanması,
43. Biyolojik numunelerin tanımlanması,
44. Gönüllülere ait vital bulguların kaydedilmesi,
45. Yangın alarm sistemleri ve doğrulanması,
46. Medikal oksijen tüpünden gönüllüye oksijen verilmesi,
47. Tıbbi acil durumlar,
48. Ambulansın mevcudiyeti,
49. Kan numunelerinin santrifüjlenmesi ve ayrılması,
50. Plazma ve serum örneklerinin saklanması,
51. Biyo-numunlerin ayrılması,
52. Plazma ve serum numunelerinin biyoanalitik laboratuvara transferi,
53. Cam eşyaların yıkanması,
54. Odaların sıcaklık ve bağıl neminin kaydedilmesi,
55. Klinik birimde yer alan tüm ekipmanın kullanımı ve bakımı hakkında talimatlar,
56. Klinik birimde kullanılan ekipmanın numaralandırılması ve kayıt defterleri,
57. Araştırma ürünü odasına erişimin kontrolü,
58. Araştırma ürünü odası gereklilikleri,
59. Araştırma ürününün depolanması, dağıtımı ve depodan geri alınması ile ilgili yetkilendirme,
60. Araştırma ürününün kabulü, iadesi ve izlenebilirlik kayıtları,
61. Araştırma ürününün kabulü, iadesi prosedürü,
62. Araştırma ürününün araştırma ürünü odasında depolanması,
63. Dağıtımdan önce ve sonra hat temizliği,
64. Hat temizliği ve dağıtımın belgelendirilmesi, paketleme kayıtları ve dağıtılan ürünlerin serbest bırakılması,
65. Araştırma ürünü numunelerinin saklanması,
66. Arşivlenmiş araştırma ürünlerinin imhası,
67. Biyolojik materyallerin imhası,
68. Biyoanalitik laboratuvar prosedürleri (farklı ekipmanlar ve öğeleri için SOP'ler, analitik metotlar, reaktif hazırlama),
69. Laboratuvarda spesifikasyon dışı durumlar,
70. Analitik çalışmalar için kabul kriterleri: kalibrasyon eğrilerinin kabulü, kalite kontrol numunelerinin sonuçlarına dayalı çalışmaların kabulü,
71. Kromatografik kabul kriterleri ve kromatogram entegrasyonu,
72. Numunelerin yeniden analizi,
73. Biyoanalitik verilerden farmakokinetik veriler,
74. İstatistiksel analiz prosedürü.