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

FAZ 1 KLİNİK ARAŞTIRMA MERKEZLERİ HAKKINDA KILAVUZ

İDD-KLVZ-18

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	24.06.2019
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	15.11.2022
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	01.08.2023

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr **İnternet Adresi:** https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

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

GİRİŞ:

Beşeri tıbbi ürünün keşfinden ruhsatlandırılmasına kadar olan süreçte aday molekül üzerinde hem klinik öncesi hem de klinik süreçte birçok araştırma gerçekleştirilmektedir. Klinik öncesi çalışmalarda genel olarak aday molekülün; farmakodinamik, farmakokinetik ve toksikokinetik profili ile insan çalışmalarında kullanılacak olan farmasötik formun belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Klinik öncesi çalışmalardan sonra aday molekülün insanlar üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği klinik araştırmalar genellikle birbirini takip eden dört fazda gerçekleştirilmektedir. Faz 1, faz 2 ve faz 3 klinik araştırmalar ruhsatlandırma öncesinde, faz 4 klinik araştırmalar da ruhsatlandırma sonrasında gerçekleştirilmektedir. Faz 1 klinik araştırmalar aday molekülün insanlar üzerinde ilk defa uygulandığı ve genellikle az sayıda sağlıklı gönüllü ile yürütülen çalışmalardır.

Beşeri tıbbi ürünün insanlar üzerinde ilk defa uygulandığı faz 1 klinik araştırmalarına katılan gönüllülerin (sağlıklı veya hasta) terapötik açıdan herhangi bir fayda görmeleri beklenmediğinden, göz önünde bulundurulan en önemli husus gönüllü güvenliğidir. Bu bağlamda faz 1 klinik araştırmalar; üzerinde araştırma yapılacak kişilerin emniyetini sağlamaya, araştırmanın sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesine, takibine ve gereğinde acil müdahale yapılabilmesine elverişli ve araştırmanın vasfına uygun personel, teçhizat ve imkânlara sahip olan ve bu türden araştırmaları yapmak üzere tasarlanmış yerlerde yapılabilir.

19 Ağustos 2011 tarihli ve 28030 sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik ile faz 1 klinik araştırmaların yürütüleceği merkezlerin denetimi ve belgelendirilmesi zorunlu hale getirilmiş ve "Faz 1 Birimleri İle İlgili İyi Klinik Uygulamaları Denetimlerinin Yürütülmesine İlişkin Kılavuz" Ağustos 2011 tarihinde yayımlanmıştır. İlk faz 1 klinik araştırma merkezi denetimi 25 Aralık 2011 tarihinde gerçekleştirilmiş olup 2011 yılından itibaren faz 1 klinik araştırmaların yürütülmesi amacıyla oluşturulan klinik araştırma merkezleri periyodik olarak denetlenmektedir.

Gerçekleştirilen denetim; hastanenin ve hastane personelinin tamamını veya denetlenen birim dışında yürütülen çalışmaları kapsamamaktadır. İnsanlar üzerinde ilk kez denenecek olan bazı molekül veya bileşikler "yüksek riskli" olmasına rağmen; klinik araştırmanın geç dönemlerinde de ciddi advers reaksiyonların meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte çalışma prosedürlerinden kaynaklanan ve/veya karşılaştırma ürünü olarak kullanılan ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerden kaynaklanabilecek riskler de bulunmaktadır. Bu nedenle, faz 1 klinik araştırmaların yürütüldüğü tüm merkezlerin araştırma ürünü ve/veya çalışma prosedürlerinden kaynaklanabilecek acil durumlarla başa çıkmak için yeterli personel ve olanaklara sahip olması hayati önem taşımaktadır.

21.06.2019 tarihli kılavuz, 27.05.2023 tarihli ve 32203 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 36. Maddesinin 2. Fıkrası kapsamında yalnızca hasta gönüllerle yürütülecek faz 1 klinik araştırma merkezleri ile ilgili hususlar yönünden güncellenmiştir.

1. Amaç:

Bu kılavuz, destekleyicilere, araştırmacılara ve faz 1 klinik araştırma merkezlerine klinik öncesi çalışmalardan erken dönem klinik çalışmalara geçişte yardımcı olmak ve merkezlerin denetimi için rehberlik sağlamak amacıyla hazırlanmıştır.

2. Kapsam:

Bu kılavuz, faz 1 klinik araştırmalarını ve bu araştırmaların yürütüleceği merkezleri kapsamaktadır.

3. Dayanak:

Bu kılavuz, 27.05.2023 tarih ve 32203 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 36. Maddesinin 2. Fıkrasına dayanılarak hazırlanmıştır.

4. Genel Hususlar:

Erken dönem klinik çalışmalar tasarlanırken, özellikle araştırma ürününün insanlara ilk kez uygulanmasında gönüllülerin korunması her zaman birinci öncelik olmalıdır. Bu çalışmalar, ilacın özelliklerine ve geliştirme programının hedeflerine bağlı olarak, sağlıklı gönüllülerde veya seçilmiş bir hasta popülasyonunda (tıbbi durum veya hastalığa sahip) yürütülebilir. Bu çalışmalar tipik olarak aşağıdaki hususların birini veya birkaçını ele alır:

i. Başlangıç Dozunun Güvenliliği ve Tolere Edilebilirliğinin Tahmini:

Araştırma ürününün insanlara ilk kez ve müteakiben uygulanması genellikle daha sonraki klinik çalışmalarda değerlendirilmesi beklenen doz aralığının tolere edilebilirliğini ve beklenebilecek advers reaksiyonların doğasını belirlemeyi amaçlar.

Bu çalışmalar tipik olarak hem tekli hem de çoklu artan doz uygulamasını içerir.

ii. Farmakokinetik:

Bir ilacın emiliminin, dağılımının, metabolizmasının ve atılımının karakterizasyonu, geliştirme programı boyunca devam eder, ancak ön karakterizasyon, önemli bir erken hedeftir. Farmakokinetik çalışmalar, ilacın klirensini değerlendirmek ve ilaç veya metabolitlerin olası birikimini, metabolik enzimler ve taşıyıcılarla etkileşimleri ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini tahmin etmek için özellikle önemlidir. Bazı farmakokinetik çalışmalar, genellikle daha özel soruları yanıtlamak için sonraki aşamalarda yürütülür. Oral olarak uygulanan ilaçlar için, gıdanın biyoyararlanım üzerindeki etkilerinin incelenmesi, gıda ile ilgili dozlama talimatlarını oluşturmak için önemlidir. Renal veya hepatik bozukluğu olan hastalar, geriatrik hastalar, çocuklar ve etnik alt gruplar gibi potansiyel olarak farklı metabolizma veya atılıma sahip alt popülasyonlarda farmakokinetik bilgi elde edilmesi düşünülmelidir (Sırasıyla ICH E4, E7, E11 ve E5).

iii. Farmakodinami ve Erken Dönemde İlacın Etkinliğinin Ölçümü:

İlaca ve ilgilenilen sonlanım noktasına bağlı olarak, sağlıklı veya hasta gönüllülerde (tıbbi durum veya hastalığa sahip) farmakodinamik çalışmalar ve ilaç düzeylerini yanıtla ilişkilendiren araştırmalar (FK/PD çalışmaları) yapılabilir. Uygun bir ölçüm varsa, farmakodinamik veriler erken aktivite ve etkililik tahminleri sağlayabilir ve sonraki çalışmalarda dozaj ve doz rejimine rehberlik edebilir.

5. Tesisler:

5.1. Sağlıklı ve Hasta Gönüllüler:

Hem sağlıklı hem de hasta gönüllülerle ilgili faz 1 klinik araştırmaların yürütüleceği merkezler, ilgili çalışma kapsamındaki aktiviteler, ekipman ve personel için yeterli alana sahip olmalı ve asgari olarak aşağıda belirtilen alanları içermelidir.

- Gönüllü kayıt ve tarama alanları,
- Gönüllülerden bireysel olarak bilgilendirilmiş olur alınması için bir alan,
- Klinik,
- Dinlenme ve yemek alanı,
- Araştırma ürünü odası,
- Örnek işleme (santrifüj vb.) ve depolama (dondurucu/derin dondurucu) alanı,
- Hastane bünyesinde bulunmayan merkezler için; asgari donanım, personel ve hizmet standartları yönünden "Seviye 1" veya "Seviye 3" yoğun bakım standartlarına sahip bir yoğun bakım ünitesi,
- Yönetim ve personel için alanlar,
- Arşiv.

Bu alanlardan bazıları iş akış sürecine uygun olarak birleştirilebilir (Ör. gönüllü kayıt ve tarama alanları ve gönüllülerden bireysel olarak bilgilendirilmiş olur alınması için bir alan, örnek işleme alanı ile örnek depolana alanı veya dinlenme alanı ile yemek alanı).

5.2. Hasta Gönüllüler:

Yalnızca araştırtılan tıbbi durum veya hastalığa sahip gönüllülerle ilgili faz 1 klinik araştırmaların yürütüleceği merkezler ilgili anabilim dalı kliniği içerisinde oluşturulabilir. Bu türden merkezlerin bu kılavuzun 5.1. Maddesinde sayılan alanlara sahip olması gerekmekle birlikte; klinik alan, dinlenme ve yemek alanları birleştirilebilir. Klinik içerisinde faz 1 klinik araştırma merkezi için tahsis edilen yataklar amacı dışında kullanılmamalıdır. Ancak mücbir sebeplerle kullanılması durumunda söz konusu husus gerekçelendirilmeli ve uygun şekilde belgelendirilmelidir.

5.3. Genel Özellikler:

İster hem sağlıklı hem de hasta ister yalnızca hasta gönüllülerle ilgili faz 1 klinik araştırmaların yürütüleceği merkezlerin yerleşim, bina ve diğer genel özellikleri aşağıda sıralanmıştır.

- Merkeze girişler kontrollü ve sınırlı olmalı giriş/çıkış kayıtları tutulmalıdır.
- Tesisler yeterli aydınlatma ve havalandırmaya sahip olmalı; zemin, duvar ve çalışma tezgahlarının yüzeyleri, temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi kolay olmalıdır.
- Faz 1 klinik araştırmalar gönüllüler için yeterli güvenliği sağlayacak koşullar altında gerçekleştirilmeli ve merkez, yürütülecek olan çalışmanın potansiyel riskine uygun olmalıdır.
- Elektrik yeterli ve kesintisiz olmalı yedek güç kaynağı bulunmalıdır. Ayrıca benzer önlemler su ve tıbbi gazlar (varsa) için de alınmış olmalıdır.
- Telefon, elektronik posta ve faks gibi iletişim araçlarının yanı sıra ofis faaliyetlerini yürütebilmek için gerekli olan yazıcı vb. gibi ofis donanımı bulunmalıdır.
- Atıkları imha etmek için ilgili mevzuata uygun sistemler bulunmalıdır.

- Kapı, koridor ve asansörler acil durumlarda gönüllünün sedye ile taşınmasına izin verecek genişlikte olmalıdır.
- Merkez personelinin, gönüllülerin ve ziyaretçilerin kolayca tanınabilmesi için bir sistem oluşturulmalıdır (yaka kartı, farklı renk kıyafet vb.).
- Merkez, destekleyicinin çalışmaları izlemesine, ilgili alanları kontrol (audit) etmesine izin vermeli ve bu faaliyetler için uygun bir ofis alanı sağlamalıdır.
- Kilit öneme sahip alanlar ve depolama sistemlerinin (araştırma ürünü odası, arşiv, buzdolabı, dondurucu/derin dondurucu vb.) sıcaklıklarını takip etmek için bir izleme sistemi olmalı ve kayıtları tutulmalıdır. Bu alanların ve depolama sistemlerinin sıcaklıkları belirlenen limitler dışında çıktığında devreye girecek bir alarm sistemi olmalıdır. Alarm sisteminin işlevselliği periyodik olarak test edilerek belgelendirilmelidir.
- Merkezde kullanılan alet ve ekipmanların bir listesi oluşturulmalı; bakım, onarım ve kalibrasyonları takip edilmeli ve belgelendirilmelidir.
- Merkezde çalışma ile ilgili faaliyetlerin yürütüldüğü alanlarda senkronize saatler bulunmalıdır. Bununla birlikte bilgisayar ve donanım saatleri de sistemle ve/veya birbirleriyle senkronize olmalıdır.

5.3.1. Gönüllü Kayıt Alanı:

- Gönüllü adaylarının çalışmalar hakkında bilgilendirilmesi, merkez veri tabanına kaydedilmesi vb. işlemler için bir kayıt alanı olmalıdır.

5.3.2. Gönüllü Tarama Alanı:

- Gönüllülerin çalışmaya uygunluğunu değerlendirmek amacıyla gerekli prosedürlerin yürütüleceği tarama ve fizik muayene alanları olmalıdır.

5.3.3. Gönüllülerden Bireysel Olarak Bilgilendirilmiş Olur Alınması İçin Alan:

- Sözlü ve genel bilgilendirme yapıldıktan sonra araştırmaya katılmaya karar veren gönüllünün bilgilendirilmiş oluru, gönüllünün araştırmacı veya yetkilendirdiği bir doktor ile araştırma hakkında bire bir görüşebileceği ve gönüllü mahremiyetinin de sağlandığı bu işlem için ayrılmış ayrı bir alanda alınmalıdır.

5.3.4. Dinlenme ve Yemek Alanı:

- Çalışma protokolü gereğince gönüllülerin çalışma merkezinde konaklaması gerekiyorsa, konaklama süresince gönüllülerin boş zamanlarını değerlendirebileceği bir dinlenme alanı olmalıdır.
- Dinlenme alanları gönüllülerin boş zamanlarını değerlendirebileceği uygun aktivitelerle donatılmalı ve bu alanlar merkez personelinin görüş alanı içerisinde veya gözetimi altında olmalıdır.
- Yemek alanı, tercihen klinik faaliyetlerin bulunduğu alanlardan ayrı olmalıdır. Ancak çalışma protokolü gereğince yemeğin klinik alanda alınması gerekli olabilir. Bu durumda hasta önü yemek masası da bulunmalıdır.

5.3.5. Örnek İşleme ve Depolama Alanı:

- Gönüllülerden toplanan materyallerin çalışma protokolünde tanımlandığı şekilde işlenme ve depolama faaliyetlerinin yürütüleceği bir örnek işleme ve depolama alanı olmalıdır.

- Aynı anda birden fazla çalışma yürütülmesi durumunda, örnek işleme ve depolama alanlarında herhangi bir karışma, kontaminasyon ve çapraz kontaminasyonu engellemek için gerekli önlemler alınmalıdır.

5.3.6. Yönetim ve Personel İçin Alanlar:

- Soyunma odaları ve dolaplar, personel odası, tuvalet ve duşlar gibi personel için gerekli alanlar olmalıdır.
- Kalite güvence, sorumlu araştırmacı, araştırmacı, saha görevlisi vb. araştırma ekibi ve idari personel için de alanlar oluşturulmalıdır.

5.4. Klinik

Çalışmaya katılan gönüllülerin çalışma protokolü gereğince merkezde konaklamaları/gecelemeleri gerekiyorsa; merkezin, gönüllü sayısına uygun sayıda yatak bulunan, yemek ve dinlenme alanları ile birlikte duş ve tuvalet imkânlarına sahip bir klinik alanına ihtiyacı vardır. Klinik için gerekli yatak sayısı protokole, araştırmanın türüne ve/veya araştırma ürününe bağlı olup gönüllülerin yatış zamanları ve süresi çalışma protokolünde belirtilmelidir. Klinik alan ile ilgili olarak:

- Gönüllülerin merkezde gece konaklamaları durumunda kıyafetlerini değiştirmek için bir soyunma odası bulunmalı; şahsi eşyalar ve kıyafetler için de yatak sayısı ile uyumlu sayıda dolap olmalıdır.

- Klinikte kullanılan yatakların tekerlekli, yükseklik ve eğiminin ayarlanabilir olması gerekmektedir. Yataklar arasındaki mesafe acil müdahale arabası/tıbbi donanımın geçmesine izin verecek genişlikte olmalıdır.

- Klinik çalışma alanı rutin klinik faaliyetlerden ve diğer hastalardan uygun şekilde ayrılmış olmalı, gönüllülerin klinik alan dışındaki diğer alanlara erişimleri sınırlandırılmış olmalı, çalışma yürütülürken gönüllülerin merkezden çıkışını tespit edebilecek ve kayıt altına alabilecek sistemler olmalıdır.

- Gönüllülerin mutfak, laboratuvar ve ofis alanlarına erişimlerine izin verilmemelidir. Bu tip alanların kapılarının kullanılmadıkları zaman kilitli tutulması gerekmektedir. Gönüllülerin klinik alan dışındaki diğer alanlara erişimleri sınırlandırılmış olmalıdır.

- Aynı anda birden fazla çalışma yürütülmesi durumunda; herhangi bir kargaşa, karışıklık ve kontaminasyonu engellemek için gerekli önlemler alınmalıdır.

- Yalnızca gönüllülerin kullanması için oluşturulmuş yeterli sayıda tuvalet, lavabo ve duş bulunmalıdır. Çalışma personeli, acil bir durumda kapıyı dışarıdan açabilmelidir. Ayrıca çalışma personeli gerektiğinde idrar veya feçes örneği alabilmek için, tuvaletlere erişimi sınırlandırabilmeli ve kontrol edebilmelidir.

- Tıbbi acil durumlarında personeli uyarmak için bir alarm sistemi olmalıdır. Alarmlar, bireylerin kullanımı için oluşturulmuş her alana (duş, tuvalet, yatak, dinlenme alanı vb.) yerleştirilmelidir. Ayrıca bu alarm sisteminin işlevselliği periyodik olarak test edilmeli ve belgelendirilmelidir.

- Çalışma protokolü gereğince gönüllülerin yatağa bağımlı kalmaları durumunda yemeklerini yiyebilmeleri için hasta önü yemek masası olmalıdır.

- Gönüllülerin, klinik alanda ve yataklarında çalışma personeli tarafından her zaman ve mümkün olduğunca, birkaç avantajlı noktadan görülebilir olması gerekmektedir.

5.4.1. Tıbbi Donanım:

Faz 1 çalışmalarının yürütüleceği merkezler için gerekli olan tıbbi donanım çalışmaya ve çalışmadan beklenen riskler ile bu riskleri azaltmaya yönelik alınacak önlemlere bağlı olarak değişebilecektir. Bununla birlikte merkezde kullanılan donanım ile ilgili olarak:

- Belirli bir kişinin donanımdan sorumlu olması,
- Tüm donanımın düzenli olarak kontrolü, bakımı, kalibrasyonunun (kalibrasyon yapılabilen sistemler için) yapılması ve bu işlemlerin belgelendirilmesi,
- Donanımı kalibre eden üreticilerin veya taşeronların, kalibrasyonun ulusal standartlara göre yapıldığını garantileyen bir sertifika vermesi,
- Tüm donanımın, donanım ile ilgili bilgileri (adı, marka/model, seri no, bakım ve kalibrasyon tarihi vb.) içeren etiket taşıması gerekmektedir.

Ayrıca, faz 1 merkezler için gerekli olabilecek tıbbi donanım aşağıda sıralanmıştır ancak bunlarla sınırlı değildir:

- Resüsitasyon için gerekli donanım ve acil müdahale arabası,
- Tıbbi muayene için donanım,
- EKG, ritm, oksijen saturasyonu, kan basıncı, nabız ve ateş gibi değişkenlerin sürekli olarak izlenebilmesi için bir izleme sistemi,
- Elektrokardiyografi,
- Biyolojik örneklerin işlenmesi için donanım,
- Biyolojik örneklerin ve gerektiğinde araştırma ürününün saklanması için soğutucu, dondurucu ve derin dondurucu(lar).

5.4.2. Tıbbi Acil Durumlar ve Müdahale:

Hastane bünyesinde veya dışında faaliyet gösteren faz 1 merkezler tıbbi acil durumları göz önünde bulundurarak bir yoğun bakım uzmanı ve/veya anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanını geçici veya sürekli olarak görevlendirmelidir. Hastane bünyesinde faaliyet gösteren faz 1 merkez yeterli miktarda yatağı yoğun bakım ünitesinde ayırmış olmalıdır. Hastane bünyesi dışında faaliyet gösteren faz 1 merkezler, düşük riskli araştırma ürünleri ile yapılacak olan çalışmalar için; asgari donanım, personel ve hizmet standartları yönünden "Seviye 1" yoğun bakım standartlarına, yüksek riskli araştırma ürünleri ile yapılacak olan çalışmalar için ise "Seviye 3" yoğun bakım standartlarına sahip bir yoğun bakım ünitesine sahip olmaları gerekmektedir. Hastane dışında faaliyet gösteren faz 1 merkezler, düşük riskli araştırma ürünleri ile yürütülecek çalışmalar için Seviye 1" yoğun bakım standartlarında bir yoğun bakım ünitesine sahip olmanın yanı sıra, bir 3. basamak sağlık kuruluşunda yeterli miktarda yatağın yoğun bakım ünitesinde ayrılması ve sağlanacak olan hizmetlere yönelik olarak söz konusu sağlık kuruluşu ile bir anlaşmaya sahip olmalıdır.

Merkezde, tıbbi acil durumlarda kullanılmak üzere, yeterli sayıda uygun donanım ve ilaçların yer aldığı, kolayca ve hızlı bir şekilde erişilebilen bir acil müdahale arabası bulunmalıdır. Acil müdahale arabası içeriği yürütülecek olan çalışmanın türüne ve olası beklenen risklere bağlı olarak değişebilecektir. Risklerin yönetilmesi ve azaltılması kapsamında acil müdahale arabası içeriği yoğun bakım uzmanı veya anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı tarafından kontrol edilerek onaylanmalı ve belgelenmelidir. Acil müdahale arabasında bulunabilecek donanım ve ilaçlar bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıda sayılmıştır:

- Monitör,
- Oksijen tedavisi için gerekli olan nazal kanül, yüz maskesi ve seyyar oksijen tüpleri
- Havayolu malzemeleri,
- Transport özelliği olan ventilatör
- IV kateterler, setler, tüpler
- Endotrakeal tüpler
- Laringoskop takımları
- Oral ve nazal airwayler,
- Aspirasyon sistemi
- Balon valf maske (Ambu)
- Defibrilatör (mümkünse hem elektrikle ve hem de pille çalışan),
- Transkutanözkardiyak pace
- Trakeostomi seti ve malzemeleri,
- IV sıvılar ile birlikte acil ilaçları,

Acil müdahale arabasından bir personel sorumlu olmalı, periyodik olarak ve ayrıca her kullanımdan sonra miktar ve miat yönünden kontrol edilmeli ve kayıtları tutulmalıdır.

Herhangi bir tıbbi acil durumunda çalışma personeli aşağıda belirtilen hususlara sahip olmalıdır:

- Destekleyicinin tıbbi uzmanının telefon numarası,
- Ciddi advers olayları bildirme yöntemi ve randomizasyon kodu,
- Tıbbi acil durumda yardım çağırmak için bir alarm sistemi (mavi kod vb.),
- Bayılma, hipotansiyon, anaflaksi, kardiyopulmoner arrest gibi, ortaya çıkma olasılığı yüksek olan tıbbi acillere müdahale etmek için uygun yöntemler,
- Tıbbi acil durumunda gönüllünün hastaneye nakil yöntemi.

Merkezde görevli olan tüm hekim ve hemşireler temel yaşam desteği veya gerekli durumlarda ileri yaşam desteği konularında eğitim almalı ve geçerli sertifikalara sahip olmalıdır. Resüsitasyon konusunda deneyimli bir yoğun bakım uzmanı veya anestezi ve reanimasyon uzmanının araştırma ekibinde yer alması, dozlama ve takip periyodu boyunca merkezde bulunması durumunda diğer personelin temel yaşam desteği eğitiminin olması yeterli olacaktır.

Çalışmaya dâhil edilen tüm gönüllülere bir çalışma kimlik kartı verilmelidir. Kimlik kartı, bireyin bir klinik araştırmaya dâhil edildiği bilgisini ve acil durumlarda çalışma ile ilgili bilgi alınabilecek sorumlu araştırmacıya ait 24 saat ulaşılabilecek bir telefon numarasını içermelidir.

Gönüllülerin kullanımı için tahsis edilmiş olan ilgili tüm alanlarda herhangi bir tıbbi acil durumda personeli uyarmak için bir alarm sistemi olmalı ve bu sistemin çalışabilirliği periyodik olarak test edilmeli ve belgelendirilmelidir.

Merkez personeli gönüllüde ortaya çıkan ciddi advers olay veya reaksiyonu tespit etmek ve acil müdahalede bulunmak için eğitimli ve hazır olmalıdır. Olası tıbbi acil durumları (kardiyak arrest, anaflaksi, sitokin salınım sendromu vb) içeren senaryolar üzerinden tatbikatlar yapılmalı ve bu tatbikatlar hastaneye/yoğun bakıma transferi, hastane ve ulaşım yönünden yoğun saatleri ve gece vardiyasını da kapsayacak şekilde planlanmalı ve periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Bununla birlikte, bu senaryolara körlüğün kaldırılması durumu da eklenmelidir.

Merkez personeli olası tıbbi acil durum senaryolarını içeren bu eğitimlere katılmalı, çeşitli farklı senaryolarda yer almalı (Ör. farklı olaylar, yerler ve zamanlar) ve bu süreçler

belgelenerek ve izlenmelidir. Tıbbi acil durum senaryo eğitimleri ile ilgili tüm hususlar bir prosedürde tanımlanmalıdır. Tatbikat gerçekleştirilirken alınan herhangi bir düzeltici/önleyici faaliyet takip edilmeli ve belgelenmelidir.

Merkezde meydana gelebilecek yangın durumunda gönüllülerin tahliyesi için bir yangın tahliye prosedürü olmalıdır. Yangın söndürücüler düzenli olarak kontrol edilmeli, acil çıkışlar ve acil durum ışıkları olmalıdır. Yangın tahliyesi ile ilgili olarak da periyodik tatbikat yapılmalı ve belgelendirilmelidir.

Destekleyicinin; personel, tesis ve donanım yönünden araştırma ürününün risk düzeyi ile uyumlu olan faz 1 merkezlerinde ilgili çalışmanın yapılmasını sağlaması gerekmektedir.

5.5. Araştırma Ürünü Odası:

İlgili mevzuat gereğince araştırma ürünlerinin teslim alınması, muhafazası, yazılı istek veya araştırma protokolüne uygun dağıtımı, stok kontrolü, artan kısmına yapılacak işlemler ve kayıtlarının tutulması sorumlu araştırmacının yükümlülüğü altındadır (araştırma ürünü yönünden diğer sorumluluklar için bkz. İKU Kılavuzu madde 25-31). Sorumlu araştırmacı, bu işlemler için tercihen bir eczacıyı görevlendirebilir. Bu bağlamda, merkezde yalnızca araştırma ürünü ile ilgili iş ve işlemler konusunda yetkilendirilmiş olan personelin giriş yetkisine sahip olduğu kontrollü ve sınırlı erişimi olan bir araştırma ürünü odası bulunmalıdır. Araştırma ürünü odasına giriş/çıkışların kayıtları tutulmalıdır. Araştırma ürünü odası yürütülen çalışmalara uygun olarak yeterli bir alana sahip olmalıdır. Araştırma ürünü odası için gereklilikler çalışma kapsamında verilecek olan hizmete bağlı olarak değişecektir. Ayrıca, mesai saatleri dışı ve tatil günleri de dâhil olmak üzere araştırma ürününün alınması, kullanılması, geri alınması ve imhası için prosedürler ve kayıt yöntemleri de bulunmalıdır.

Araştırma ürünleri, ürününün spesifikasyonlarına uygun olarak ve üretici/destekleyicinin talimatlarında belirtilen koşullar altında saklanmalıdır. Araştırma ürünü odası:

- Karantina alanı ile birlikte farklı araştırma ürünlerinin ayrı olarak depolanması için yeterli alana sahip olmalı,
- Sıcaklık ve nem kontrollü olmalı; ayrıca önceden tanımlı değerlerden sapma olması durumunda devreye girecek bir alarm sistemi bulunmalı,
- Doğrudan güneş ışığına maruz kalmamalı,
- Yalnızca yetkili personel erişebilmelidir.

Ayrıca, yaygın olarak görülen advers olayları (baş ağrısı ve bulantı gibi), konvülsiyon ve düşük kan şekeri düzeyi gibi olayları yönetmek için uygun ilaçların da stokları tutulmalı ve bu ilaçlara klinik personeli kolaylıkla erişebilmelidir.

Destekleyici, araştırma ürününün uygun şekilde paketlenmesinden, araştırma merkezine naklinden ve nakliyatın uygun koşullar altında yapılmasından sorumludur. Merkez, araştırma ürünü ile ilgili; sevk, teslim, kabul, depolama, dağıtım, uygulama, araştırma ürünü muhasebesi, geri dönen veya imha edilen miktarlar ile ilgili bilgileri belgelendirmeli, saklamalı ve bu süreçler ilgili prosedürde tanımlanmış olmalıdır.

Randomizasyon işleminin merkez tarafından yapılması durumunda; randomizasyon listesinin oluşturulması, dağıtımı, kullanımı ve muhafazası ile ilgili süreçler prosedürde tanımlanmalıdır. Acil bir durumda 'körleştirilmiş' bir araştırma ürününün hızlı bir şekilde tanımlanmasını sağlamak için yazılı bir prosedür olmalıdır. Prosedür, çalışma boyunca korunmalı ancak kolaylıkla elde edilebilir olmalı bununla birlikte körlüğün tespit edilmeden kırılmasına da izin

vermemelidir. Ayrıca acil durumlarda körlüğün kaldırılması ile ilgili süreçler, ilgili personelin eğitimi ve kod kırma provaları da prosedürde tanımlanmalıdır.

5.6. Arşiv:

Merkez, tıbbi kayıtlar ve çalışma ana dosyasının arşivlenmesi için; yangına dayanıklı, su ve nem yönünden gerekli önlemlerin alındığı, bağıl nem oranı izlenen, kemirgen ve haşere kontrolü yapılan ve yürütülen faaliyetler kapsamında uygun büyüklükte bir arşiv alanına sahip olmalıdır. Arşive yalnızca yetkili kişilerin erişilebilmesi ve bu kişilerin dışındakilere erişim kısıtlaması getirilmesi konusunda önlemler alınmış olmalıdır.

Arşiv işleyişi ile ilgili bir prosedür bulunmalı, arşive giriş/çıkışlar (personel ve doküman) kayıt altına alınmalı, elektronik veriler ve çalışma ham verileri de dâhil olmak üzere çalışma ile ilgili belgelerin arşivleme periyodu ilgili mevzuata uygun olmalı, sıcaklık ve nem değerleri tanımlanmalıdır. Arşiv alanında yangın/duman sensoru bulunmalı ve alarm sisteminin işlevselliği periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Temel belgeler (çalışma ana dosyası), bir araştırmanın yürütülmesi ve elde edilen verilerin kalitesinin değerlendirilmesini tek başına ve/veya toplu olarak sağlayan belgelerdir. Bu belgeler sorumlu araştırmacı veya diğer araştırmacıların, destekleyici ve izleyicinin iyi klinik uygulamaları standartlarına ve ilgili mevzuata uyumunu gösterir. Temel belgeler İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzunda (Madde 12) tanımlanmış ve hem araştırmacı hem de destekleyici tarafından hangi dokümanların araştırma ana dosyasında saklanması gerektiği belirtilmiştir.

El ile yazılan veri girişleri açık, okunabilir ve silinmeyecek şekilde olmalıdır. Her bir faaliyete ilişkin kayıtlar, faaliyet gerçekleştiği zaman yapılmalıdır. Bununla birlikte söz konusu kayıtlar araştırma ile ilgili tüm önemli faaliyetlerin izlenmesine olanak sağlayacak şekilde olmalıdır. Bir veri girişi üzerinde değişiklik yapılması durumunda; bu değişiklik orijinal bilgilerin okunmasını engellememeli ve değişikliği yapan kişi tarafından imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.

5.7. Tıbbi Laboratuvar:

Hem çalışmaya dâhil edilmesi planlanan gönüllülerin taranması hem de çalışma kapsamında yapılacak olan klinik testler için laboratuvar hizmeti alınan tesisler, merkezin bulunduğu hastane bünyesinde olabileceği gibi dışarıdan hizmet alımı da gerçekleştirilebilir. Biyolojik örneklerin analiz edileceği laboratuvarların asgari olarak:

- Bakanlığımızca ruhsatlandırılmış olması (yurt içindeki tesisler için),
- Kullanılan ekipmanların kalibrasyonlarının yapılması, kalite kontrol prosedürlerinin uygulanması ve bakımlarının düzenli olarak yapılması,
- Numunelerin klinik alandan laboratuvara güvenli transferi ile ilgili prosedürlerin bulunması ve transfer sırasında depolama/transfer koşullarının belgelendirilmesi,
- Reaktiflerin ve sarf malzemelerinin son kullanım tarihlerinin takibi için bir stok kontrol prosedürünün bulunması,
- İç tetkik programı da dâhil olmak üzere kalite güvence ve kalite kontrol sistemlerinin bulunması,
- Gönüllülere ait kişisel verilerin korunması ile ilgili gerekli önlemlerin alınması,
- Bilgisayar ham verileri de dâhil olmak üzere kaynak dokümanların arşivlenmesi ile ilgili bir sistemin bulunması gerekmektedir.

Klinik laboratuvar, sonuçlarının güvenilirliğini desteklemek ve tesisin yeterliliğini belgelemek için harici akreditasyona (ISO 15189) veya bir laboratuvarlar arası karşılaştırma programına dâhil olmalıdır.

Klinik laboratuvar bir laboratuvarlar arası karşılaştırma programına dâhil ise, laboratuvarda çalışılan her bir parametre için elde edilen sonuçlar aynı zamanda faz 1 merkezin kalite güvence departmanı tarafından da takip edilmeli ve belgelenmelidir.

Klinik laboratuvarlar, faz 1 merkez denetiminin veya çalışma bazlı denetimin bir parçası olarak denetlenebilir. Klinik laboratuvar denetimleri ile ilgili daha fazla bilgi için; "Klinik İlaç Araştırmalarına Katılan Laboratuvarlarla İlgili İyi Klinik Uygulamaları Denetimlerinin Yürütülmesine İlişkin Kılavuz" referans olarak kullanılabilir.

Klinik laboratuvara örneklerin transferi için bir prosedür oluşturulmalıdır. Ayrıca, ilgili mevzuat gereğince çalışmaya katılan gönüllülerin kimlik bilgilerinin yetkili makam/kişiler dışındaki taraflara açıklanması uygun olmadığından; gönüllülere ait numunelerin analiz amacıyla klinik laboratuvara gönderilmesi, faturalandırılması ve sonuçların iletilmesi süreçlerinde gerekli önlemler alınmalıdır. Numunelerin toplanması, işlenmesi, gecikmiş ve atlanmış numunelerin değerlendirilmesi, etiketleme, izleme, saklama ve sevkiyat gibi hususları kapsayacak şekilde numune yönetimi için prosedür oluşturulmalıdır. Numunelerin etiketlenmesi, kabulü, depolanması ve tüm bu süreçlerin dokümantasyonu numune bütünlüğünü ve izlenebilirliğini sağlamalıdır. Ayrıca, kanların toplanmasından klinik laboratuvara sevk edilmesine ve laboratuvar sonuçlarının alınmasına kadar ilgili süreçler ve işlemler izlenebilir olmalıdır.

Klinik laboratuvarda çalışılan ilgili tüm parametrelerin normal aralıklarının tarihli ve onaylı bir listesi ve varsa laboratuvarın akreditasyon sertifikası belgelendirilmeli ve değişiklikler takip edilmelidir. Klinik laboratuvarda bir kalite sistemi uygulanmalı, örnekler için ret/kabul kriterleri, sonuçlar için onay/değişiklik yetkileri tanımlanmış olmalıdır. Laboratuvar sonuçları ve ile ilgili tüm ham veriler ilgili mevzuatta tanımlanan süre boyunca klinik laboratuvar tarafından saklanmalıdır. Veri bütünlüğü gerekliliklerı çalışma ile ilgili tüm testler için geçerli olup; ham veriler değiştirme veya silme işleminden yeterince korunmalıdır.

6. Personel:

İlgili mevzuat gereğince faz 1 klinik araştırmalar iyi klinik uygulamaları konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip uygun bir ekip ve uzmanlığını veya doktorasını yapmış tıp doktoru bir farmakolog tarafından yürütülmelidir.

Merkezde kilit pozisyonları ve bu pozisyonlarda görevlendirilmiş personeli gösteren, tarihli ve onaylı bir organizasyon şeması olmalıdır. Organizasyon şeması gerektiğinde güncellenmeli ve eski sürümler arşivlenmelidir. Merkezde görevli tüm personel için görev tanımları oluşturulmalı ve sorumluluklar tanımlanmalıdır. Görev tanımları ilgili personel tarafından tarih düşülmüş ve imzalanmış olmalıdır. Merkezde görevli tüm personel için; özgeçmiş, eğitim kayıtları, görev tanımı, görev kabul/gizlilik sözleşmesi vb. personel ile ilgili bilgi ve belgeler takip edilmeli, gerektiğinde güncellenmeli ve arşivlenmelidir. Ayrıca araştırma ekibinde yer alan tüm personelin imza ve paraflarını gösteren bir form oluşturulmalıdır.

Dozlama günleri için asgari personel sayısı ve nitelikleri belirtilmeli, kilit personelin çalışma gününde merkezde olmaması durumunda alınacak önlemler tanımlanmalıdır. Gönüllülerin

bakım ve yönetiminden sorumlu olan ilgili tüm personel acil yaşam desteği eğitimi ve/veya ileri yaşam desteği eğitimi (bkz. 4.2.2) almalı ve bu eğitim periyodik olarak tekrarlanmalıdır.

Yarı zamanlı ve geçici personel de dâhil olmak üzere tüm yeni personel; ilgili mevzuat ile birlikte gizlilik, güvenlik, sağlık, prosedürlerin kullanımı ve merkez politikaları gibi genel konularda oryantasyon eğitimi almalıdır. Periyodik eğitimlerin içeriği ve sıklığı, eğitim belgelerinin dosyalanması, kurum içi eğitimlerde eğiticinin asgari nitelikleri, ölçme/değerlendirme ve asgari başarı düzeyinin tanımlanması, eğitimlerin izlenmesi ve kayıt altına alınması ile ilgili yöntemler de ilgili prosedürde tanımlanmalıdır. Personel için verilebilecek periyodik eğitimler aşağıda belirtilmiştir (ancak bunlarla sınırlı değildir):

- Gönüllü bakımından sorumlu personel ve hekimler resüsitasyon konusunda düzenli eğitim almalıdır.
- Olası tıbbi acil durumları (kardiyak arrest, anaflaksi, sitokin salınım sendromu vb) içeren senaryolar üzerinden tatbikatlar yapılmalı. Prosedürlerde değişiklikler yapıldığında personel bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.
- İyi Klinik Uygulamaları ve mevzuat ile ilgili olarak periyodik eğitimler yapılmalıdır.

7. Gönüllüler:

Sağlıklı gönüllülerle yürütülecek olan faz 1 klinik araştırmalar için gönüllü temini ve yönetimi ile ilgili süreçler tanımlanmalıdır. Bu kapsamda gönüllüler için bir gönüllü veri tabanı oluşturulmalı ve bu veri tabanı mümkünse gönüllüye ait fotoğrafı da içermelidir. Gönüllülere merkezde bulundukları süre boyunca kullanılmak üzere fotoğraflı kimlik kartı verilmelidir. Çalışmaya katılan gönüllüleri belgelendirmek amacıyla çalışmaya katılan gönüllülere ait çalışma kimlik kartı ve nüfus cüzdanı (veya ehliyet vb.) suretleri çalışma tamamlandıktan sonra çalışma dosyasında arşivlenmelidir.

Gönüllülerin birden çok çalışmaya katılımının nasıl engelleneceği ile ilgili hususlar (kol ön yüzündeki iğne izleri ve düşük kan sayımı sonuçları vb.) prosedürde tanımlanmalıdır. Kronik hastalık/eşlik eden tedavi vb. gibi gönüllülerin tıbbi geçmişinin doğrulanması ile ilgili olarak izlenen yöntemler de prosedürde tanımlanmalıdır. Ayrıca, aynı anda birden çok çalışmaya katılım/eşlik eden tedavi/ilaç kullanımı ile ilgili uyarılar açık bir şekilde bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda yer almalıdır.

Çalışma protokolü gereğince izin verilmeyen sigara, yiyecek/içecek vb. materyallerin çalışma alanına sokulmasını önlemek amacıyla gönüllülerin üstleri aranmalı, ilgili materyallerin karşılıklı imza ile tespit altına alınması ve çalışma sonunda teslim edilmesi için alt yapı ve prosedürler oluşturulmalıdır. Koğuşlardaki yatak sayıları ile gönüllülere tahsis edilen şahsi dolapların sayıları uyumlu olmalıdır. Gönüllülere yapılacak ödemeler ile ilgili süreçler, bilgilendirilmiş olur alma ve gönüllü havuzu oluşturma ile ilgili yöntemler prosedürde tanımlanmalıdır.

Gönüllü veri tabanı, gönüllü verilerine erişim yetkileri, gönüllere ait verilerin gizliliğinin korunması ile ilgili hususlar ilgili prosedürlerde açıklanmalı ve ayrıca veri tabanına gönüllü kaydı yapılırken acil durumlarda ulaşılacak kişiye ait bir telefon numarası da kaydedilmeli ve yakınlık durumu belirtilmelidir.

8. Kalite Yönetimi:

Çalışmaların; çalışma protokolüne, GCP, GMP ve yasal gerekliliklere uygun olarak yürütülmesi, belgelendirilmesi ve raporlanmasının sağlanması için merkezde kalite güvence ve

kalite kontrol sistemleri bulunmalıdır. Çalışmanın tüm safhalarını ve merkezde yürütülen tüm faaliyetleri kapsayacak şekilde, gerçekleştirilen iş ve işlemlerde standardizasyonun sağlanması amacı ile detaylı, ulusal/uluslararası düzenlemelere uygun prosedürler oluşturulmalıdır.

Kalite güvence birimi merkezin üst düzey yöneticisine bağlı olmalı, bununla birlikte kalite güvence personeli de yürütülen çalışmalardan bağımsız olmalıdır. Organizasyon şeması ve merkezde yürütülen faaliyetler bu kapsamda düzenlenmelidir.

Kalite güvence personelinin asgari olarak; İyi Klinik Uygulamaları (İKU), kalite yönetim sistemi, iç denetim gibi kalite güvence sistemleri ile ilgili eğitimleri olmalıdır.

Kalite güvence birimi asgari olarak aşağıdaki hususları gerçekleştirmelidir:

- Çalışma sırasında gerçekleştirilen tüm faaliyetleri doğrulamak
- Kalite yönetim sistemlerinin takip edilmesini, gözden geçirilmesini ve güncellenmesini, sağlamak,
- Prosedürleri personelin kullanımına sunulmak ve takip edilmesini sağlamak,
- Çalışmadan elde edilen tüm verileri güvenilirlik ve izlenebilirlik açısından kontrol etmek,
- Düzenli ve belirlenmiş aralıklarla iç denetimleri planlamak, yapmak ve bu bağlamda gerekli düzeltici faaliyetleri izlemek,
- Çalışma kapsamında dışarıdan alınan hizmetler ve hizmet sağlayıcıları değerlendirmek için yoklamalar yapmak ve gerekli düzeltici faaliyetleri izlemek,
- Denetim bulgularını, merkez yönetimine ve sorumlu araştırmacıya rapor etmek.
- Kalite yönetim sistemi, kök neden analizi, eğilimlerin izlenmesi, veri bütünlüğünün tüm yönlerini ve uygun düzeltici ve önleyici faaliyetin (DÖF) uygulanmasını içermelidir.

Prosedür ve doküman yönetimi ile ilgili olarak; prosedürlerin güncel versiyonları ilgili çalışma alanlarında ulaşılabilir olmalı, eski sürümler arşivlenmeli, periyodik olarak gözden geçirilmeli, değişiklikler personele bildirilmeli ve eğitim verilmelidir.

Yapılan iç denetimler sonucunda tespit edilen bulguların kök nedeni araştırılmalıdır. Merkez yönetimi, kalite güvence tarafından gerçekleştirilen faaliyetler, sonuçları ve gerekli önlemler ile ilgili olarak düzenli olarak bilgilendirilmelidir.

9. Risk Değerlendirme ve Risk Yönetimi:

Faz 1 klinik araştırmalarında araştırma ürününden ve/veya çalışma tasarımı ve metodolojisinden kaynaklanabilecek olan riskler en aza indirilmelidir.

Söz konusu riskler her klinik araştırmadan önce, özellikle de araştırma ürününün tolere edilebilirliği ve güvenliliği ile ilgili belirsizliklerin en fazla olduğu klinik öncesi çalışmalardan insanlardaki ilk maruziyet çalışmalarına geçiş sırasında her yönü ile değerlendirilmelidir. Risk değerlendirme süreci; araştırma ürünü, klinik prosedürler, gönüllü güvenliği ve hakları, çalışma sonuçlarının güvenilirliği ile ilgili risklerin değerlendirilmesini içermelidir. Bu bağlamda faz 1 klinik araştırma merkezinde risklerin değerlendirilmesi ve yönetimi ile ilgili süreçler prosedürde tanımlanmış olmalıdır. Ayrıca, risk değerlendirmesinin nasıl belgeleneceği, risk değerlendirmesinin gözden geçirilmesi (Ör. sürekli izleme ve gerektiğinde güncelleme), risk yönetimine uyumun takip ve dokümantasyonundan kimlerin sorumlu olduğu gibi hususlar da prosedürde tanımlanmalıdır.

Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler de dâhil olmak üzere faz 1 klinik araştırmanın tüm yönleri, teklif aşamasından başlayarak çalışma süresi boyunca, merkez tarafından oluşturulan uygun teknik, bilimsel ve klinik uzmanlığa sahip kişiler tarafından, risk değerlendirme ve risk yönetimi kapsamında gözden geçirilmeli, değerlendirilmeli, uygun risk azaltma faaliyetleri önerilmeli ve izlenmelidir. Risk değerlendirme sürecinde değerlendirilebilecek hususlar aşağıda ifade edilmiştir ancak bunlarla sınırlı değildir:

- Araştırma ürününün sınıfı, yeniliği, türe özgünlüğü, etki mekanizması, potensi, etkililik ve toksisite için doz/konsantrasyon ilişkisi, uygulanması, veriliş yolu gibi araştırma ürünü ile ilgili tüm hususlar,
- Çalışmanın tasarımı,
- Başlangıç dozunu veya herhangi bir doz arttırımını hesaplamak için sağlanan verilerin yeterli olup/olmadığı ve bu verilerin bir kalite sistemi çerçevesinde üretilip/üretilmediği,
- Başlangıç dozu hesaplamaları, doz artışı önerileri, durdurma kriterleri,
- Maksimum maruziyet ve doz,
- Tekli dozdan çoklu doza geçiş,
- Katılımcıların değerlendirilmesi ve girişimler,
- Risk değerlendirme sürecinde kullanılmış olan veriler/belgeler, bu belgelerin sürümü ve durumu (taslak/final),
- Herhangi bir spesifik antidot veya acil tedavinin mevcudiyeti,
- Olası tıbbi acil durumlar yönünden merkezin ve personelin yeterliliği,
- Belirli bir acil durum için senaryolar,

Ekstra personel ve kaynaklar (ör. çalışmaların yürütülmesi için spesifik eğitim, uzmanlık, tesisler vb.) Araştırmanın her yönüyle değerlendirilmesinden sonra tespit edilen riskler ve bu risklerin azaltılması için alınacak önlemler belgelendirilmelidir.

9.1. Araştırma Ürününden Kaynaklanan Riskler:

Yenilikçi ilaçların doğasından kaynaklanan bilimsel belirsizlikler nedeniyle, araştırma ürünleri ve hedefleri ile ilgili olası tüm risk faktörlerinin tam kapsamlı bir listesinin yapılmasının mümkün olmadığı ESG (Expert Scientific Group on Phase I Clinical Trials) raporunda belirtilmiştir. Dolayısıyla, araştırma ürününden kaynaklanabilecek olan risk veya tehlike değerlendirmesi, olgu bazında ve bilimsel temelli olmalıdır. Bununla birlikte ESG raporunda, ilk maruziyet çalışmaları sırasında gönüllülere zarar verme riski yüksek olan bazı ajanlar ve özel dikkat gösterilmesi gereken faktörlere örnekler sunulmuştur. Bunlar:

- Etkileri hayati vücut sistemlerine ciddi fizyolojik rahatsızlıklara neden olabilecek herhangi bir ajan,
- Agonistik veya stümülatör etkiler,
- Daha önce herhangi bir deneyimin bulunmadığı yeni ajanlar veya yeni etki mekanizmaları,
- Klinik öncesi risk değerlendirmesini yapmayı zorlaştıran veya imkânsız hale getiren türe-özgülük,
- Ajanın potensi (örneğin, doğal bir ligantla karşılaştırıldığında),
- Çok fonksiyonlu ajanlar (örneğin bivalent antikorlar, FcR bağlanma bölgeleri),
- Hücre ile ilişkili hedefler (sinyal yolaklarını aktive eden hücre yüzeyi hedefleri),
- Normal kontrol mekanizmalarını ‘by-pass’layan hedefler,
- Bağışıklık sistemi hedefleri,
- İn-vivo büyük biyolojik amplifikasyon potansiyeline sahip sistemlerdeki hedefler.

İnsanlarda ilk maruziyet çalışmalarındaki bir araştırma ürününün risk değerlendirmesinde yukarıda ifade edilen faktörlere ek olarak bazıları ileride daha önemli hale gelebilecek diğer faktörlerin de dikkate alınması gerekir. Bunlara örnek olarak:

- Hayvan modellerinde bulunmayan bir hedefi olan ajanlar,
- Kombinasyon ürünleri; örneğin, gen terapisinde retroviral vektörler (bileşenler daha önce insanlarda kullanılmış olsa bile, yeni kombinasyon yeni risk oluşturabilir),
- Yenilikçi üründen önemli ölçüde farklı olan 'biyo-benzerler' (örneğin, post-translasyonel modifikasyonlar),
- Yeni adjuvanlı aşılar; özellikle antijeni, immünositin yüzeyindeki sinyal moleküllerine yöneltenler veya lenfositlerden proinflamatuar sitokin üretimini uyarmak üzere tasarlananlar veyahut antijen sunan hücreler,
- Bir ajanın veriliş yolu, pozolojisi veya formülasyonundaki önemli değişiklikler.

Destekleyici, araştırma ürünü ile ilgili yeni güvenlik/toksikolojik verilere sahip olduğunda sorumlu araştırmacıyı derhal bilgilendirmeli, açık ve detaylı sorumluluklar taraflar arasında yapılacak olan sözleşmede açıkça ifade edilmelidir.

9.1.1. Araştırma Ürünü Dışındaki Ajanlar:

Klinik araştırmalarda araştırma ürünü dışında; karşılaştırma ürünü veya kurtarma ilaçları da kullanılmaktadır. Bunların her birinin, gönüllü üzerindeki riskleri ve ayrıca araştırma ürünü ile kombinasyonu durumundaki riskleri de değerlendirilmelidir.

9.1.2. Araştırma Ürünü İçin Risk Yönetimi:

Araştırma ürünü ile ilgili risk yönetimi, uygun başlangıç dozunun belirlenmesi, doz artışı ve dozların uygulanmasını içerir.

1. **Başlangıç Dozu:**
   İnsanlarda ilk maruziyet çalışmasında başlangıç dozunun hesaplanması çalışmadaki gönüllülerin güvenliğini etkileyen merkezi bir faktördür. Başlangıç dozunun belirlenmesi için önerilen iki farklı yöntem bulunmaktadır:

   - NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)
   - MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level)

   Farklı yöntemlerle farklı güvenli başlangıç dozu değerlerinin elde edilmesi durumunda, en düşük değer başlangıç dozu olarak alınmalıdır.

2. **Doz Artışı:**
   Genel bir kural olarak; klinik öncesi çalışmalarda gözlenen doz/toksisite veya doz/etki ilişkisi, hangisinin daha dik olduğuna bağlı olarak, doz artışlarındaki iki doz seviyesi için yol gösterici olmalıdır.

   Doz artışı, ancak önceki dozlardan elde edilen tüm veriler dikkatlice değerlendirdikten sonra yapılmalıdır. Doz ayarlamaları ancak ilgili tüm verileri (örneğin, güvenlik verileri, mevcutsa PK verileri) inceledikten sonra ve destekleyiciyle tartışarak (doz artışı veya azalması veya değişmeden) gerçekleşebilir.

   Doz artışı için öngörülen sınırların ihlal edilmesi veya protokoldeki önemli bir değişiklik için Kurum ve Etik Kurul onayı alınana kadar çalışmaya devam edilmeyeceği hususu ilgili prosedürde açıkça ifade edilmelidir. Bununla birlikte durdurma kuralları net bir şekilde protokolde tanımlanmış olmalıdır.

Doz ayarlamaları (doz artışı veya azalması veya değişmeden) ile ilgili olarak gözden geçirilen veriler ve alınan kararlar açıkça belgelenmelidir. Doz artışı kararı, destekleyici ve sorumlu araştırmacı tarafından onaylanmalı; bu karar ve onaylar gönüllü dozlanmadan önce açıkça belgelenmelidir.

3. **Dozların Uygulanması:**
   Dozlanan gönüllülerin sayısı, dozlamalar arasındaki süre, gönüllü kohortları ve dozlamalar arasındaki izleme periyodu; araştırma ürününe, araştırma ürününün veriliş yoluna ve çalışmanın türüne göre değişecektir.

   Araştırma ürününün yüksek riskli olması durumunda, herhangi bir kohortta ilk doz: yalnızca bir katılımcının etkin araştırma ürününü (plaseboya randomize olmamalıdır) alacağı şekilde uygulanmalıdır. Bu şekilde dozlanan gönüllü en az 24 saat boyunca hemşire, sorumlu araştırmacı ve gerektiği durumlarda resüsitasyon konusunda deneyimli bir yoğun bakım uzmanı veya anestezi ve reanimasyon uzmanı tarafından yakından gözlenmeli ve bu süreç belgelendirilmelidir. Bununla birlikte IV uygulanacak bir araştırma ürününün hızlı enjeksiyonla verilmesi için açık bilimsel bir gerekçe ve/veya risk-orantılı bir temel mevcut değilse yavaş infüzyonla verilmelidir. Protokol, infüzyon hızı ve süresi ile ilgili ayrıntıları içermelidir.

9.2. Klinik Prosedürlerden Kaynaklanan Riskler:
Çalışma kapsamında uygulanacak olan klinik prosedürler, standart uygulamalar ve prosedürler göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Örneğin, biyopsi gibi invaziv bir prosedür standart tedavi/bakım için normal bir uygulamaysa, çalışma protokolüne dâhil edilmesi, katılımcılar için ek bir risk oluşturmaz. Bununla birlikte, yalnızca klinik araştırma protokolü gereğince yapılmışsa ve standart bakımın/tedavinin bir parçası değilse, ek bir risk oluşturacaktır.

Klinik prosedürlerden kaynaklanan risklerin yönetimi için:
- Uygulanacak klinik prosedür yönünden personelin niteliği, deneyimi ve eğitiminin,
- Prosedürün uygulanması için özel tesisler veya ekipmanların gerekliliğinin,
- Gönüllüleri korumak amacıyla problemleri tanımlamak ve önlem almak için ek izleme faaliyetlerine olan ihtiyacın,

değerlendirilmesi gerekmektedir.

9.3. Uygun Bilgilendirilmiş Olur Alınmamasından Kaynaklanan Riskler:
İlgili mevzuat gereğince; elde edilecek faydanın araştırmadan doğması muhtemel risklerden daha fazla olduğuna etik kurulca kanaat getirilmesi hâlinde, etik kurulun onayı ve Kurum izni alındıktan sonra, kişilik hakları gözetilerek usulüne uygun bir şekilde bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınması kaydıyla, araştırma başlatılabilir. Araştırma ancak bu şartların devamı hâlinde yürütülür. Araştırmaya iştirak etmek üzere gönüllü olmak isteyen kişi veya kanunî temsilcisi, araştırmaya başlamadan önce; araştırmanın amacı, metodolojisi, beklenen yararları, öngörülebilir riskleri, zorlukları, kişinin sağlığı ve şahsi özellikleri bakımından uygun olmayan yönleri ve araştırmanın yapılacağı, devam ettirileceği şartlar hakkında ve araştırmadan istediği anda çekilme hakkına sahip olduğu hususunda yeterince ve anlayabileceği şekilde sorumlu araştırmacı veya araştırma ekibinden bir araştırmacı tarafından bilgilendirilmelidir.

Çocuk katılımcılar, belli bir dereceye kadar mental bozukluğu bulunanlar, yoğun bakımda ve/veya bilinci kapalı hastalar üzerinde yürütülecek çalışmalarda bilgilendirilmiş gönüllü olurunun alınması süreci dikkatle ele alınmalı ve ilgili mevzuat hükümlerine uygun olmalıdır.

Çalışma için gönüllü olan bireylere; bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okumak, ailesi ve arkadaşları ile görüşmek ve gerekirse merkez personeline soru sormak için yeterli zaman verilmelidir.

9.4. Kişisel Verilerin Korunamamasından Kaynaklanan Riskler:
Merkez tarafından oluşturulan gönüllü veri tabanları için veya çalışma kapsamında gönüllüler veya gönüllü adaylarından kişisel veriler (T.C. Kimlik No, açık adres, telefon numarası, doğum tarihi, tıbbi geçmiş vb.) toplanmaktadır.

Kişisel verilerin toplanması, yönetimi ve transferi ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Kişisel verilere yalnızca yetkili kişi/kişilerce erişim sağlanmalı ve buna yönelik gerekli önlemler alınmış olmalıdır. Ayrıca katılımcı kişisel verilerinin merkez veri tabanından kaldırılmasını isteme hakkına sahiptir.

9.5. Çalışma Sonuçlarının Güvenilirliğine İlişkin Riskler:
Çalışma süresince toplanan veriler eksiksiz, tutarlı ve doğru olmalıdır. Veriler:

- Atfedilebilir – Kim tarafından ve ne zaman gerçekleştirildiği belirtilmelidir,
- Okunaklı - Yaşam döngüsü boyunca veri okunabilir olmalıdır,
- Eşzamanlı – Aktivite gerçekleştirildiği zaman belgelenmelidir,
- Orijinal – Ham/kaynak veri veya sertifikalı gerçek kopya olmalıdır,
- Doğru - Doğru, gerçek, eksiksiz, geçerli ve güvenilir veri olmalıdır,
- Tam - Herhangi bir test, test tekrarı veya yeniden analiz de dâhil olmak üzere gerekli bilgiyi elde etmek için toplanan tüm veriler belgelenmelidir,
- Tutarlı – Veriler tekrarlanabilir bir şekilde oluşturulmalıdır,
- Sağlam – Veriler, ilgili mevzuatta tanımlanan süre boyunca saklanabileceği uygun ve onaylanmış sistemlere kaydedilmelidir,
- Mevcut – Veriler, ilgili mevzuatta tanımlanan süre boyunca gözden geçirme ve denetim için erişilebilir olmalıdır.

Bununla birlikte dâhil etme kriterleri, randomizasyon, tedavi, maskeleme, sonuç ölçütleri ve izlem süreci gibi çalışmanın tasarımından kaynaklanan riskler ile birlikte veri toplama yöntemleri ve çalışma merkezi ile ilgili hususlardan kaynaklanan riskler çalışma sonuçlarının güvenilirliğini etkileyebilecektir.

Yukarıda sayılan ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere ilgili çalışma kapsamında öngörülebilir riskler tanımlanmalı ve uygun risk azaltma faaliyetleri gerçekleştirilmelidir. Toplanacak olan veri miktarı ve veri toplama hızına uygun şekilde gerekli kalite kontrol prosedürleri uygulanmalıdır.

10. Çeşitli ve Son Hükümler

Yürürlük: Bu kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.
Yürütme: Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
01	15.11.2022	Kurum kalite sistemi kapsamında belirlenen kılavuz şablonuna uyumlaştırılmıştır.
02	01.08.2023	1. Mevzuat değişikliği kapsamında "Dayanak" bölümü revize edilmiştir. 2. "Genel Hususlar" revize edilmiştir. 3. "5. Tesisler" bölümüne yalnızca hasta gönüllülerle ilgili çalışmaların yürütüleceği merkezlerin fiziki alan yönünden asgari gereklilikler eklenmiştir. 4. Yalnızca hasta gönüllülerle ilgili çalışmalar göz önünde bulundurularak "5.4. Klinik" bölümüne gönüllülerin klinik alan dışındaki diğer alanlara erişimlerinin sınırlandırılması hususu eklenmiştir. 5. "8. Kalite Yönetimi" bölümünde kalite güvence görev tanımıma ekleme yapılmıştır. 6. "Yürürlük" ve "Yürütme" hususları "10. Çeşitli ve Son Hükümler" başlığı altına eklenmiştir.

Ek-1. İlgili Kaynaklar:

1. ABPI, 2012, Guidelines for Phase I Clinical Trials
2. MHRA Phase I Accreditation Guidance (Final 28-Oct-15)
3. MRC/DH/MHRA Joint Project, 2011, Risk Adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products
4. Early Stage Clinical Trial Taskforce, 2006, Joint ABPI/BIA Report
5. TSO, 2006, Expert Scientific Group on Phase I Clinical Trials
6. WHO TRS No: 996 Annex 9
7. US Food and Drug Administration, 2005, Guidance for Industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers
8. International Conference on Harmonisation, Guidance on Non Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for pharmaceuticals, M3(R2).
9. International Conference on Harmonisation, Note For Guidance On Toxicokinetics: The Assessment Of Systemic Exposure In Toxicity Studies, S3A
10. International Conference on Harmonisation Preclinical Safety Evaluation Of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, S6(R1).

Ek-2. Örnek Prosedür Listesi:
Aşağıda listelenen prosedürler genel bir çerçeve oluşturulması açısından paylaşılmış olup faz 1 merkezler, 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.

A. Klinik Süreçler İle İlgili Prosedürler:

1. Çalışmaların kabulü ve destekleyici ile klinik araştırma sözleşmesinin imzalanması,
2. Çalışma protokolünün hazırlanması ve protokol değişiklikleri (Çalışma protokolünün merkez tarafından hazırlanması durumunda)
3. Araştırma broşürü hazırlanması (Destekleyicisi olmayan çalışmaları için),
4. Etik Kurul ve TİTCK'dan çalışma için onay alınması prosedürü (Destekleyicisi olmayan çalışmaları için)
5. Gönüllü veri tabanı (validasyonu da dâhil olmak üzere),
6. Gönüllü yönetimi (gönüllülerin yönetimi, seçilmesi ve değerlendirilmesi)
7. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun hazırlanması (Destekleyicisi olmayan çalışmaları için),
8. Gönüllülerden olurun alınması,
9. Gönüllülerin merkeze kabulü ve yatış işlemleri,
10. Çalışma yönetim grubu çalışma usul/esasları, görev ve sorumlulukları,
11. Faz 1 klinik araştırmalarında risklerin değerlendirilmesi ve azaltılması,
12. Faz 1 klinik araştırmaları için doz seçimi ve doz artışı,
13. Dozların uygulanması ve durdurma kuralları,
14. Araştırma ekibine protokol eğitiminin verilmesi, araştırma ekibinin görevleri, sorumlulukları ve sorumlulukların paylaşımı,
15. Faz 1 Klinik Araştırmanın yürütülmesi,
16. Diğer klinik araştırmaların yürütülmesi (Gerek görülürse),
17. İlaç odası yönetimi ve ilaç odası gereklilikleri,
18. Araştırma ürününün kabulü, depolanması, dağıtılması, muhasebesi, iadesi veya imhası,
19. Standart yiyeceklerin hazırlanması, gönüllülere sunulması ve izlenmesi,
20. Gönüllülere IV intraket uygulanması ve çıkarılması,
21. Gönüllülere araştırma ürünü uygulanması,
22. Çalışma sırasında meydana gelen advers olayların/reaksiyonların kaydedilmesi, değerlendirilmesi ve raporlanması,
23. Gönüllülerin merkezden ayrılma işlemleri,
24. Gönüllülere ödeme yapılması prosedürü,
25. Dinlenme alanı ve gönüllülerin merkezde kaldıkları süre boyunca bu alanların izlenmesi,
26. Tedarikçilerin yönetimi,
27. Çalışma ile ilgili aktivitelerin yürütülmesi için uzman/danışman hekimlerin seçimi ve atanması,
28. Çalışma sonuç raporunun hazırlanması (Destekleyicisi olmayan çalışmaları için),
29. Yoğun bakım ünitesi ve acil arabasının kullanımı ve bakımı,
30. Klinik merkezin yönetimi ve bakımı,
31. Örneklerin ayrılması ve depolanması,

32. Merkezde kullanılan donanımların kullanım, bakım ve kalibrasyon prosedürü,
33. Sıcaklık ve nem kaydedicilerin bakımı, sıcaklık ve nem değerlerinin kaydedilmesi
34. Araştırma ürününü dağıtımı öncesi ve sonrasında hat temizliğinin sağlanması,
35. Tıbbi acil durumların ele alınması, temel ve ileri acil yaşam desteğinin sağlanması, yoğun bakıma transfer,
36. Kodun kırılması/körlüğün kaldırılması, ilgili personelin eğitimi ve kod kırma provası,
37. Olgu rapor formu, verilerin toplanması ve olgu rapor formlarının doldurulması,
38. Olgu rapor formunun hazırlanması ve gözden geçirilmesi (Destekleyicisi olmayan çalışmaları için),
39. Çalışma ana dosyası (TMF) hazırlanması (Destekleyicisi olmayan çalışmalar için)
40. Protokol sapmaları/ihlallerinin kaydedilmesi ve raporlanması,
41. Çalışmanın destekleyici tarafından izlenmesi,
42. Gönüllülerin merkeze giriş ve çıkış prosedürleri,
43. Acil durum çağrı sisteminin kullanımı ve bakımı,
44. Gönüllülerden kan örneklerinin toplanması,
45. Gönüllülerden toplanan örneklerin numaralandırılması,
46. Vital bulguların ölçülmesi ve fizik muayene,
47. Serum/plazma örneklerinin klinik laboratuvara transferi,
48. Anormal laboratuvar sonuçları,

B. Kalite Sistemi İle İlgili Prosedürler:

1. Prosedür yazma prosedürü,
2. Kalite dokümanların hazırlanması, yayımlanması, dağıtılması, toplanması ve arşivlenmesi/imhası,
3. Kalite yönetimi,
4. Değişikliklerin kontrolü,
5. Düzeltici/önleyici faaliyetler,
6. İç ve dış denetimler,
7. Uygunsuzluk ve ihlallerin bildirimi,
8. Hizmet alınan yerlerin denetimi,
9. Çalışma sonuç raporu denetimi,
10. Düzenleyici otorite denetimleri ve destekleyicinin yoklamaları,

C. Genel Prosedürler:

1. Tıbbi atıkların kontrolü ve imhası,
2. Personel eğitimi,
3. Tıbbi kayıtlar ve kaynak veri,
4. Dokümanların arşivlenmesi ve arşivden geri alınması prosedürü,
5. Olağanüstü durumların ele alınması (Sel, deprem vb.),
6. Yangın alarm sistemlerinin bakımı ve kontrolü,
7. Pest kontrol,
8. Bilgisayarlı sistemlerin validasyonu (eğer varsa)
9. Elektronik imza ve sistem erişim kontrolü (eğer varsa),
10. Elektronik verilerin yedeklenmesi, geri yüklenmesi ve arşivlenmesi,
11. Merkezin ilgili alanlarına kontrollü erişim,
12. Merkezde kullanılan donanımların kurulumu, etiketlenmesi, kullanımı ve bakımı,