



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

Etik Kurullara Yapılan Klinik Araştırma Başvurularına İlişkin Kılavuz

KAD-KLVZ-03
01.12.2019
Rev.06

1. GİRİŞ

Bu Kılavuz, 13/4/2013 tarihli ve 28617 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamındaki klinik araştırmalar ile gözlemsel ilaç çalışmalarını ve sağlık beyanlı ürün/yöntem klinik araştırmalarını yürütmek üzere klinik araştırmalar etik kuruluna veya biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları etik kuruluna yapılacak başvurular ile ilgili olarak rehberlik sunmak üzere hazırlanmıştır.

Başvurular, gerçek veya tüzel kişi olan destekleyici tarafından ya da destekleyicinin görevlendireceği Türkiye’de ikamet eden sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından Kuruma yapılır. Destekleyicinin Türkiye’de yerleşik temsilcisi bulunmuyor ise destekleyici başvurularını Türkiye’de ikamet eden bir sözleşmeli araştırma kuruluşu aracılığı ile yapmak zorundadır.

Arşivlemenin düzenli olarak yapılabilmesi için başvurular; Faz I klinik araştırmaları için kırmızı, Faz II klinik araştırmaları için sarı, Faz III klinik araştırmaları için mavi, Faz IV klinik araştırmaları için siyah, gözlemsel çalışmalar için beyaz, biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik (BY/BE) çalışmaları için turuncu, sağlık beyanlı ürün/yöntem araştırmaları için gri renkte dosyalar kullanılarak yapılmalıdır.

Başvurularda sunulan üst yazı ve belgelerin Türkçe olarak hazırlanması esastır. Ancak bazı belgeler İngilizce olarak kabul edilmekte olup bu belgeler Kılavuzda açıklanmaktadır.

Başvuru dosyalarında sunulan belgelerin tanımlanması ve izlenebilirliğinin sağlanması amacıyla belgelere tarih ve gerektiğinde versiyon numarası verilmelidir.

13/4/2013 tarihli ve 28617 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ile İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzunda (İKU) belirtilen tanımlar bu Kılavuz için de geçerlidir.

Bu Kılavuzda yer alan “etik kurul” ifadesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ile Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmaları Etik Kurulunu; “araştırma” ifadesi hem araştırmaları hem de çalışmaları; “sorumlu araştırmacı” ifadesi hem sorumlu araştırmacıyı hem de gözlemsel çalışmalar için katılımcı hekimi; “başvuru sahibi” ifadesi ise destekleyici veya destekleyicinin yasal temsilcisini ifade etmektedir.

Etik kurullar araştırmaya ait başvuruların alınması ve başvuru sahipleri ile yazışmalarının gerçekleştirilmesi amacıyla elektronik sistemler kurabilir.

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|-------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 2/23 |

2. ARAŞTIRMA ONAY BAŞVURUSU (İLK BAŞVURU - İLK UYGUNLUK BAŞVURUSU)

2.1. Başvuru Dosyası

İlk başvuru yapılmadan önce başvuru dosyası hazırlanır. Başvuru dosyası üst yazı ve başvuru formu dâhil olmak üzere ilgili belgelerden oluşur. İlgili belge şablonları [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanmaktadır. Söz konusu şablonlar gerektiğinde güncellenmekte olup, başvuruda kullanılacak belgelerin güncel şablonlar kullanılarak hazırlanması gerekmektedir.

a) Üst Yazı ve Başvuru Formu

Başvuru sırasında kullanılacak üst yazı metninde en azından araştırmanın açık adı, sorumlu araştırmacı veya koordinatöre/ıdari sorumluya ait bilgiler belirtilmelidir.

Üst yazı metninde, özel araştırma popülasyonları, yeni bir aktif maddenin insanlara ilk kez verilmesi, olağandışı araştırma ürünleri, olağandışı araştırma tasarımları, alt çalışmalar gibi başvuruya ilişkin özel konulara dikkat çekilmeli ve ilgili bilgi ve belgelerin başvuru dosyasında bulunduğu yerler belirtilmelidir.

Etik kurula yapılacak başvurularda araştırmacının türüne göre [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanan uygun başvuru formu kullanılmalıdır.

Üst yazı ve başvuru formu yetkili kişi(ler) tarafından imzalanarak başvuru dosyasına eklenir.

Başvuru sahibi, sunulan bilgilerin yeterli olduğunu ve ekteki belgelerin mevcut bilgileri doğru şekilde yansıttığını, araştırmanın başlatılmasını kabul ettiğini üst yazıyı ve başvuru formunu imzalayarak taahhüt etmiş olur.

b) İlgili Belgeler

İlk başvuru dosyasında bulunması gereken ilgili belgeler [Tablo 1](#)'de yer alan açıklamalar doğrultusunda hazırlanır ve başvuru dosyasına eklenir.

| Tablo 1 – İlk Başvuru Dosyası | | |
|-------------------------------|--|--|
| No | Doküman | Açıklama |
| 1 | Başvuru Formu (Araştırma Özeti) | Kurumun internet sitesinde yer alan başvuru formu (araştırma özeti) kullanılmalıdır. |
| 2 | Araştırma Protokolü | İKU Bölüm 9 doğrultusunda hazırlanmalıdır. Araştırma protokolü İngilizce ise orijinalinin sunulması yeterlidir. Araştırma protokolü İngilizce dışında farklı dillerde hazırlanmışsa tümünün Türkçe tercümesinin (noter veya yeminli tercümandan onaylı) sunulması gerekmektedir. |
| 3 | Protokol İmza Sayfası | Çok merkezli araştırmalarda koordinatör, tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacı tarafından imzalanmış protokol imza sayfası sunulur. |
| 4 | Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) | İKU Bölüm 10 ve Kurumun internet sitesinde yer alan bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda bulunması gereken asgari bilgiler dokümanı doğrultusunda hazırlanmalıdır. |

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|-------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 3/23 |

Etik Kurullara Yapılan Klinik Araştırma Başvurularına İlişkin Kılavuz

| | | |
|----|---|---|
| 5 | Olgu Rapor Formu (ORF) ¹ | ORF İngilizce ise orijinalinin sunulması yeterlidir. ORF İngilizce dışında farklı dillerde hazırlanmışsa tümünün Türkçe tercümesinin (noter veya yeminli tercümandan onaylı) sunulması gerekmektedir. |
| 6 | Araştırma Broşürü (AB) | İKU Bölüm 11 doğrultusunda hazırlanmalıdır. Başvurularda araştırma broşürü sunulması esastır ancak araştırma broşürü yoksa daha önceki çalışmalardan elde edilen bu çalışmayı destekleyen bilgilere ilişkin Türkçe özet raporun ve ilgili literatür/diğer dokümanların gönderilmesi gerekmektedir. Araştırma broşürü İngilizce ise orijinalinin sunulması yeterlidir. Araştırma broşürü İngilizce dışında farklı dillerde hazırlanmışsa tümünün Türkçe tercümesinin (noter veya yeminli tercümandan onaylı) sunulması gerekmektedir. |
| 7 | Sigorta (ilgili mevzuat gereği sigorta gerektiren araştırmalar için) - Sigorta sertifikası - Sigorta poliçesi - Sigorta zeyilnameleri (varsa) - Genel ve özel şartlar | Klinik Araştırmalarda Yapılacak Olan Sigorta Teminatına İlişkin Kılavuz doğrultusunda hazırlanmalıdır. Faz I, II, ve III araştırmalar ile BY/BE çalışmalarında sigorta yapılması zorunludur. Kurum ve/veya ilgili etik kurul tarafından gerekli görülmesi durumunda, sağlık beyanlı ürün/yöntem araştırmalarında sigorta yapılması zorunludur. |
| 8 | Araştırma Bütçesi | Kurumun internet sitesinde yer alan araştırma bütçe formu kullanılmalıdır. |
| 9 | Özgeçmişler (Sorumlu araştırmacılara ait) | Kurumun internet sitesinde yer alan özgeçmiş formu kullanılmalıdır. |
| 10 | Yetkilendirme belgeleri (varsa) | Başvuru sahibi araştırmacının destekleyicisi değilse, destekleyici adına hareket edecek olan yasal temsilcinin destekleyici tarafından hangi konularda yetkilendirildiğine dair belgenin orijinali ve Türkçe tercümesi (noter veya yeminli tercümandan onaylı) sunulur. |
| 11 | Araştırma ekibi dokümanları (varsa) - Uygulama talimatları - Bilgilendirme metinleri - Doktor mektupları vb. | Sadece araştırma ekibinin kullandığı veya araştırma ekibini bilgilendirmede kullanılan tüm dokümanlar bu kategoride değerlendirilmelidir. Her dokümanın kullanım amacı ve yeri üst yazıda açıklanmalıdır. |
| 12 | Gönüllü dokümanları (varsa) - Hasta kartı - Hasta günlüğü - Anket, kullanma talimatları, uygulama talimatları, bilgilendirme metinleri vb. - İlan, broşür vb. - Gönüllülere verilecek olan materyaller (elektronik günlük, soğutucu çanta vb.) için kullanım amaçlarını açıklayan bilgi dokümanları vb. | Gönüllülerin kullandığı veya gönüllüleri bilgilendirmede kullanılan tüm dokümanlar bu kategoride değerlendirilmelidir. Her dokümanın kullanım amacı ve yeri üst yazıda açıklanmalıdır. |
| 13 | Araştırma ürünü veya karşılaştırma ürünü ülkemizde ruhsatlı/izinli ise kullanma talimatı/kısa ürün bilgisi örneği | |

¹ Araştırmadaki her bir gönüllüye ait verilerin ve diğer bilgilerin araştırma protokolünde tanımlandığı şekilde kaydının yapılması için hazırlanan basılı, optik veya elektronik belgedir.

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|-------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 4/23 |

| | | |
|---|---|--|
| 14 | Daha önce reddedilen etik kurul kararının aslı veya aslı gibidir onaylı örneği (varsa) | |
| 15 | Araştırma Ürünü Dosyası (gerekli ise) | Başvurularda araştırma ürünü dosyası (Ek-1) sunulma zorunluluğu yoktur. Ancak etik kurul gerekli gördüğü durumlarda araştırma ürünü dosyasını veya ilgili bölümlerini talep edebilir. |
| 16 | İyi İmalat Uygulamaları (İİU/GMP) Sertifikası/Belgesi | Araştırma ürünü için Kurumca verilen veya ilgili ülkenin yetkili otoritesi tarafından verilmiş olup Kurumca kabul edilen İyi İmalat Uygulamaları Sertifikası ve/veya Üretim Yeri İzin Belgesi sunulur. |
| 17 | Araştırma akademik amaçlı ise; araştırmacının akademik amaçlı olduğuna dair başvuru sahibi dışında yetkili bir kişi tarafından onaylanan ıslak imzalı belge | Yetkili kişi: dekan, dekan yardımcısı, hastane yöneticisi, başhekim, başhekim yardımcısı, anabilim dalı başkanı veya eğitim sorumlusudur. |
| 18 | Başvuru ücretinin yatırıldığına dair dekont (gerekli ise) | |
| Sadece biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları için; | | |
| 19 | Araştırma ürünü ve referans ürünün/ürünlerin temin belgesi | Seri numarası ve son kullanma tarihi temin belgesinde yer almıyor ise bu bilgilerin yer aldığı ambalaj fotokopisi, fatura veya benzeri doküman sunulur. |
| 20 | Araştırma ürününe ait analiz sertifikası | |
| 21 | Farmakolojik ve farmakokinetik bilgilere ilişkin literatür\kaynak (varsa) | Varsa, test edilen araştırma ürününe ait farmakolojik ve farmakokinetik bilgilerin verildiği kaynak/literatür sunulur. |
| Sadece gözlemsel çalışmaları için; | | |
| 22 | Çalışmada hakkında bilgi toplanan etkin maddeyi içeren tüm müstahzarların listesi | |

2.2. Başvuru Yapılması

İlk başvuru, ilgili mevzuata uygun şekilde destekleyici veya destekleyicinin yasal temsilcisi tarafından araştırmalar için bilimsel ve etik yönden onay almak amacıyla etik kurula yapılır. Usulüne uygun olarak yapılmış tüm başvurular etik kurul tarafından incelenmek üzere işleme alınmak zorundadır. İşleme alınan tüm başvurulara başvuru kayıt numarası verilir. Bu numara ve kayıt tarihi başvuru sahibine bildirilir.

Etik kurullara yapılan başvuruların takibinin yapılabilmesi için etik kurul tarafından araştırmalara kod verilebilir.

İlk başvuruların değerlendirilmesi için, etik kurulun talep etmesi durumunda, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun belirlediği ve Kurumun internet sitesinde yayımlanan başvuru ücretini geçmeyecek şekilde belirlenen ücret, etik kurulun bünyesinde kurulduğu üniversite veya eğitim araştırma hastanesinin belirlediği hesaba yatırılır. Bu durumda dekontun aslı ve bir fotokopisinin başvuru dosyasına eklenmesi gerekmektedir. Uzmanlık tezleri veya akademik amaçlı araştırmalar için başvuru ücreti talep edilmez.

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|-------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 5/23 |

2.3. İlk Başvuruların Revizyonu

Etik kurul, yaptığı değerlendirme neticesinde tespit ettiği eksiklikleri ve inceleme süreci içerisinde ihtiyaç duyduğu ek bilgi, belge ve açıklamaları başvuru sahibine bildirir. Bu durumda başvuru sahibi tarafından gerekli bilgi, belge ve açıklamalar ile revizyon başvurusunda bulunulur.

2.4. Araştırma Başvurusunun Geri Çekilmesi

Başvuru sahibi, araştırma başvurusunu değerlendirme sürecinde istediği zaman geri çekebilir. Başvurunun geri çekilmesi için nedenleri ile birlikte etik kurula başvuruda bulunulur.

Araştırma başvurusu geri çekildikten sonra tekrar yeni bir araştırma başvurusu olarak etik kurula sunulabilir ancak bu husus üst yazıda belirtilmelidir.

2.5. Başvuru Dosyalarının Değerlendirilmesi ve Etik Kurul Onayı

Değerlendirme süreci devam eden bir araştırma için ek bilgi ve doküman sunulmak isteniyorsa nedenleri ile birlikte etik kurula başvuruda bulunulur. Başvuru gerekçesinin geçerli görülmesi halinde yeni bilgi ve belgelerle birlikte başvurunun değerlendirme süresi baştan başlatılır.

Etik kurul, üye tam sayısının üçte iki çoğunluğu ile toplanır ve üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verir. Etik kurul kararları, [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanan etik kurul karar formu kullanılarak başvuru sahiplerine bildirilir.

Başvurunun usulüne uygun olarak yapılması, başvuruda bulunması gereken bilgi ve belgelerde eksiklik bulunmaması hâlinde başvurunun klinik araştırmalar etik kurulu tarafından on beş ve biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları etik kurulu tarafından yedi gün içinde sonuçlandırılması esastır. Genetik olarak modifiye edilmiş organizma taşıyan ürünler ile hücre sel tedaviler veya gen tedavisi içeren ürünler kullanılarak yürütülecek klinik araştırmalar ile sağlık beyanlı ürün/yöntem klinik araştırmalarının değerlendirilmesinde etik kurulun inceleme süresi için belirlenen süreye ilâve olarak otuz günlük bir süre eklenebilir.

Etik kurul, yaptığı değerlendirme neticesinde tespit ettiği eksiklikleri ve inceleme süreci içerisinde ihtiyaç duyduğu ek bilgi, belge ve açıklamaları başvuru sahibine bildirir.

Etik kurul araştırmanın yürütülmesine dair olumsuz bir karar vermişse, bunu gerekçeli olarak başvuru sahibine bildirir.

Etik kurul araştırmaya onay vermesi halinde bu onaya ilişkin kararı başvuru sahibine bildirir. Etik kurul, onay kararına zorlayıcı olmayan bir tavsiye ekleyebilir. Kararın bildirildiği üst yazıda incelenen araştırma için ilgili mevzuat gereğince Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izninin gerekip gerekmediği hususuna yer verilir. Kurum, ilgili mevzuat gereği etik kurul onayı olmayan araştırmalara izin veremez. Araştırmalar, Kurumun izni olmadan başlatılamaz.

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|--------------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 6/23 |

3. ARAŞTIRMALARDA DEĞİŞİKLİK YAPILMASI

Araştırma izni alındıktan sonra araştırmada değişiklik yapılmasına izin verilebilmektedir. Değişiklik, var olan bilgi ve belgelerin güncellenmesi ya da yeni bilgi ve belgelerin eklenmesi şeklinde olabilir. Araştırmada yapılacak değişiklikler önemli değişiklik başvurusu, değişiklik başvurusu ve bilgilendirme başvurusu olarak sunulabilir. Araştırmanın yürütülmesi sırasında, meydana gelen değişikliklerden bildirim niteliğinde olanlar ile etik kurul onayı ve/veya Kurum izni gerektirenler İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ile belirlenir.

3.1. Önemli Değişiklik Başvurusu

Araştırma izni sonrasında yapılan, gönüllülerin güvenliliği ve hakları ve/veya araştırmada elde edilecek verilerin güvenilirliği ve geçerliliği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek araştırmanın herhangi bir yönüne yönelik herhangi bir değişiklik **önemli değişiklik** olarak tanımlanır. Araştırmanın yürütülmesindeki önemli değişiklikler protokolden veya araştırmayı destekleyen bilimsel dokümanlara ilişkin yeni bilgilerden kaynaklanabilir. Destekleyici, vakaları birer birer ele almalı ve değişikliğin önemli olup olmadığını değerlendirmelidir. Önemli değişiklikler etik kurul onayı ve Kurumun izni olmadan uygulanamaz. (Madde 3.7’de belirtilen acil güvenlik önlemi ile madde 3.8’de belirtilen araştırmanın geçici olarak durdurulması önemli değişiklik kapsamında olup etik kurul onayı ve Kurumun izni olmaksızın uygulanması açısından istisnai durumlardır) (Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzundaki hükümler saklıdır)

Tablo 2 – Önemli Değişiklik Türleri

| | |
|----|--|
| 1 | Başvuru formundaki bilgilere ilişkin değişiklik |
| 2 | Araştırma protokolüne ilişkin değişiklik |
| 3 | Bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna ilişkin değişiklik |
| 4 | Araştırma broşürüne ilişkin değişiklik (ilgili mevzuat gereğince Kurumdan onay alınması gerekenler) <i>AB’de yapılan değişiklikler, bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna veya araştırma protokolüne yansımaları gereken değişikliklerse AB değişikliği için etik kurul onayı ve Kurum izni alınması gerekmektedir.</i> |
| 5 | Bütçe formuna ilişkin değişiklik |
| 6 | Sigortaya ilişkin değişiklik (süre uzatma hariç) |
| 7 | Ülkemizden dâhil edilmesi planlanan gönüllü sayısının artışı |
| 8 | Gönüllü/hastaya verilen dokümanlara ilişkin değişiklik |
| 9 | Acil güvenlik önlemlerine ilişkin değişiklik |
| 10 | Araştırmanın geçici olarak durdurulması |
| 11 | Araştırmanın yeniden başlatılması talebi |
| 12 | Gönüllülerin güvenliği veya sağlık durumunda değişiklik |
| 13 | Araştırma ürününün kalitesine ilişkin değişiklik |
| 14 | Araştırmanın gerçekleştirilme şekli veya yönetiminde değişiklik |

| | |
|----|---|
| 15 | Koordinatör değişikliği (tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacı değişikliği) |
| 16 | İdari sorumlu değişikliği |
| 17 | Destekleyici değişikliği |
| 18 | Yasal temsilci değişikliği |
| 19 | Merkez ilavesi |
| 20 | Merkez çıkartılması/kapatılması <i>Merkez çıkarma/kapatma başvurularının hangi durumda önemli değişiklik kapsamında olduğu Tablo 4'de açıklanmaktadır.</i> |
| 21 | Araştırmaya ait temel görevlerin devrinde değişiklik |
| 22 | Diğer değişiklikler (Destekleyici tarafından önemli değişiklik olarak değerlendirilen diğer değişiklikler) |

3.2. Değişiklik Başvurusu

[Tablo 3](#)'te yer alan değişiklikler bildirim niteliğinde olup bu değişiklikler etik kurul ve Kuruma bildirim tarihi esas alınarak uygulanabilir. Bildirim tarihlerinin farklı olması durumunda son bildirim tarihi esas alınır. Ancak etik kurul ve/veya Kurum bu değişikliklere ilişkin düzeltme talep edebilir veya gerekçesiyle birlikte bu değişiklikleri iptal edebilir.

Tablo 3 – Değişiklik Türleri

| | |
|---|--|
| 1 | Sorumlu araştırmacıya ilişkin değişiklik <i>Çok merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacı değişikliği için bilgilendirme yapılması yeterlidir.</i> |
| 2 | Sigorta süresinin uzatılması <i>Daha önce etik kurul onayı ve Kurum izni bulunan sigorta belgelerinde sigorta koşullarından herhangi biri değiştirilmeksizin yalnızca sigorta süresinin uzatılması için bilgilendirme yapılması yeterlidir. Poliçenin içeriğinde ve bağlı olduğu poliçe şartlarında herhangi bir değişiklik olmaması gerekmektedir. Değişiklik içermesi durumunda başvuru önemli değişiklik kapsamında değerlendirilir.</i> |
| 3 | İzinli araştırmalarda kullanılmakta olan hasta kartı/günlüğü değişikliği |
| 4 | Araştırma süresinin uzatılması |
| 5 | Gönüllü alım süresinin uzatılması |
| 6 | İlk uygunluk verildikten sonraki ORF değişikliği |
| 7 | BGOF/protokol değişikliği gerektirmeyen araştırma broşürü değişikliği |
| 8 | Ülkemizde uygulanmayacak olan ve güvenlilik bildirimine ait bilgi içermeyen belgeler <i>Uluslararası çok merkezli klinik araştırmalarda, ülkemizde uygulanmayacak olan ve güvenliliğe ilişkin bilgi içermeyen Protokol, AB ve BGOF değişikliği gibi belgeler yapılan değişiklikler için bilgilendirme yapılması yeterlidir.</i> |

3.3. Bilgilendirme Başvurusu

Madde 3.1 ve 3.2 kapsamına girmeyen ancak etik kurul ve Kurumun araştırmaya ilişkin gözetim ve denetimini ya da araştırmanın risk/yarar dengesini etkileyebilecek olan tüm değişiklikler/durumlar/bilgiler etik kurul ve Kuruma gecikmeksizin (uygulanmasının/elde edilmesinin ardından en geç 15 gün içinde) bildirilmelidir.

3.4. Başvuru Dosyası

Önemli değişiklik/değişiklik başvuru dosyası, üst yazı, başvuru formu ve ilgili belgelerden oluşur. Bilgilendirme başvuru dosyası ise üst yazı ve ilgili belgelerden oluşur. Başvuru formu ve ilgili belge şablonları [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanmaktadır. Söz konusu şablonlar gerektiğinde güncellenmekte olup, başvuruda kullanılacak belgelerin güncel şablonlar kullanılarak hazırlanması gerekmektedir.

a) Üst Yazı ve Başvuru Formu

Değişikliğin belirli bir araştırma ürünü için birden fazla protokolü etkilediği durumlarda, başvuru sahibi üst yazıda bunu belirtmeli ve değişiklikten etkilenen bütün protokoller için araştırmanın açık adını, varsa protokol numarasını içeren bir listeyi de dâhil etmelidir.

Üst yazıda değişikliğin detaylı gerekçesi açıklanır ayrıca geçerli durumlarda aşağıdaki bilgilere yer verilir:

- Güncellenmiş genel risk / yarar değerlendirmesi (ayrı doküman olarak sunulabilir)
- Araştırmaya dâhil olan gönüller için olası sonuçlar,
- Araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirmesi konusunda olası sonuçlar,
- Bilgilendirilmiş gönüllü oluru sürecini etkileyebilecek durumlar.

Etik kurulun başvurulara ilişkin bilgi, belge ve açıklama talep edilen kararlarına karşı cevabi başvurularda üst yazıda aşağıdaki bilgilere yer verilir:

- İlgili eksiklik kararının tarihi ve karar numarası,
- Talep edilen bilgi, belge ve açıklamalara ilişkin cevaplar/açıklamalar,
- Cevaplar/açıklamalara ilişkin dosyanın ekindeki belgelere yapılan atıflar.

Daha önce yapılmış bir başvuru ile bağlantılı bir başvuruda, ilgili başvuruların bağlantısına ilişkin açıklamaya üst yazıda yer verilir.

Etik kurula yapılacak başvurularda araştırmanın türüne göre [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanan uygun başvuru formu kullanılmalıdır.

Üst yazı ve başvuru formu yetkili kişi(ler) tarafından imzalanarak başvuru dosyasına eklenir.

Başvuru sahibi, değişiklik için sunulan bilgilerin yeterli olduğunu ve dosya ekindeki belgelerin mevcut bilgileri doğru şekilde yansıttığını, önerilen değişikliğin gerçekleştirilmeye uygun olduğunu kabul ettiğini üst yazı ve başvuru formunu imzalayarak taahhüt etmiş olur.

b) İlgili Belgeler

Halihazırda araştırmada kullanılan veya etik kurulun eksiklik tespit ettiği belgelerde yapılacak değişikliklerde; değişikliklerin gösterildiği belge ile tarih ve varsa versiyon numarası güncellenmiş yeni belge başvuru dosyasına eklenir.

İlgili belgeler [Tablo 1](#)'de yer alan açıklamalar doğrultusunda hazırlanır.

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|--------------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 9/23 |

Değişiklik türlerine göre başvuruya eklenmesi gereken belgeler [Tablo 4](#)'te yer almaktadır. Yapılabilecek değişiklikler [Tablo 4](#)'te yer alan değişiklik türleri ile sınırlı değildir.

| Tablo 4 – Önemli Değişiklik/Değişiklik Başvurularında Bulunması Gereken Belgeler |
|---|
| Protokol |
| <ul style="list-style-type: none">- Değişikliklerin gösterildiği doküman- Nihai versiyon- Çok merkezli araştırmalarda koordinatör, tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacı tarafından imzalanmış protokol imza sayfası |
| Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) |
| <ul style="list-style-type: none">- Değişikliklerin gösterildiği doküman – global model (varsa)²- Nihai versiyon – global model (varsa)²- Değişikliklerin gösterildiği doküman- Nihai versiyon- Koordinatör merkeze özgü versiyon |
| Araştırma Broşürü (AB) |
| <ul style="list-style-type: none">- Değişikliklerin gösterildiği doküman- Nihai versiyon |
| Sigorta |
| <ul style="list-style-type: none">- Sigorta sertifikası- Sigorta poliçesi- Sigorta zeyilnameleri (varsa)- Genel ve özel şartlar |
| Sigorta Süresi Uzatma |
| <ul style="list-style-type: none">- Bir önceki döneme ait sigorta belgeleri (<i>sertifika, poliçe, zeyilnameler</i>)- Sigorta sertifikası / Sigorta poliçesi / Sigorta zeyilnamesi |
| Araştırma Bütçesi |
| <ul style="list-style-type: none">- Değişikliklerin gösterildiği doküman- Nihai Araştırma Bütçe Formu |
| Olgu Rapor Formu |
| <ul style="list-style-type: none">- Değişikliklerin gösterildiği doküman- Nihai versiyon |
| Gönüllü / Hasta Dokümanları |
| <ul style="list-style-type: none">- Değişikliklerin gösterildiği doküman- Nihai versiyon |

² Global model BGOF bilgilendirme amaçlı sunulmaktadır, sunulması zorunlu değildir.

| | |
|---|--|
| <i>Araştırmanın hangi aşamasında ve ne amaçla kullanılacağı, nerede kullanılacağı üst yazıda açıklanmalıdır.</i> | |
| Koordinatör Değişikliği | |
| <ul style="list-style-type: none">- Eski ve yeni koordinatör arasındaki sorumluluk devir/kabul belgesi- Yeni koordinatöre ait özgeçmiş- Yeni koordinatöre ait protokol imza sayfası <p><i>Kurumun internet sitesinde yer alan taslak sorumluluk devir/kabul belgesi kullanılabilir.</i></p> | |
| İdari Sorumlu Değişikliği | |
| <ul style="list-style-type: none">- Eski ve yeni idari sorumlu arasındaki sorumluluk devir/kabul belgesi- Yeni idari sorumluya ait özgeçmiş <p><i>Kurumun internet sitesinde yer alan taslak sorumluluk devir/kabul belgesi kullanılabilir.</i></p> | |
| Sorumlu Araştırmacı Değişikliği | |
| <ul style="list-style-type: none">- Eski ve yeni sorumlu araştırmacı arasındaki sorumluluk devir belgesi- Yeni sorumlu araştırmacıya ait özgeçmiş <p><i>Kurumun internet sitesinde yer alan taslak sorumluluk devir/kabul belgesi kullanılabilir.</i></p> <p><i>Araştırma bütçe formu ve sigorta belgelerinde sorumlu araştırmacı bilgileri bulunması gerekli değildir. Bu dokümanlarda sorumlu araştırmacı isimleri geçiyorsa bu dokümanlar güncellenir ve başvuru önemli değişiklik başvurusu olarak sunulur.</i></p> | |
| Gönüllü Sayısı Değişikliği | |
| <ul style="list-style-type: none">- Araştırma bütçe formu (güncelleme gerekli ise)- Sigorta (güncelleme gerekli ise) <p><i>Ülkemizden dâhil edilecek gönüllü sayısının artırılması için gerekçesiyle birlikte etik kuruldan onay ve Kurumdan izin alınmalıdır.</i></p> <p><i>Araştırma bütçe formunda gönüllü sayısı belirtilmemektedir ancak gönüllü sayısının güncellenmesiyle bütçe formundaki miktarlar/tutarlarda değişiklik olması durumunda bütçe formu güncellenir.</i></p> <p><i>Onaylı sigorta belgelerindeki gönüllü sayısının, güncellenecek gönüllü sayısı kadar veya fazlası olması durumunda sigorta belgelerinin güncellenmesi gerekmez.</i></p> | |
| Merkez İlavesi (Eklenmesi) | |
| <ul style="list-style-type: none">- Sorumlu araştırmacı özgeçmiş- Araştırma bütçe formu- Sigorta (güncelleme gerekli ise) <p><i>Sigorta belgelerinde merkez bilgilerine ilişkin bilgiler varsa sigorta belgeleri güncellenir.</i></p> | |
| Merkez Çıkarma/Kapatma | |
| Kurum tarafından araştırmanın yürütülmesine izin verilmesine rağmen açılmamış merkezin araştırmadan çıkarılması | Başvuru bilgilendirme olarak yapılabilir. Araştırma bütçesi ve sigorta belgelerinin güncellenmesi gerekli değildir. |
| Merkez açılışı yapılmış ancak gönüllü taranmamış ve gönüllü alımı gerçekleştirilmemiş merkezin kapatılması | Başvuru bilgilendirme olarak yapılabilir. |

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|-------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 11/23 |

| | |
|---|--|
| | Araştırma bütçesi ve sigorta belgelerinin güncellenmesi gerekli değildir. |
| Gönüllü taranmış ve/veya gönüllü alımı gerçekleştirilmiş ancak aktif gönüllüsü (takip döneminde olanlar da dâhil) bulunmayan merkezin kapatılması | Başvuru bilgilendirme olarak yapılabilir. Araştırma bütçesi ve sigorta belgelerinin güncellenmesi gerekli değildir. |
| Aktif gönüllüsü (takip döneminde olanlar da dâhil) bulunan merkezin kapatılması | Başvuru önemli değişiklik olarak yapılır. Gönüllülerin durumu ve merkezde kalan ürünlerin ne yapılacağı hakkında bilgi üst yazıya eklenir. Araştırma bütçesi ve sigorta belgelerinin güncellenmesi gerekli değildir. |
| Destekleyici Değişikliği | |
| <i>Tüm dokümanlar kontrol edilmelidir. Destekleyici değişikliğine istinaden güncellenen dokümanlar başvuru dosyasına eklenir. Geçerliliğini koruyan dokümanlar için söz konusu dokümanların kullanılacağına dair beyan/taahhüt bu dokümanları belirtir liste ile birlikte yeni destekleyici tarafından imzalanarak başvuru dosyasına eklenir.</i> | |
| <ul style="list-style-type: none">- Eski ve yeni destekleyici arasındaki devir belgesi- Güncellenen dokümanlar- Geçerliliğini koruyan dokümanlar için taahhüt (gerekli ise) | |
| Yasal Temsilci Değişikliği | |
| <ul style="list-style-type: none">- Sözleşmeli araştırma kuruluşu yetkilendirme belgesi- Değişikliğe bağlı olarak güncellenmesi gereken dokümanlar (araştırma bütçesi, BMTF, sigorta) | |
| Araştırmanın Geçici Durdurulması | |
| Araştırmanın geçici durdurulmasına ilişkin asgari olarak aşağıdaki bilgileri içeren belge: (ayrı belge olarak sunulmuyorsa veya ilgili belgede gerekli bilgiler bulunmuyorsa eksik hususlar üst yazıda açıklanır) <ul style="list-style-type: none">- Geçici durdurmanın tarihi (gün, ay, yıl olarak),- Geçici durdurmanın nedenleri,- Araştırmanın durdurulduğu sırada tedavi görmeye devam eden hasta sayısı ve merkezlere göre dağılımı,- Geçici durdurma sırasında tedavi gören gönüllüler için yapılacak işlemler,- Geçici durdurmanın sonuçlarının değerlendirilmesi ve alınacak aksiyonlar,- Genel risk/yarar değerlendirmesi,- Araştırma merkezleri ve gönüllülerde kalan araştırma ürünleri için yapılacak işlemler ve alınacak aksiyonlar. | |
| Araştırmanın Yeniden Başlatılması Talebi | |
| Araştırmanın yeniden başlatma talebine ilişkin asgari olarak aşağıdaki bilgileri içeren belge: (ayrı belge olarak sunulmuyorsa veya ilgili belgede gerekli bilgiler bulunmuyorsa eksik hususlar üst yazıda açıklanır) <ul style="list-style-type: none">- Araştırmanın Kurumun yeniden başlatmaya izin verdiği tarihten ileri bir tarihte başlatılması planlanıyorsa, planlanan yeniden başlatma tarihi (gün, ay, yıl olarak),- Yeniden başlatma talebinin gerekçesi, | |

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|-------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 12/23 |

- Geçici durdurma sonrasında alınan aksiyonlar ve sonuçları,
- Genel risk/yarar değerlendirmesi.

3.5. Başvuru Yapılması

Hazırlanan başvuru dosyası ile değişiklik/bilgilendirme başvuruları bilimsel ve etik yönden incelenmek üzere etik kurula yapılır. Usulüne uygun olarak yapılmış tüm başvurular etik kurul tarafından incelenmek üzere işleme alınmak zorundadır. İşleme alınan tüm başvurulara başvuru kayıt numarası verilir. Bu numara ve kayıt tarihi başvuru sahibine bildirilir.

Değişiklik başvurularının değerlendirilmesi için, etik kurulun talep etmesi durumunda, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun belirlediği ve Kurumun internet sitesinde yayımlanan başvuru ücretini geçmeyecek şekilde belirlenen ücret, etik kurulun bünyesinde kurulduğu üniversite veya eğitim araştırma hastanesinin belirlediği hesaba yatırılır. Bu durumda dekontun aslı ve bir fotokopisinin başvuru dosyasına eklenmesi gerekmektedir. Uzmanlık tezleri veya akademik amaçlı araştırmalar için başvuru ücreti talep edilmez.

Önemli değişiklik ve değişiklik ve/veya bilgilendirme başvurularının birleştirilmesi durumunda önemli değişiklik başvurusu ücreti ödenir. Değişiklik ve bilgilendirme başvurularının birleştirilmesi durumunda değişiklik başvurusu ücreti ödenir.

Etik kurulun tespit ettiği eksikliklere istinaden yapılan cevabi başvurular ile eksiklik cevabı dışındaki herhangi bir önemli değişiklik ve/veya değişiklik başvurusunun birlikte yapılması durumunda ilgili önemli değişiklik veya değişiklik başvurusu ücreti ödenir.

3.6. Değişikliklerin Değerlendirilmesi

Başvurunun usulüne uygun olarak yapılması, başvuruda bulunması gereken bilgi ve belgelerde eksiklik bulunmaması durumunda başvurunun etik kurul tarafından incelenerek on beş gün içinde sonuçlandırılması esastır.

Etik kurulun başvuruya ilişkin kararı başvuru sahibine bildirilir. Değerlendirme sonucunda başvuruya ilişkin eksiklik tespit edilmesi; bilgi, belge ve aksiyon talep edilmesi durumunda ilgili talepler başvuru sahibi tarafından tamamlanır ve etik kurula gerekli açıklama ve belgeler ile başvuruda bulunulur. Başvuruların reddedilmesi başvuru sahibinin değişiklik başvurusunu yeniden sunma hakkını ortadan kaldırmaz.

3.7. Acil Güvenlik Önlemi

Araştırmanın yürütülmesi veya araştırma ürününün geliştirilmesi sırasında ortaya çıkan yeni durumların gönüllülerin güvenliğini etkilemesi muhtemel ise destekleyicinin veya sorumlu araştırmacının ortaya çıkabilecek bu duruma karşı gönüllüleri korumak için uygun acil güvenlik önlemleri alması gerekebilir. Bu güvenlik önlemleri etik kuruldan onay ve Kurumundan izin alınmadan da uygulanabilir. Destekleyici veya destekleyicinin yasal temsilcisi, gelişen acil güvenlik durumunu, gelişebilecek yeni durumları, bunlara karşı alınan önlemleri etik kurula ve Kuruma 15 gün içerisinde bildirir. Acil güvenlik önlemine ilişkin başvuru önemli değişiklik kapsamındadır. (Tablo 2 – No.9)

3.8. Araştırmanın Geçici Olarak Durdurulması

Destekleyici, araştırmayı durdurduğunda (yeni gönüllülerin araştırmaya alınmasının durdurulması veya araştırmanın uygulama safhasında olan gönüllülerin tedavisinin kesilmesi gibi), bu durumu etik kurula ve Kuruma 15 gün içerisinde bildirir. Kurum araştırmanın yeniden başlatılmasına izin vermedikçe araştırma yeniden başlatılamaz. Araştırmanın geçici olarak

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|--------------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 13/23 |

durdurulması ve yeniden başlatılması talebine ilişkin başvurular önemli değişiklik kapsamındadır. ([Tablo 2 – No.10/11](#)) ([Tablo 4](#))

Destekleyicinin geçici durdurma kararından sonra araştırmanın erken sonlandırılması kararlaştırılırsa [Sonlanım Bildirimi](#) yapılır.

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|--------------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 14/23 |

4. BİLDİRİMLER

Bildirimlerin Kuruma düzenli olarak iletilmesinden başvuru sahibi sorumludur.

4.1. Başlama Tarihi Bildirimi

Ülkemizdeki araştırma merkezlerinden ilkinin gönüllü almak üzere açıldığı tarih (başlatma vizitinin yapılması) araştırmanın başlangıç tarihidir. Bu tarih, 15 gün içerisinde etik kurula bildirilir. Araştırma, Kurum tarafından izin verilmesine rağmen izin tarihinden itibaren 90 gün içerisinde başlatılamamış ise başlatılamama sebepleri açıklanır.

4.2. İlk Gönüllü İlk Vizit Tarihi Bildirimi

Araştırmada ülkemizdeki ilk gönüllünün ilk vizit tarihi 15 gün içerisinde etik kurula bildirilir. Bu gönüllünün hangi merkezde olduğu bildirimde açıklanır.

4.3. Gönüllü Alımının Sonlanım Tarihi Bildirimi

Araştırmada ülkemizdeki gönüllü alımının sonlandırıldığı tarih 15 gün içerisinde etik kurula bildirilir. Gönüllü alımının tekrar başlatılabilmesi için etik kurul ve Kuruma başlatma gerekçesi ile birlikte başvuru yapılır. (Tablo 2)

4.4. Yıllık Bildirim (İlerleme Raporu)

Araştırmaların ilerleme durumları yıllık bildirimler ile takip edilmektedir. Araştırmalarda yapılan yıllık bildirimler takvim yılı esas alınarak takip eden bir sonraki yılın 31 Ocak tarihine bildirilir. (Örneğin 01.01.2018 – 31.12.2018 tarih aralığını kapsayan yıllık bildirim 31 Ocak 2019 tarihine kadar yapılması gerekmektedir.) Kurum ve/veya etik kurul araştırmanın niteliğine göre daha kısa aralıklarla bildirim (ilerleme raporu) yapılmasını talep edebilir. Yıllık bildirimler araştırma sonlanana kadar yapılmalıdır.

Bildirim, [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanan yıllık bildirim formu kullanılarak yapılır.

4.5. Personel Görevlendirme Bildirimleri

Araştırma ile ilgili görevlendirmelerden bildirim niteliğinde olanlar ile karar ve izin gerektirenleri İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ile belirlenir. Araştırmanın yürütülmesine yardım etmek üzere araştırma hemşiresi, saha görevlisi, yardımcı araştırmacı, izleyici, eczacı veya nitelikli bir kişi Kurumu ve etik kurulu bilgilendirmek koşulu ile görevlendirilebilir. İlgili personel etik kurul ve Kuruma bildirim tarihi itibarı ile veya başvuruda belirtilmesi durumunda bildirim tarihinden sonraki bir tarihte görevine başlayabilir. Bildirim tarihlerinin farklı olması durumunda son bildirim tarihi esas alınır. Ancak bildirim niteliğinde olan görevlendirmeleri Kurum veya etik kurul gerekirse gerekçesiyle birlikte iptal edebilir.

Bildirim, [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanan başvuru formu ve başvuru formunda belirtilen ilgili belgelerle yapılır.

4.6. Güvenlilik Bildirimleri

Destekleyici araştırma ürünlerinin güvenlilik bakımından sürekli olarak değerlendirilmesinden sorumludur. Destekleyici bireysel vaka raporlamalarını, bütün güvenlilik güncellemelerini ve periyodik raporları ilgili mevzuat gereğince etik kurula sunmalıdır. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 5 nci bölümünde güvenlilik bildirimlerine ilişkin destekleyicinin ve araştırmacıların sorumlulukları tanımlanır. Ayrıca araştırmalarda meydana gelen advers olay veya reaksiyon raporlarının toplanması, doğrulanması, bildirimi ve kod kırılma yöntemleri hakkında rehberlik sunmak amacıyla [Klinik Araştırmalarda Güvenlilik Bildirimlerine İlişkin Kılavuz](#) yayımlanmıştır.

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|-------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 15/23 |

Destekleyici, araştırmacılar tarafından kendisine rapor edilen tüm advers olaylara ait kayıtları ayrıntılı olarak tutar. Bu kayıtlar talep edildiği takdirde etik kurula sunulur.

Tablo 5 – Güvenlilik Bildirimleri

| No | Tür | Bildirim Zamanı | Açıklama |
|----|--|--|--|
| 1 | Ölümlü neticelenmiş veya hayatı tehdit edici şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar (SUSAR) | 7 gün içinde | Advers olay formu/CIOMS formu sunulur. (İngilizce olarak sunulabilir) Araştırmada meydana gelen daha önceki CAO/SUSAR bildirimlerine ait özet tablo sunulur. |
| 2 | Diğer şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar (SUSAR) (No:1 de belirtilenler hariç SUSAR) | 15 gün içinde | No:1 kapsamına girmeyen SUSAR'ların daha sonra ölümlü neticelenmiş veya hayatı tehdit edici şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyon haline gelmesi durumunda yedi gün içinde tekrar SUSAR bildirimleri yapılır. Advers olay formu/CIOMS formu sunulur. (İngilizce olarak sunulabilir) Araştırmada meydana gelen daha önceki CAO/SUSAR bildirimlerine ait özet tablo sunulur. |
| 3 | No:1 için tamamlama raporu | 8 gün içinde | No:1 SUSAR'lar için yapılan ilk bildirimde bilgilerin tam olmaması durumunda ek sekiz gün içinde tam raporun bildirimleri yapılır. Advers olay formu/CIOMS formu sunulur. (İngilizce olarak sunulabilir) Araştırmada meydana gelen daha önceki CAO/SUSAR bildirimlerine ait özet tablo sunulur. |
| 4 | No:1 ve No:2 için takip raporu | 15 gün içinde | Daha önce bildirilen bir SUSAR hakkında ek bilgiler elde edildiğinde bu bilgiler 15 gün içinde takip raporu şeklinde bildirilir. Advers olay formu/CIOMS formu sunulur. (İngilizce olarak sunulabilir) Araştırmada meydana gelen daha önceki CAO/SUSAR bildirimlerine ait özet tablo sunulur. |
| 5 | SUSAR sıralama listesi | En az 6 ayda bir Veri kilitleme noktasından sonra 30 gün içinde | Destekleyicinin önemli ana konuları vurgulayan kısa bir raporu ile birlikte araştırma ürünüyle ilgili olarak aynı destekleyicinin yürüttüğü gerek ülkemizdeki gerekse diğer ülkelerdeki başka araştırmalarda ortaya çıkan SUSAR'lar, ülkemiz dışındaki spontan bildirimler, bilimsel bir yayında tanımlanmış olan SUSAR'lar veya destekleyiciye bir başka düzenleyici makam tarafından aktarılmış olan SUSAR'ları sıralama listesi şeklinde en az 6 (altı) ayda bir raporlanmalıdır. Raporlama zamanı, Kurumun |

| | | | |
|---|--|---|--|
| 6 | | | araştırmaya verdiği ilk izin tarihiyle başlar ve araştırmanın sona erdirilmesi ile tamamlanır. Sıralama listesi sunulur. (İngilizce olarak sunulabilir) Özet rapor sunulur. (İngilizce olarak sunulabilir) |
| | Yıllık güvenlik raporu (ASR) | Yılda bir kez Veri kitleme noktasından sonra 70 gün içinde | Etik kurul gerekli gördüğü durumlarda veya kısa süreli araştırmalarda daha kısa sürede de rapor isteyebilir. ASR sunulur. (İngilizce olarak sunulabilir) |
| 7 | Geliştirme güvenlik güncelleme raporu (DSUR) | Yılda bir kez Veri kitleme noktasından sonra 60 gün içinde | Etik kurul gerekli gördüğü durumlarda veya kısa süreli araştırmalarda daha kısa sürede de rapor isteyebilir. DSUR sunulduğu durumlarda yıllık güvenlik raporu sunulmasına gerek yoktur. DSUR sunulur. (İngilizce olarak sunulabilir) |

4.7. Erken Sonlanım

Araştırma protokolünde araştırmanın sona erdirilmesi ile ilgili hususları belirten bir bölüm yer almalıdır. Araştırmada yer alan son gönüllünün son ziyaret tarihi, araştırmanın sona erdirilmesi olarak tanımlanabilir. Herhangi bir istisnai durum, protokolde gerekçelendirilmelidir. Protokolde araştırmanın tamamlanması için belirtilen şartlar yerine getirilmeden önce herhangi bir sebepten ötürü araştırmanın zamanından önce sona ermesi **erken sonlanım** olarak tanımlanır. Destekleyici izin almış bir araştırmayı başlatmamaya, durdurma kararı verdiği bir araştırmayı tekrar başlatmamaya veya herhangi bir sebepten dolayı yürüyen bir araştırmanın zamanından önce sonlandırılmasına karar verirse erken sonlanım bildirimini yapar. Erken sonlanım bildirimini sonlanım tarihi itibarı [sonlanım bildirim formu](#) kullanılarak yapılır. Bu bildirimde araştırmayı başlatmama veya sona erdirmeye nedenleri ile araştırmaya alınmış olan gönüllülerin tedavisinin idamesine ilişkin tedbirler açıklanır.

Araştırma erken sona erdirildiğinde, klinik araştırma raporunun sonunda asgari aşağıdaki bilgiler sunulmalıdır:

- Araştırmanın zamanından önce bitirilmesine ilişkin gerekçe,
- Araştırma sona erdirildiğinde halen tedavi gören gönüllü/hasta sayısı,
- Araştırma sona erdirildiğinde tedavi gören gönüllü/hastalar için önerilen gönüllü/hasta yönetimi,
- Araştırma sonuçlarının değerlendirilmesi.

4.8. Sonlanım Bildirimi

Araştırmanın sonlanımı, protokole göre araştırmanın tamamlanarak ülkemizdeki tüm merkezlerin kapatıldığı tarih olarak tanımlanır. Sonlanım bildirimini 90 gün içerisinde etik kurula ve Kuruma yapılır.

Bildirim, [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanan sonlanım bildirim formu kullanılarak yapılır.

4.9. Araştırma Sonuç Raporu Bildirimi

Araştırmanın tüm merkezlerde sona erdirilmesinden itibaren bir yıl içerisinde araştırma sonuç raporunun özeti ve bu özeti gönüllülerin anlayabileceği şekilde oluşturulmuş hali etik kurula ve

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|-------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 17/23 |

Kuruma bildirilir. Sonuç raporu zetleri Kurum tarafından yayımlanan/kabul edilen formata uygun Şekilde hazırlanır.

4.10. Bildirim Başvurularının Yapılması

Bildirim başvuruları, st yazı, bildirim türlerinde açıklanan formlar ve ilgili belgeler ile etik kurula yapılır.

Bildirim başvurularında başvuru creti bulunmamakta olup usulüne uygun olarak yapılmış tüm başvurular etik kurul tarafından incelenmek üzere işleme alınmak zorundadır. İşleme alınan tüm başvurulara başvuru kayıt numarası verilir. Bu numara ve kayıt tarihi başvuru sahibine bildirilir.

4.11. Bildirim Başvurularının Değerlendirilmesi

Etik kurulun başvuruya ilişkin görüşü başvuru sahibine bildirilir. Değerlendirme sonucunda başvuruya ilişkin eksiklik tespit edilmesi; bilgi, belge ve aksiyon talep edilmesi durumunda ilgili talepler başvuru sahibi tarafından tamamlanır ve etik kurula gerekli açıklama ve belgeler ile başvuruda bulunulur.

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|--------------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 18/23 |

5. ETİK KURULLARIN ARAşTIRMALARDA ROLÜ VE SORUMLULUKLARI

Etik kurullarının sorumlulukları araştırmanın tüm aşamalarını kapsamaktadır:

- Etik kurulun birincil görevi, araştırmaların onaylanmadan önce, bilimsel ve etik yönden uygun olup olmadığını değerlendirmektir.
- Etik kurul kendisine yapılan başvurulardan onay alanları, gerektiğinde araştırma sırasında ve yerinde izleyebilir.
- Etik kurul, araştırmaların yürütülmesi esnasında yapılan değişiklik/bilgilendirme başvuruları ile bildirimleri bilimsel ve etik yönden değerlendirir ve görüşünü bildirir.
- Etik kurul, araştırmanın yürütülmesi sırasında yaptığı değerlendirmeler ile araştırma kapsamıyla ilgili olarak ortaya çıkan yeni bilgiler ve gelişmeler sonucunda araştırmaya verdiği onayı gözden geçirir.
- Araştırmada göz ardı edilemeyecek bir risk ortaya çıkması halinde veya gönüllülerin güvenliği, esenliği ve sağlığının olumsuz yönde etkilenmesi durumunda etik kurul, gerekli önlemlerin alınmasını Kurumdan talep edebilir.
- Etik kurul, gerekçesi ile birlikte onay verdiği araştırmalar için Kurumdan denetim talebinde bulunabilir.

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|--------------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 19/23 |

6. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER

13.11.2015 tarihli ve 138406 sayılı Makam Oluru ile yürürlüğe konulmuş olan “Klinik Araştırmalar ve Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik alışmaları Etik Kurullarına Başvuru Őekline İlişkin Kılavuz” yürürlükten kaldırılmış olup Kılavuzun adı “Etik Kurullara Yapılan Klinik Araştırma Başvurularına İlişkin Kılavuz” olarak değiştirilmiştir.

7. YÜRÜRLÜK

Bu Kılavuz 01.12.2019 tarihinde yürürlüğe girer.

Kılavuzda Yapılan Değişikliklerin Yayınlandığı Tarih ve Sayıları

| S.No | Tarih | Sayı | Revizyon No |
|------|------------|--------|-------------|
| 1 | 28.01.2009 | 616 | 00 |
| 2 | 15.06.2009 | 4044 | 01 |
| 3 | 05.09.2011 | 7668 | 02 |
| 4 | 17.04.2013 | 43020 | 03 |
| 5 | 06.08.2014 | 95052 | 04 |
| 6 | 13.11.2015 | 138406 | 05 |

Ek-1: Araştırma Ürünü Dosyası (AÜD)

Araştırma ürünü dosyasının etik kurula sunulma zorunluluğu yoktur. Ancak etik kurul gerekli gördüğü durumlarda araştırma ürünü dosyasını veya ilgili bölümlerini talep edebilir.

AÜD, araştırma ürününün kalitesi, üretimi ve kontrolü, klinik dışı çalışmalarda elde edilen veriler ile klinik kullanımı hakkında bilgileri içerir. Ancak araştırma ürünü için bütün başlıklardaki bilgilerin sunulmasının mümkün olmayacağı durumlarda gerekçenin sunulması gerekmektedir. Verilerin çıkarılması gerektiğinde, konuyla ilgili bilimsel gerekçeler sunulmalı ve buna uygun bir başlık yoksa yeni bir bölüm eklenmelidir.

AÜD, araştırma ürününün doğasına, gelişim aşamasına, araştırma yapılacak popülasyona, hastalığın doğasına, ciddiyetine ve araştırma ürününe ne kadar süredir maruz kaldığı da dâhil pek çok faktöre bağlıdır.

Klinik araştırmalarda kullanılacak araştırma ürünleri iyi imalat uygulamaları (İİU) ilkelerine ve İİU Kılavuzuna uygun olarak üretilmiş olmalıdır.

1. Araştırma Ürünü Dosyası İçeriği

1.1. Giriş

AÜD tüm bölümleri içerecek şekilde veya geçerli durumlarda Ek1-Madde 2’de açıklandığı üzere basitleştirilmiş olarak hazırlanabilir.

AÜD; her bir bölümün alt başlıklarını da içerek şekilde içindekiler bölümü, kısaltmalar, terimler sözlüğü ve ilgili bölümlerden (*Kalite Verileri, Klinik Olmayan Farmakolojik ve Toksikolojik Veriler, Önceki Klinik Araştırmalara ve İnsanlarda Edinilen Deneyimlere İlişkin Veriler, Genel Risk ve Yarar Değerlendirmesi*) oluşur.

AÜD’de yer alan bilgiler kısa ve öz olarak sunulmalıdır.

1.2. Kalite Verileri

Kalite verileri, ICH (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) Ortak Teknik Doküman formatının Modül 3’üne benzer yapıda sunulur.

1.3. Klinik Olmayan Farmakolojik ve Toksikolojik Veriler

AÜD, klinik ilaç araştırmasında kullanılacak herhangi bir araştırma ürünü ile ilgili klinik olmayan farmakolojik ve toksikolojik verilerin özetlerini içerir. İlgili veriler mevcut değilse bunun gerekçesi belirtilmelidir. Ayrıca AÜD’de, yürütülen araştırmalara ilişkin bir referans listesi ve ilgili literatür referansları verilir. Talep edilmesi durumunda araştırmalara ilişkin kapsamlı verilerin ve referansların kopyalarını da içerir. Verilerin tablo şeklinde verilmesi ve başlıca noktaların vurgulandığı kısa bilgilerin bu tabloya eşlik etmesi tercih edilir. Yürütülen araştırmaların özetleri, araştırmanın uygunluğu ve kabul edilebilir bir protokole göre yürütüldüğüne dair değerlendirme yapılmasını sağlamalıdır.

Klinik olmayan farmakolojik ve toksikolojik veriler ICH Ortak Teknik Doküman formatının Modül 4’üne benzer yapıda sunulur.

AÜD, varsa sapmalar veya eksiklikler olması durumu da dâhil olmak üzere, mevcut verilere ilişkin kritik bir analiz içermeli ve yürütülen araştırmalar ile ilgili verileri yansıtan bir özet ve yapılacak klinik araştırma bağlamında ürünün güvenliliği ile ilgili bir değerlendirme sunmalıdır.

Araştırmalar halen kabul edilmekte olan standartlara ve bu standartlara göre gerektiği durumlarda iyi laboratuvar uygulamaları (İLU) gereksinimlerini göre yürütülmelidir. Bu

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|--------------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 21/23 |

ilkelerden sapmalar gerekçelendirmeli ve bütün araştırmaların iyi laboratuvar uygulamaları durumu ile ilgili bir beyan ve geçerli durumda İLU sertifikası sunulmalıdır.

Toksosite çalışmalarında test edilen ürün, nitel ve nicel safsızlık profilleri bakımından klinik araştırmadaki kullanımı temsil etmelidir.

1.4. Önceki Klinik Araştırmalara ve İnsanlarda Edinilen Deneyimlere İlişkin Veriler

Önceki klinik araştırmalara ve insanlarda edinilen deneyimlere ilişkin veriler, ICH Ortak Teknik Doküman formatının Modül 5'ine benzer yapıda sunulur.

AÜD, araştırma ürünleri ile ilgili geçmişte yapılmış klinik araştırmalar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucu elde edilen mevcut bütün bilgilerin özetlerini içerir.

Bütün araştırmalar iyi klinik uygulamaları (İKU) ilkelerine uygun olarak yürütülmeli ve araştırmaların İKU kurallarına uygun olarak yürütüldüğüne dair bir beyan AÜD'de yer almalıdır. Bu mümkün değilse, bir açıklama veya gerekçe sunulur.

1.5. Genel Risk ve Yarar Değerlendirmesi

AÜD'nin bu bölümü, klinik olmayan verileri ve klinik verileri, yapılacak araştırmanın potansiyel risk ve faydaları açısından kritik olarak analiz eden entegre bir özet içerir. Metin herhangi bir çalışmayı vaktinden önce sona erdirmeye nedenlerini de içermelidir. Çocuklar ve kısıtlılar ile ilgili araştırmaları değerlendirirken bu konular özellikle göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik olmayan farmakoloji ve toksisite testlerinin amacı, araştırılacak ürünün başlıca risklerini göstermektir. Destekleyici ilgili farmakolojik, toksikolojik ve farmakokinetik sonuçları, insanlardaki potansiyel riskleri işaret etmek üzere ekstrapolasyon temelli olarak kullanılmalıdır. Destekleyici bütün mevcut verileri entegre etmeli, araştırma ürününün farmakolojik ve toksikolojik etkilerini analiz etmeli, muhtemel mekanizmalarını göstermelidir. Mümkün olduğunda, tercihen uygulanan doz yerine eğri altında kalan alan (EAA) ve maksimum konsantrasyon (Cmaks) verilerine dayanarak, araştırma ürününün güvenlilik aralığını tartışmalıdır. Klinik olmayan ve klinik araştırmalardaki herhangi bir bulgunun klinik önemini ve klinik araştırmalardaki etkisini ve güvenliliğini belirtmelidir.

2. Basitleştirilmiş AÜD ve Diğer Belgelere Atıf

Destekleyici, tek başına AÜD sunabileceği gibi sunulan diğer belgelere atıflar yaparak basitleştirilmiş bir AÜD sunabilir.

2.1. Araştırma Broşürüne Atıf

AÜD, klinik olmayan ve klinik bilgiler için araştırma broşürüne çapraz referansta bulunabilir. Bu durumda klinik olmayan bilgilerin özetleri ve klinik bilgiler tercihen tablo şeklinde verilmelidir. Bu tablo, değerlendirmeyi yapacak kişilere araştırma ürününün potansiyel toksisitesi ve yapılacak araştırmadaki kullanım güvenliliği ile ilgili karar verebilmek için yeterince bilgi sağlamalıdır. Klinik olmayan veya klinik verilerde, normalde araştırma broşürüne dâhil olanların dışında ayrıntılı bir uzman açıklaması veya tartışılması gereken bazı özel durumlar var ise destekleyici, bu klinik olmayan veya klinik bilgileri araştırma ürünü dosyasının bir parçası olarak verebilir.

2.2. Kısa Ürün Bilgilerine (KÜB) Atıf

Araştırma ürünü ülkemizde veya ICH üye ülkelerinde ruhsatlı/izinli ise ve aynı form, aynı endikasyonlar ve kısa ürün bilgileri (KÜB) tarafından kapsanan bir dozaj rejimi içeriyorsa destekleyici KÜB'ün mevcut onaylı versiyonunu AÜD olarak sunabilir. Ancak yeni bir

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|--------------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 22/23 |

endikasyon için yeni hasta popülasyonunda ve yeni dozaj rejiminde kullanımının güvenli olduğunu desteklemek üzere ek klinik dışı veriler veya klinik veriler sunmaları gerekmektedir.

Araştırma ürünü ülkemizde veya ICH üye ülkelerinde ruhsatlı/izinli ise KÜB, AÜD olarak veya AÜD'nin bir parçası olarak sunulabilir. KÜB'ün sunulmasına ilişkin gereklilikler Ek-1/Tablo 1'de tanımlanmıştır.

| Ek-1/Tablo 1 – Basitleştirilmiş AÜD Gereklilikleri | | | |
|---|---------------------------------------|------------------|-------------|
| Önceki Değerlendirme Türleri | Kalite Verileri | Klinik Dışı Veri | Klinik Veri |
| Araştırma ürünü ülkemizde veya ICH üye ülkelerinden birinde ruhsatlı/pazarlama iznine sahip ve klinik araştırmada kullanılıyor: | | | |
| - Ruhsat koşullarında (KÜB koşullarında) | KÜB | | |
| - Ruhsat koşulları dışında (KÜB koşulları dışında) | KÜB | Geçerli ise | Geçerli ise |
| - Modifikasyondan sonra | Ü+A | KÜB | KÜB |
| Araştırma ürününün başka bir farmasötik formu veya yitiliği ülkemizde veya ICH üye ülkelerinden birinde ruhsatlı/pazarlama iznine sahip ve ürün ruhsat sahibi tarafından temin ediliyor | KÜB + Ü+A | Evet | Evet |
| Araştırma ürünü ülkemizde ve ICH üye ülkelerinin birinde ruhsatlı değil/pazarlama iznine sahip değil ancak etkin madde ruhsatlı bir üründe kullanılıyor ve; | | | |
| - Aynı üretici tarafından temin ediliyor | KÜB + Ü+A | Evet | Evet |
| - Farklı bir üretici tarafından temin ediliyor | KÜB + E+Ü+A | Evet | Evet |
| Araştırma ürünü ülkemizde önceki bir klinik araştırmada kullanılmış olup ürün herhangi bir değişikliğe uğratılmıyor ve; | | | |
| - Bir önceki klinik araştırmaya göre yeni veri bulunmuyor | Önceki klinik araştırma refere edilir | | |
| - Bir önceki klinik araştırmaya göre yeni veri bulunuyor | Yeni veri | Yeni veri | Yeni veri |
| - Farklı koşullarda kullanılıyor | Geçerli ise | Geçerli ise | Geçerli ise |

(KÜB: Kısa ürün bilgisi; E: Etken maddeye dair veri; Ü: Araştırma ürününe dair veri; A: Tesisler ve ekipman, dış kaynaklı ajanlara yönelik güvenlik değerlendirmesi, yeni ekspiryanlar ve çözücüler hakkında ek bilgi)

3. Araştırma Ürününün Plasebo Olması

Araştırma ürünü bir plasebo ise, bilgi gereklilikleri kalite verisi ile sınırlıdır. Plasebo, araştırma ürünü ile aynı içeriğe sahip (aktif madde hariç), aynı üretici tarafından üretiliyor ve steril üretimi gerekli değil ise ek belgelere gerek bulunmamaktadır.

| Doküman No | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|-------|
| KAD-KLVZ-03 | 28.01.2009 | 01.12.2019 | 06 | 23/23 |