



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

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına Yapılan Klinik Araştırma Başvurularına İlişkin Kılavuz

KAD-KLVZ-02

01.04.2019 2020

Rev.0607

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	4
2. ARAŞTIRMA İZNİ BAŞVURUSU	5
2.1. Başvuru Dosyası	5
a) Üst Yazı ve Başvuru Formu	5
b) İlgili Belgeler.....	5
2.2. Başvuru Yapılması	7
a) Elektronik Başvuru Sistemi İlk Başvuru İşlemi Seçimi	7
b) Doküman Tipi Seçimi	7
c) Araştırma Detayı Ekranın Doldurulması.....	7
d) Doküman Ekleme	13
e) Başvuru Gönderme	15
2.3. İlk Başvuruların Takibi ve Revizyonu	16
a) Etik Kurul Kararı Sunumu	16
b) İlk Başvurunun Revizyonu	16
2.4. Araştırma Başvurusunun Geri Çekilmesi.....	17
2.5. Başvuru Dosyalarının Değerlendirilmesi ve Araştırma İzni	17
3. ARAŞTIRMALARDA DEĞİŞİKLİK YAPILMASI	20
3.1. Önemli Değişiklik Başvurusu	20
3.2. Değişiklik Başvurusu	21
3.3. Bilgilendirme Başvurusu.....	21
3.4. Başvuru Dosyası	22
a) Üst Yazı.....	22
b) İlgili Belgeler.....	22
3.5. Başvuru Yapılması	26
3.6. Değişikliklerin Değerlendirilmesi	26
3.7. Acil Güvenlik Önlemi	27
3.8. Araştırmanın Geçici Olarak Durdurulması	27
3.9. Başvuru Sahibi Değişikliği	27
3.10. Araştırmanın Başlatılamaması	27
4. BİLDİRİMLER.....	29
4.1. Başlama Tarihi Bildirimi.....	29
4.2. İlk Gönüllü İlk Vizit Tarihi Bildirimi	29
4.3. Gönüllü Alımının Sonlanım Tarihi Bildirimi	30
4.4. Yıllık Bildirim (İlerleme Raporu)	30
4.5. Personel Görevlendirme Bildirimleri	31
4.6. Güvenlilik Bildirimleri.....	33

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01 04.12.20192020	06 07	2/46

4.7. Erken Sonlanım.....	35
4.8. Sonlanım Bildirimi.....	35
4.9. Araştırma Sonuç Raporu Bildirimi	37
4.10. Bildirim Başvurularının Yapılması.....	37
4.11. Bildirim Başvurularının Değerlendirilmesi	37
4.12. Güvenlilik ve Personel Görevlendirme Bildirimleri Yetkilendirme	37
5. KURUMUN ARAŞTIRMALARDA GÖZETİMİ VE DENETİMİ	39
6. DİĞER HÜKÜMLER	40
6.1. Araştırma Ürünü İthalat Başvuruları.....	40
6.2. Araştırma Bilgilerinin Yayımlanması	40
6.3. Araştırmacılar Tarafından Başlatılan Araştırmalar İçin Elektronik Başvuru Sistemine Geçiş.....	40
6.4. Devam Eden Araştırmalar.....	40
6.5. İlk Başvuru Süreci Devam Eden Araştırmalar	41
6.6. Sonuç Raporu Özeti	41
6.7. Araştırmacı Toplantıları Başvuruları	42
7. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER	43
8. YÜRÜRLÜK	43
Ek-1: Araştırma Ürünü Dosyası (AÜD).....	44

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.20192020	0607	3/46

1. GİRİŞ

Bu Kılavuz, yürürlükte bulunan mevzuat kapsamındaki ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığının görev alanına giren klinik araştırmalar ile gözlemsel ilaç çalışmalarını yürütmek üzere TİTCK Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına yapılacak başvurular ile ilgili olarak rehberlik sunmak üzere hazırlanmıştır.

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

Başvurular, [TİTCK Elektronik Başvuru Sistemi](#) üzerinden 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu’na göre imzalanmış olarak sadece elektronik ortamda kabul edilmektedir. Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına yapılan başvurularda istenen fiziksel belgeler bu Kılavuzda ve Elektronik Başvuru Sisteminde belirtilmektedir. Belirtilen belgeler dışındaki belgelerin fiziksel olarak sunulmasına gerek bulunmamakta olup fiziksel olarak sunulması istenmeyen belgeler Elektronik Başvuru Sistemi üzerinden sunulacaktır.

Fiziksel olarak belge sunulması durumunda 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.

[Bu Kılavuza atıf yapılırken Başvuru Kılavuzu \(KAD-KLVZ-02\) kısaltması kullanılabilir.](#)

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	4/46

2. ARAŞTIRMA İZNİ 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.

Üst yazı ve ilgili belge şablonları [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanmaktadır. Söz konusu şablonlar gerektiğinde güncellenmekte olup, başvuruda kullanılacak üst yazı ve belgelerin güncel şablonlar kullanılarak hazırlanması gerekmektedir.

a) Üst Yazı ve Başvuru Formu

[Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanan üst yazı şablonu kullanılarak hazırlanır ve yetkili kişi(ler) tarafından elektronik olarak imzalanarak başvuru dosyasına eklenir.

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.

Kuruma yapılacak başvurularda araştırmanın türüne göre [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanan uygun başvuru formu (araştırma özeti) kullanılmalıdır. Başvuru formu yetkili kişi(ler) tarafından elektronik olarak 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 belgeler [Tablo 1](#)'de yer alan açıklamalar doğrultusunda hazırlanır ve başvuru dosyasına eklenir.

Islak imzalı ve fiziksel olarak sunulacak belgeler ile elektronik imzalı olarak elektronik ortamda sunulacak belgeler [Tablo 4](#)'te açıklanmaktadır.

Tablo 1 – İlk Başvuru Dosyasında Bulunması Gereken Belgeler

No	Doküman	Açıklama
1	Başvuru Formu (Araştırma Özeti)	Kurumun internet sitesinde yer alan ilgili 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-02	09.04.2010	01.04.12. 20192020	06 07	5/46

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 araştırmanın 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 gönülleri bilgilendirmede kullanılan tüm dokümanlar bu kategoride değerlendirilmelidir. Her dokümanın kullanım amacı ve yeri üst yazıda açıklanmalıdır.
13	Daha önce reddedilen etik kurul kararının aslı veya aslı gibidir onaylı örneği (varsa)	
14	Araştırmaya ait etik kurul kararının aslı veya aslı gibidir onaylı örneği (varsa)	Etik kurul ve Kuruma eş zamanlı başvuru yapılabilir. Bu nedenle etik kurul kararları Kuruma ilk başvuru sırasında sunulamaz. Ancak Kurumun araştırmaya izin vermesi için, yapılacak araştırmayı ilgili etik kurulun uygun görmesi şarttır.

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-02	09.04.2010	01.04.12. 20192020	06 07	6/46

15	Araştırma Ürünü Dosyası (gerekli ise)	Başvurularda araştırma ürünü dosyası (Ek-1) sunulma zorunluluğu yoktur. Ancak Kurum gerekli gördüğü durumlarda araştırma ürünü dosyasını veya ilgili bölümlerini talep edebilir.
16	İyi İmalat Uygulamaları (İİU/GMP) Sertifikası/Belgesi	Araştırma ürünlerinin Kurum tarafından Üretim Yeri İzin Belgesine sahip bir tesiste üretilmesi ya da araştırma ürünü için Kurum tarafından verilmiş İyi İmalat Uygulamaları Sertifikası bulunması durumunda belge sunulmasına gerek yoktur. Araştırma ürünlerinin yurtdışı tesislerde üretilmesi durumunda <u>Kurumca kabul edilen</u> ilgili ülkenin yetkili otoritesi tarafından verilmiş İyi İmalat Uygulamaları Sertifikası ve/veya Üretim Yeri İzin Belgesi sunulur. <u>İlgili ülkenin yetkili otoritesinin kamuya açık olarak bu bilgileri yayımlaması durumunda söz konusu bilgiye erişmek için referans numaraları da bu kapsamda sunulabilir.</u>
17	Araştırma akademik amaçlı ise; araştırmanın akademik amaçlı olduğuna dair başvuru sahibi dışında yetkili bir kişi tarafından onaylanan imzalı belge	Yetkili kişi; dekan, dekan yardımcısı, hastane yöneticisi, başhekim, başhekim yardımcısı, anabilim dalı başkanı veya eğitim sorumlusudur.
Sadece biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları için;		
18	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.
19	Araştırma ürününe ait analiz sertifikası	
20	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;		
21	Çalışmada hakkında bilgi toplanan etkin maddeyi içeren tüm müstahzarların listesi	

2.2. Başvuru Yapılması

Hazırlanan başvuru dosyası ile Kuruma yapılacak ilk başvurular [Elektronik Başvuru Sistemi](#) üzerinden yapılır:

a) Elektronik Başvuru Sistemi İlk Başvuru İşlemi Seçimi

Klinik Araştırmalar Modülünde “İlk Başvuru” işlemi seçilir. Açılacak sayfada yer alan listeden “Yeni Başvuru” seçimi yapılır.

b) Doküman Tipi Seçimi

Doküman Tipi alanından başvuruya uygun *başvuru doküman tipi* seçilir. Bu seçim başvuruya ait başvuru ücretinin belirlenmesi için gereklidir. Başvuru ücreti ödenmesi gerekliliği belirtilen başvuruların değerlendirilebilmesi için [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanan doğru başvuru ücretinin ödenmesi gerekmektedir. Uzmanlık tezleri veya akademik amaçlı araştırmalar için başvuru ücreti talep edilmez.

a) —Başvuru Formunun Doldurulması

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12. 20192020	06 07	7/46

c) Başvuru Formu (Araştırma Detayı) Ekranın Doldurulması

Araştırma Detayı ekranı 4 ana bölümden (Genel Bilgiler, Araştırma Bilgileri, Merkez Bilgileri, Gönüllü Bilgileri) oluşur. Bu bölümlerde yer alan alanlara **Tablo 2**'de yer alan açıklamalar doğrultusunda gerekli bilgiler ~~girilerek Başvuru Formu (Araştırma Detayı) doldurulur~~ **girilir**.

Tablo 2 – ~~Başvuru Formu (Araştırma Detayı)~~

Bölüm 1 - Genel Bilgiler		
1	Başvuru Bilgileri	
1.1	Başvuru yılı	Sistem tarafından otomatik verilir. Veri girişine kapalıdır.
1.2	Araştırma türü	22/12/2017 tarihli ve 30278 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Sağlık Bakanlığı Bağlı Kuruluşları Hizmet Birimlerinin Görevleri ile Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Yönetmeliğe göre kök hücre, organ doku nakli ve geleneksel tamamlayıcı tıp uygulamaları hariç olmak üzere tedavi yöntemlerinin ve beşeri tıbbi ürünler ile sağlık beyanlı ürünlerin klinik araştırmalarıyla ilgili işlemleri yürütmek Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığının görevidir. Faz I, II, III ve IV araştırmalar, gözlemsel ilaç çalışmaları ile BY/BE çalışmaları için ilaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelikte yer alan tanımlar geçerlidir. Sağlık beyanı ise, insan sağlığına doğrudan veya dolaylı olarak faydalı olduğunu yahut hastalıklara veya belirtilerine karşı etkili olduğunu, koruduğunu, tedavi ettiğini belirten, ileri süren veya ima eden tüm ifadeler olarak tanımlanır. Beşeri tıbbi ürünler ve tıbbi cihazlar bu tanımlamanın dışında değerlendirilir. Sağlık beyanlı ürünlerin klinik araştırmaları ile tedavi yöntemlerinin (kök hücre, organ doku nakli ve geleneksel tamamlayıcı tıp uygulamaları hariç) klinik araştırmaları sağlık beyanlı ürün/yöntem araştırması olarak değerlendirilir. Bu açıklamalar doğrultusunda aşağıdaki türlerden biri seçilir: - Faz 1 - Faz 2 - Faz 3 - Faz 4 - Gözlemsel Çalışma - Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışması - Sağlık Beyanlı Ürün/Yöntem Araştırması Eğer araştırma iki fazın birleşimi şeklinde tasarlandıysa erken evre faz seçilir (Örneğin; Faz 1/2 araştırmada Faz 1 seçilir) ya da bu iki fazın sadece bir fazı ülkemizde yürütülecekse geçerli olan faz seçilir.
1.3	Protokol kodu	Destekleyici tarafından araştırma protokolü için belirlenen tanımlayıcıdır. Bu tanımlayıcı kod bilgisi girilir.
1.4	Araştırma adı	Protokolün başlığına karşılık gelen araştırmanın Türkçe adı girilir.
1.5	Destekleyici statüsü	Destekleyici araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluş olarak tanımlanır. Destekleyici bir ilaç firması gibi <u>ticari kurum/kuruluş</u> , bir dernek gibi kâr amacı gütmeyen <u>ticari olmayan kurum/kuruluş</u> veya bir <u>araştırmacı</u> olabilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12. 20192020	06 07	8/46

		Araştırmalarda fonlayıcı kamu kurumları (Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB), Üniversitelerin Bilimsel Araştırma Projeleri Birimleri gibi) veya özel kuruluşlar araştırmaya finansman/hibe sağlayabilir. Ancak bu durum fon sağlayıcının araştırmada destekleyici statüsünde olduğu manasına gelmemektedir. Destekleyicinin sorumlulukları, İKU Bölüm 6'da belirtilmektedir. Bu açıklamalar doğrultusunda aşağıdaki türlerden biri seçilir: - Ticari kurum/kuruluş - Ticari olmayan kurum/kuruluş - Araştırmacı (Akademik/Araştırmacı tarafından başlatılan araştırma)
2	Destekleyici Bilgileri	
2.1	Destekleyici adı	Araştırmanın destekleyicisi olan tüzel kişinin unvanı veya gerçek kişinin adı soyadı girilir. Bu alanda sadece Elektronik Başvuru Sistemine kayıtlı tüzel veya gerçek kişilerin arasından seçim yapılabilir.
2.2	Sisteme kayıtlı olmayan destekleyici adı	Araştırmanın destekleyicisi olan tüzel kişinin unvanı veya gerçek kişinin adı soyadı girilir. Bu alanda sadece Elektronik Başvuru Sistemine <u>kayıtlı olmayan</u> tüzel veya gerçek kişilerin bilgisi girilmelidir.
2.3	Temasa geçilecek kişi adı-soyadı	Destekleyici adına araştırmayla ilgili olarak irtibata geçilecek kişinin adı soyadı girilir.
2.4	Temasa geçilecek kişi e-posta	Destekleyici adına araştırmayla ilgili olarak irtibata geçilecek kişinin e-posta adresi girilir.
2.5	Temasa geçilecek kişi telefon	Destekleyici adına araştırmayla ilgili olarak irtibata geçilecek kişinin telefon numarası girilir.
3	Yasal Temsilci Bilgileri	
3.1	Yasal temsilci adı	Başvuru, destekleyici veya destekleyicinin yasal temsilcisi tarafından yapılabilir. Başvurunun yasal temsilci tarafından yapılması durumunda yasal temsilci olan kurum/kuruluşun ticari unvanı Elektronik Başvuru Sistemine kayıtlı firmalar arasından seçilir.
3.2	Temasa geçilecek kişi adı-soyadı	Yasal temsilci adına araştırmayla ilgili olarak irtibata geçilecek kişinin adı soyadı girilir.
3.3	Temasa geçilecek kişi e-posta	Yasal temsilci adına araştırmayla ilgili olarak irtibata geçilecek kişinin e-posta adresi girilir.
3.4	Temasa geçilecek kişi telefon	Yasal temsilci adına araştırmayla ilgili olarak irtibata geçilecek kişinin telefon numarası girilir.
4	Koordinatör Bilgileri	
4.1	Koordinatör merkez	Klinik araştırmalar, üzerinde araştırma yapılacak kimselerin emniyetini sağlamaya ve araştırmanın sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesine, takibine ve gereğinde acil müdahale yapılabilmesine elverişli ve araştırmanın

		vasfına uygun personel, teçhizat ve laboratuvar imkânlarına sahip olan; üniversite sağlık uygulama ve araştırma merkezleri, üniversitelere bağlı onaylanmış araştırma geliştirme merkezleri ve Bakanlık eğitim ve araştırma hastanelerinde tercihen klinik araştırma yapmak üzere tasarlanmış yerlerde yapılabilir. Bu merkezler ve hastanelerde yapılan klinik araştırmalara, bu merkezlerin ve hastanelerin koordinatörlüğünde veya idari sorumluluğunda olmak kaydıyla, belirtilen nitelikleri haiz diğer sağlık kurum ve kuruluşları da dâhil edilebilir. Çok merkezli araştırmalarda koordinatör, sorumlu araştırmacılar arasından destekleyici tarafından seçilir. Koordinatör olarak seçilen sorumlu araştırmacının olduğu araştırma merkezi, koordinatör merkez olarak kabul edilir. Bu açıklamalar doğrultusunda açılan merkez listesinden² koordinatör merkez olarak belirlenen araştırma merkezi seçilir. Tek merkezli bir araştırmada koordinatör merkez olarak araştırmacının yapılacağı merkez seçilir.
4.2	Koordinatörün adı-soyadı	Koordinatör olarak seçilen sorumlu araştırmacının adı soyadı bilgisi girilir. Tek merkezli bir araştırmada sorumlu araştırmacının adı soyadı bilgisi girilir.
4.3	Koordinatör e-posta	Koordinatör olarak seçilen sorumlu araştırmacının e-posta bilgisi girilir. Tek merkezli bir araştırmada sorumlu araştırmacının e-posta bilgisi girilir.
4.4	Koordinatör telefon	Koordinatör olarak seçilen sorumlu araştırmacının telefon bilgisi girilir. Tek merkezli bir araştırmada sorumlu araştırmacının telefon bilgisi girilir.
Bölüm 2 - Araştırma Bilgileri		
5	Araştırma Kapsamına Ait Bilgiler	
5.1	Kapsam	Araştırmanın yürütülme amacı veya amaçları aşağıdakilerden seçilir: - Teşhis - Tedavi - Profilaksi - Güvenlilik - Etkililik - Farmakokinetik - Farmakodinamik - Farmakogenetik - Farmakoekonomik - Diğer; yukarıda sayılanların kapsamına girmeyen araştırmalar için seçilir ve metin alanına ilgili açıklama yazılır.
5.2	Randomizasyon	Gönüllülerin araştırma kollarından birine atanma durumuna göre var ya da yok olarak seçilir.

² Üniversite tıp fakülteleri listede "Araştırma ve Uygulama Hastanesi", "Araştırma ve Uygulama Merkezi" veya "Tıp Fakültesi Hastanesi" olarak geçmektedir. Listede yer alan merkezlerin ayırt edilebilirliğinin sağlanabilmesi için çoğu merkez isminin önünde şehir adları bulunmaktadır. Arama yaparken bu hususlar dikkate alınmalıdır. (Örnek; Ankara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi)

² Aynı eğitim araştırma hastanesi veya üniversite hastanesi bünyesinde birden fazla araştırma merkezi bulunması (fakülte anabilim dallarının araştırma merkezi olması gibi) ve bu merkezlerden birinin koordinatör merkez olması durumunda bağlı olunan eğitim araştırma hastanesi veya üniversite hastanesi seçilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	10/46

5.3	Planlama	Gönüllülerin araştırma kollarına atanma stratejisi aşağıdakilerden seçilir: - Tek kollu - Paralel grup - Geri çekme (withdrawal) - Çapraz (cross-over) - Faktöryel - Basket - Umbrella - Tekrarlı (replike) - Yarı tekrarlı (yarı replike) - Diğer; yukarıda sayılanların kapsamına girmeyen araştırmalar için seçilir ve metin alanına ilgili açıklama yazılır.
5.4	Grup	Araştırmanın yürütüldüğü gönüllü popülasyonuna göre erişkin ve/veya çocuk olarak seçilir.
5.5	Körleme/Maskeleye	Araştırmaya katılan taraf/ tarafların, gönüllülere uygulanan müdahaleler (araştırma ürünü/yöntemi) hakkında bilgi sahibi olmasının engellenmesi durumuna göre aşağıdakilerden seçilir: - Açık etiketli - Tek kör - Çift kör - Çift maskeleye/sağır (double-dummy) - Üçlü kör - Diğer; yukarıda sayılanların kapsamına girmeyen araştırmalar için seçilir ve metin alanına ilgili açıklama yazılır.
5.6	Kontrol tipi	Araştırma ürününün/yönteminin karşılaştırılması durumuna göre aşağıdakilerden seçilir: - Plasebo - Tedavisiz kontrol - Doz karşılaştırması - Aktif kontrol (standart tedavi) - Tarihi kontrol - Diğer; yukarıda sayılanların kapsamına girmeyen araştırmalar için seçilir ve metin alanına ilgili açıklama yazılır.
5.7	Özel durum	Araştırılan hastalık veya tıbbi durum ile araştırma ürününün/yönteminin spesifik durumuna göre geçerli ise aşağıdakilerden seçilir: - Nadir hastalık / Yetim ilaç - Biyoteknolojik / Biyolojik ürün - Biyobenzer ürün
6	Araştırma Alanı	
6.1	Araştırma alanları	Araştırmanın odak noktası olan hastalık veya tıbbi durumunun ait olduğu araştırma alanı, açılır listeden bir veya birden fazla olacak şekilde seçilir.
6.2	Araştırılan tıbbi durum veya hastalık	Araştırmanın odak noktası olan hastalık veya tıbbi durumunun adı girilir. Bu alandaki bilgilerde bilimsel olarak kabul gören hastalık sınıflandırmaları (ICD, SNOMED ve MeSH gibi) kullanılır ve kısaltma yapılmaz.
7	Araştırmada Kullanılan Ürün/Yöntemlere Ait Bilgiler	
7.1	Ürün/Yöntem adı	Yeni kayıt eklenerek araştırmada kullanılan ürün/yöntemlerin adı girilir:

		- Araştırmada kullanılan ürünler için varsa uluslararası mülkiyeti haiz olmayan ismi (INN) ve jenerik ismi girilir, henüz INN ve jenerik bir isme sahip olmayan ürünler için kimyasal isim, şirket kodu veya seri numarası geçici olarak kullanılabilir. Ürüne ait INN veya jenerik isim belirlendiğinde ilgili alan bu ismi içerek şekilde güncellenir. - Araştırmada kullanılan yöntemler için diğer benzer yöntemlerden ayırt edilebilmesini sağlayabilecek yeterli ayrıntıya sahip bir yöntem adı girilir. - Gözlemsel çalışmalarda, hakkında bilgi toplanacak etkin maddenin adı girilir.
7.2	Ürün/Yöntem türü	Araştırmada kullanılan ürün ve yöntemlerin araştırmadaki özelliğine göre aşağıdakilerden seçilir; - Araştırılan ürün/yöntem - Karşılaştırma ürünü/yöntemi - Diğer
7.3	Maksimum doz	Araştırma ürününün/yönteminin birden fazla uygulama şekli, farmasötik formu ve dozu varsa her biri belirtilir. (Örneğin bir araştırmada günlük 5 mg, 10 mg ve 25 mg'lık tablet ve 5 mg IV araştırma ürünü kullanıyor ise bu bilgi 5mg tablet/gün, 10 mg tablet/gün, 25 mg tablet/gün ve 5 mg IV/gün şeklinde belirtilir)
7.4	Maksimum uygulama süresi	Araştırma ürünlerinin/yöntemlerinin uygulama sıklığı ve maksimum süresi belirtilir. (Örneğin araştırma ürünün 21 günlük tedavi periyotlarında 1 nci ve 14 üncü günlerde uygulandığı ve araştırmanın maksimum 8 siklus içerdiği bilgisi verilir) (Örneğin araştırma yönteminin bir aylık periyotlarla 3 kez, daha sonra 6 aylık periyotlarla 3 kez uygulanacağı bilgisi verilir)
7.5	Açıklama	Geçerli ise, araştırmada kullanılan ürün ve yöntemlerin araştırma kollarında birlikte kullanılma durumu açıklanır. (Örneğin aşağıdaki gibi bilgi verilir: Araştırma kolu 1: X 5 mg/gün + 14 günde bir Y 10 mg IV Araştırma kolu 2: X 5 mg gün + 14 günde bir Y 20 mg IV)
8	Bitiş Tarihleri ve Bütçe	
8.1	Araştırma tahmini bitiş tarihi	Araştırmanın ülkemizde öngörülen bitiş tarihi seçilir. Sadece ay biliniyorsa ayın son günü seçilir.
8.2	Gönüllü alımının tahmini bitiş tarihi	Gönüllü alımının ülkemizde öngörülen bitiş tarihi seçilir. Sadece ay biliniyorsa ayın son günü seçilir.
8.3	Araştırma bütçesi	Ülkemiz için ayrılan toplam bütçe tutarı Türk Lirası cinsinden girilmelidir.
Bölüm 3 - Merkez Bilgileri		
9	Merkez Bilgileri	
9.1	Araştırma merkezi adı	Yeni kayıt eklenerek her bir araştırma merkezinin adı girilir. İlk olarak koordinatör merkez olan araştırma merkezi girilmelidir. Merkez adları hastane türlerine göre anabilim dalı, geçerli ise bilim dalı veya klinik bilgilerini içerek şekilde yazılır.

9.2	Sorumlu araştırmacı	Her bir araştırma merkezindeki sorumlu araştırmacının adı ve soyadı girilmelidir.
Bölüm 4 – Gönüllü Bilgileri		
10	Gönüllü Grubu Bilgileri	
10.1	Grup	Araştırmaya dâhil edilmesi planlanan gönüllü grupları aşağıdakilerden seçilir: - Sağlıklı - Hasta - Çocuk - Gebeler, lohusa ve emziren kadınlar - Kısıtlı - Yoğun bakımdaki / bilinci kapalı kişiler - Geriatrik - Diğer; yukarıda sayılanların kapsamına girmeyen araştırmalar için seçilir ve metin alanına ilgili açıklama yazılır.
11	Yaş Bilgileri	
11.1	Alt sınır	Araştırmanın tasarımına göre potansiyel gönüllülerin asgari yaşı, ilgili zaman birimleri kullanılarak (hafta, ay, yaş gibi) girilir. Alt sınır olmaması durumunda "-" şeklinde veri girilir. (Örneğin; 28 gün, 12 ay, 18 yaş)
11.2	Üst sınır	Araştırmanın tasarımına göre potansiyel gönüllülerin azami yaşı, ilgili zaman birimleri kullanılarak (hafta, ay, yaş gibi) girilir. Üst sınır olmaması durumunda "-" şeklinde veri girilir. (Örneğin; 14 hafta, 24 ay, 89 yaş)
11.3	Yaş aralığı	Araştırmaya dâhil edilmesi planlanan gönüllülere ait yaş aralıkları aşağıdakilerden seçilir: - 0 – 27 gün - 28 gün – 2 yaş - 2 – 11 yaş - 12 – 17 yaş - 18 – 64 yaş - 65 yaş üstü
12	Cinsiyet Bilgileri	
12.1	Cinsiyet	Araştırmaya dâhil edilmesi planlanan gönüllülerin cinsiyet bilgileri erkek ve/veya kadın olarak seçilir.
13	Gönüllü Sayısı Bilgileri	
13.1	Toplam	Araştırma protokolüne göre dâhil edilmesi planlanan toplam gönüllü sayısı girilir. Sadece ülkemizde yürütülen araştırmalarda Türkiye rakamı ile aynı olmalıdır.
13.2	Türkiye	Araştırmaya ülkemizden dâhil edilmesi planlanan gönüllü sayısı girilir.

e)d) Doküman Ekleme

Başvuru dosyasında yer alan dokümanlar **Doküman Ekle** butonuna basılarak sisteme yüklenir:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	13/46

(1) Üst Yazı Ekleme

- Elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir.
- Doküman yükleme tipi **Üst Yazı** olmalıdır.
- Klinik araştırma doküman yükleme tipi olarak **Üst Yazı** seçilir.
- Doküman tarihi olarak üst yazının imzalandığı tarih seçilir. Birden fazla imzalayan olması durumunda son imza tarihi seçilir.
- Doküman versiyonu boş bırakılır.

(2) İlgili Belge Ekleme

- [Tablo 1](#)'de belirtilen başvuru dosyasında bulunması gereken belgeler, doküman ekleme alanından sırasıyla sisteme yüklenir. Doküman yüklenirken;
 - **Doküman Ekle** butonuna basılarak belge seçim penceresinden (dosya alanı) pdf formatındaki doküman sisteme yüklenir.
 - Doküman yükleme tipi **Ek** olmalıdır.
 - Klinik araştırma doküman yükleme tipi seçilir. Klinik araştırma doküman tipi belgelerin kategorilere ayrılmasını sağlamakta olup her bir kategoriden birden fazla belge yüklenebilir. Klinik araştırma doküman tipleri [Tablo 3](#)'te sıralanmaktadır.
 - Sisteme yüklenen belgeler için [Tablo 3](#)'te yer alan açıklamalara göre doküman tarihi ve varsa versiyon bilgisi girilir.
- Sisteme yüklenen belgelerin adları dokümanı tanımlayacak şekilde olmalıdır. (Örneğin; Protokol, BGOF, AB, CV (G.ÖZTÜRK), Sigorta, ORF, Hasta Kartı gibi)
- Belgelere ait birden fazla tarih ve versiyon bilgisi yer alıyorsa (global model ve Türkiye tarih versiyonun farklı olması gibi) ülkemizde geçerli tarih ve versiyon bilgisi girilmelidir.
- Belgelerin tarihinin bulunması esastır. Ancak belgelere ait sadece yıl bilgisi bulunuyorsa 01/01/YYYY şeklinde; sadece ay ve yıl bilgisi bulunuyorsa 01/AA/YYYY şeklinde; tarih bilgisi bulunması mümkün olmayan dokümanlar için ise bu tarih, başvuru tarihi olacak şekilde seçilir. Belge üzerinde yer alan ve üst yazıda beyan edilen gerçek tarih değerlendirmeye esas olacaktır.

Tablo 3 – Doküman Ekleme

No	Klinik araştırma doküman tipi	Doküman tarihi	Versiyon
1	Başvuru Formu (Araştırma Özeti)	Dokümanın oluşturulduğu tarih girilir.	Bilgi girilmez.
2	Protokol	Doküman tarihi girilir.	Versiyon numarası girilir.
3	Araştırma Akış Şeması ³	Dokümanın oluşturulduğu tarih girilir.	Bilgi girilmez.

³ Araştırma akış şeması, Başvuru Formu (Araştırma Özeti) dokümanının içerisinde sunulmaktadır. İlk başvuru sürecinde bu şemanın güncellenmesi halinde revizyon başvuruları sırasında veya Kurumun talep etmesi durumunda şema ayrıca sunulurken bu doküman tipi kullanılmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	14/46

4	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)	Doküman tarihi girilir.	Versiyon numarası girilir.
5	Araştırma Broşürü (AB)	Doküman tarihi girilir.	Versiyon numarası/Edisyon numarası girilir.
6	Sigorta	Tanzim tarihi girilir.	Police numarası girilir.
7	Araştırma Bütçesi	Son imza tarihi girilir.	Bilgi girilmez.
8	Olgu Rapor Formu (ORF)	Doküman tarihi girilir.	Versiyon numarası girilir.
9	Araştırma Ekibi Listesi ⁴	Dokümanın oluşturulduğu tarih girilir.	Bilgi girilmez.
10	Özgeçmiş	İmza tarihi girilir.	Bilgi girilmez.
11	Biyolojik Materyal Transfer Formu (BMTF) ⁵	Dokümanın oluşturulduğu tarih girilir.	Bilgi girilmez.
12	Yetkilendirme Belgesi	Son imza tarihi girilir.	Bilgi girilmez.
13	Gönüllü Dokümanı	Dokümanın tarihi girilir.	Versiyon numarası girilir.
14	Etik Kurul Kararı	Etik kurul karar formunda yer alan karar tarihi girilir.	Etik kurul karar formunda yer alan karar numarası girilir.
15	Diğer	Dokümanın tarihi girilir.	Versiyon numarası girilir.

Başvuru Gönderme

Başvuruyu Gönder butonuna basılarak ilk başvuru dosyası Kuruma iletilir. Başvurunun gönderilmesi sonrasında başvuru ücretinin ödenmesi ve fiziksel evrakların (Tablo 4) Kuruma teslim edilmesine ilişkin talimatlara uyularak başvuru resmi olarak evraklaştırılır. Her araştırma için sistem tarafından benzersiz bir **araştırma kodu (TİTCK Kodu)** üretilir. Başvuru sahipleri, söz konusu araştırmaya ilişkin tüm başvuruları bu araştırma kodu üzerinden yapacak veya bu araştırmaya atıfta bulunan herhangi bir başvuruda bu araştırma koduna atıfta bulunacaktır.

Tablo 4 – Fiziksel İmzalı Olarak Sunulması Gereken Belgeler

Kurum gerekli gördüğü durumlarda fiziksel olarak sunulacak belgelerde Kurumun internet sitesinde yayımlamak kaydıyla değişiklik yapılabilir.

Aşağıda belirtilen belgelerin 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun şekilde elektronik imzalı olarak sunulması esastır. Ancak bu belgelerin elektronik imzalı olarak sunulamaması durumunda güncel ve ıslak imzalı halleri fiziksel olarak sunulabilir. Fiziksel olarak sunulacak belgeler taranarak Elektronik Başvuru Sistemine eklenir ve Kurumun Evrak Birimine teslim edilir.

⁴ Araştırma ekibi listesi, Başvuru Formu (Araştırma Özeti) dokümanının içerisinde sunulmaktadır. İlk başvuru sürecinde bu listenin güncellenmesi halinde revizyon başvuruları sırasında veya Kurumun talep etmesi durumunda liste ayrıca sunulurken bu doküman tipi kullanılmalıdır.

⁵ Başvurularda Biyolojik Materyal Transfer Formlarının sunulmasına gerek bulunmamaktadır. Sadece Kurumun talep etmesi halinde sunulacak olup bu durumda bu doküman tipi kullanılmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	15/46

- Araştırma bütçe formu
- Sigorta belgeleri
- Yetkilendirme belgesi
- Özgeçmiş
- Protokol imza sayfası
- Sorumluluk devir/kabul belgesi
- Araştırmanın akademik amaçlı olduğuna dair belge
- İyi İmalat Uygulamaları (İİU/GMP) sertifikası/belgesi (Apostil onaylı)

Aşağıda belirtilen belgelerin ~~güncel ve~~ ıslak imzalı hallerinin fiziksel olarak ya da tercihen elektronik imzalı olarak sunulması gerekmektedir. Fiziksel olarak sunulacak belgeler taranarak Elektronik Başvuru Sistemine eklenir ve Kurumun Evrak Birimine teslim edilir.

- Etik kurul kararı

2.3. İlk Başvuruların Takibi ve Revizyonu

İlk başvuruları listelemek, başvuruların detayını görüntülemek ya da başvuruları düzenleyebilmek için Elektronik Başvuru Sistemi Klinik Araştırmalar Modülünde “**İlk Başvurularım**” alanı kullanılır.

a) Etik Kurul Kararı Sunumu

Başvuru sahibi tarafından etik kurula ve Kuruma eş zamanlı olarak başvuru yapılabilir. Bu nedenle başvurular sırasında etik kurul kararı Kuruma sunulamayabilir. Böyle bir durumda ilk başvurusu yapılan bir araştırmaya ait etik kurul kararının Kuruma sunulması için;

- Elektronik Başvuru Sistemi Klinik Araştırmalar Modülünden “**İlk Başvurularım**” seçilir.
- İlk Başvurularım alanında ilgili araştırmanın olduğu satırda **Düzenle** butonuna basılır.
- Doküman Ekleme ekranından elektronik imzalı üst yazı ve en az bir etik kurul kararı sisteme yüklenir.
- Dokümanların yüklenmesine ilişkin [2.2\(d\) - Doküman Ekleme](#) maddesindeki talimatlara uyulur.
- **Başvuruyu Gönder** butonuna basılarak etik kurul kararı Kuruma iletilir. Başvurunun gönderilmesi esnasında fiziksel evrakların ([Tablo 4](#)) Kuruma teslim edilmesine ilişkin talimatlara uyularak başvuru resmi olarak evraklaştırılır.

b) İlk Başvurunun Revizyonu

Kurumun başvuruları değerlendirmesi neticesinde tespit edilen eksiklikler ile ihtiyaç duyulan ek bilgi ve açıklamalar başvuru sahibine resmi yazı ile bildirilir. Bu durumda araştırma Kurum tarafından düzenlenebilir hale getirildikten sonra ilk başvuru dosyasının revize edilebilmesi için başvuru sahibi tarafından gerekli bilgi, belge ve açıklamalar ile revizyon başvurusunda bulunulur:

- Elektronik Başvuru Sistemi Klinik Araştırmalar Modülünden “**İlk Başvurularım**” seçilir.
- İlk Başvurularım alanında ilgili araştırmanın olduğu satırda **Düzenle** butonuna basılır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01 04.12.20192020	06 07	16/46

- Doküman tipi olarak “İlk Başvuru Revizyon” seçilir.
- ~~Başvuru formunda (araştırma detayı)~~**Araştırma Detayında** revize edilmesi gereken bölümler **Tablo 2**’deki açıklamalara uygun şekilde güncellenir.
- Dokümanların yüklenmesine ilişkin **2.2(d) - Doküman Ekleme** maddesindeki talimatlara uyulur.
- **Başvuruyu Gönder** butonuna basılarak revizyon başvurusu Kuruma iletilir. Başvurunun gönderilmesi sonrasında fiziksel evrakların (**Tablo 4**) Kuruma teslim edilmesine ilişkin talimatlara uyularak başvuru resmi olarak evraklaştırılır.

Revize edilmiş ilk başvuru dosyasına ait etik kurul kararlarının Kuruma iletilebilmesi için **2.3(a) – Etik Kurul Kararı Sunumu** maddesindeki talimatlara uyulur.

2.4. Araştırma Başvurusunun Geri Çekilmesi

Başvuru sahibi, araştırma başvurusunu değerlendirme sürecinde istediği zaman geri çekebilir. Başvurunun geri çekilmesi için nedenleri ile birlikte Elektronik Başvuru Sistemi Genel Evrak Başvurusu üzerinden başvuruda bulunulur.

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

2.5. Başvuru Dosyalarının Değerlendirilmesi ve Araştırma İzni

Değerlendirme süreci devam eden bir araştırma için ek bilgi ve doküman sunulmak isteniyorsa nedenleri ile birlikte Kuruma Elektronik Başvuru Sistemi Genel Evrak Başvurusu üzerinden başvuruda bulunulur. Başvuru gerekçesinin geçerli görülmesi halinde başvuru Kurum tarafından düzenlenebilir hale getirilir ve değerlendirme süresi baştan başlatılır.

Başvurunun usulüne uygun olarak yapılması, başvuruda bulunması gereken bilgi ve belgelerde eksiklik bulunmaması ve etik kurul kararının sunulması hâlinde başvurunun Kurum tarafından incelenerek otuz gün içinde sonuçlandırılması esastır. Genetik olarak modifiye edilmiş organizma taşıyan ürünler ile hücrel tedaviler veya gen tedavisi içeren ürünler kullanılarak yürütülecek klinik araştırmalar ile sağlık beyanlı ürün/yöntem klinik araştırmalarının değerlendirilmesinde Kurumun inceleme süresi için belirlenen süreye ilâve olarak otuz günlük bir süre eklenebilir.

Kurum araştırmanın yürütülmesine dair olumsuz bir karar vermişse, bunu gerekçeli olarak başvuru sahibine resmi yazı ile bildirir. Başvuru sahibi bir kereye mahsus olmak üzere kararda belirtilen hususlarda gerekli değişiklikleri yaparak tekrar başvuruda bulunabilir veya karara gerekçeli olarak on beş gün içinde itiraz edebilir. Bu süreçte inceleme süresi durdurulur. Talep edilen değişiklikler yerine getirilmediğinde veya bu konuda kabul edilebilir bir gerekçe sunulamaması hâlinde Kurum araştırmayı reddedebilir.

Kurumun araştırmaya izin vermesi halinde araştırmaya ait **İlk Uygunluk Yazısı** düzenlenir ve bu resmi yazı başvuru sahibine bildirilir. Kurum, ilgili mevzuat gereği etik kurul onayı olmayan araştırmalara izin veremez. Kurum izninin zorunlu olduğu araştırmalar, Kurumun izni olmadan başlatılamaz.

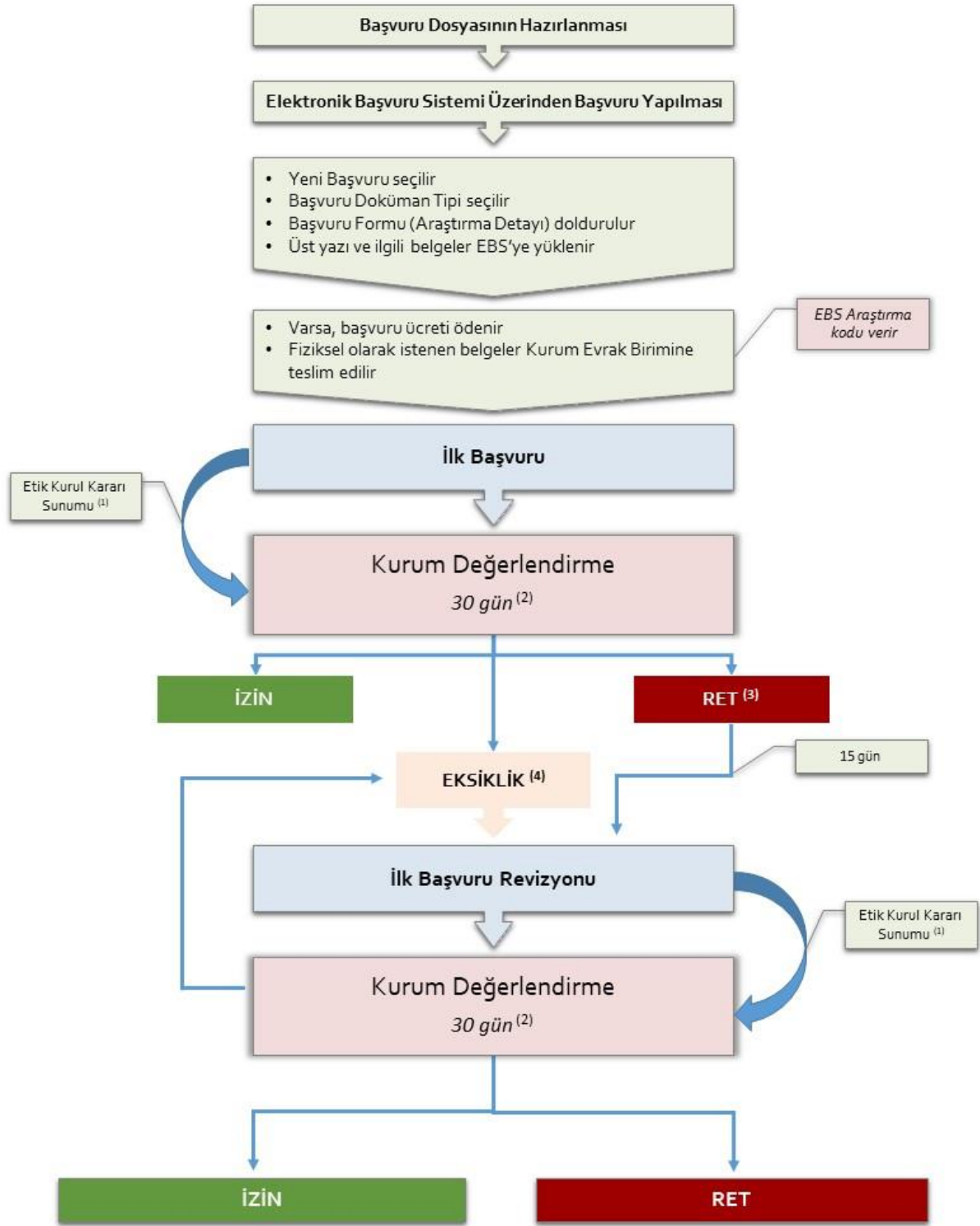
İlk başvurulara ilişkin Kurum tarafından yapılan değerlendirme sonucu oluşturulan resmi yazıların takibi “**Elektronik Başvuru Sistemi Başvuru Listesi/Cevaplanan Başvurularım**” alanından yapılır.

Onaylanan araştırmaları listelemek ve araştırmaların detaylarını görüntülemek için Elektronik Başvuru Sistemi Klinik Araştırmalar Modülünde “**Onaylı Araştırmalarım**” alanı kullanılır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.2019 2020	06 07	17/46

Onaylı Araştırmalarım alanında yer alan veriler sadece bilgi amaçlı olup herhangi bir onayı ifade etmemektedir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.2019 04.12.2020	06 07	18/46



(1) Etik Kurul ve Kuruma eş zamanlı başvuru yapılabilir.

(2) Genetik olarak modifiye edilmiş organizma taşıyan ürünler ile hücre tedavileri veya gen tedavisi içeren ürünler kullanılarak yürütülecek klinik araştırmalar ile sağlık beyanları ürün/yöntem klinik araştırmalarının değerlendirilmesinde Kurumun inceleme süresi için belirlenen süreye ilâve olarak otuz günlük bir süre eklenebilir.

(3) Kurum araştırmaya dair ret kararı vermişse, bunu gerekçeli olarak başvuru sahibine bildirir. Başvuru sahibi bir kereye mahsus olmak üzere kararda belirtilen hususlarda gerekli değişiklikleri yaparak

tekrar başvuruda bulunabilir veya karara gerekçeli olarak on beş gün içinde itiraz edebilir. Bu süreçte inceleme süresi durdurulur. Talep edilen değişiklikler yerine getirilmediğinde veya bu konuda kabul edilebilir bir gerekçe sunulamaması hâlinde Kurum araştırmayı reddedebilir.

(4) Kurumun başvuruları değerlendirmesi neticesinde tespit edilen eksiklikler ile ihtiyaç duyulan ek bilgi ve açıklamalar başvuru sahibine bildirilir. Başvuru sahibi, gerekli bilgi, belge ve açıklamalar ile ilk başvuru dosyası revize ederek tekrar başvuruda bulunur.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.2019, 12.2019, 2020	0607	19/46

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 5 – 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 7'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 6](#)'da 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 6 – 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.</i> <i>Sertifika/Polisenin 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 güvenlik 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.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	21/46

3.4. Başvuru Dosyası

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

a) Üst Yazı

[Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanan üst yazı şablonu kullanılarak hazırlanır ve yetkili kişi(ler) tarafından elektronik olarak imzalanarak başvuru dosyasına eklenir.

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 ederek, her bir çalışma için ayrı ayrı Kuruma başvuruda bulunmalıdır.

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.

Kurum tarafından düzenlenmiş eksiklik yazılarına cevabi başvurularda üst yazıda aşağıdaki bilgilere yer verilir:

- İlgili eksiklik yazısının tarihi ve giden evrak sayısı,
- Kurum tarafından talep edilen bilgi ve belgelere ilişkin cevaplar/açıklamalar,
- Cevaplar/açıklamalara ilişkin dosyanın ekindeki belgelere yapılan atıflar.

Daha önce yapılmış bir başvuru ile bağlantılı bir başvuruda, ilgili başvurunun tarih ve evrak sayısına ilişkin bilgi ile başvuruların bağlantısına ilişkin açıklamaya üst yazıda yer verilir.

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 yazıyı imzalayarak taahhüt etmiş olur.

b) İlgili Belgeler

Halihazırda araştırmada kullanılan veya Kurumun 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.

Değişiklik türlerine göre başvuruya eklenmesi gereken belgeler [Tablo 7](#)'de yer almaktadır. Yapılabilecek değişiklikler [Tablo 7](#)'de yer alan değişiklik türleri ile sınırlı değildir.

Islak imzalı ve fiziksel olarak sunulacak belgeler ile elektronik imzalı olarak elektronik ortamda sunulacak belgeler [Tablo 4](#)'te açıklanmaktadır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01 04.12.20192020	06 07	22/46

Tablo 7 – Önemli Değişiklik/Değişiklik Başvurularında Bulunması Gereken Belgeler

Protokol
- Değişikliklerin gösterildiği doküman - Nihai versiyon - Çok merkezli araştırmalarda koordinatör, tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacı tarafından imzalanmış protokol imza sayfası
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)
- Değişikliklerin gösterildiği doküman – global model (varsa)⁶ - Nihai versiyon – global model (varsa)⁶ - Değişikliklerin gösterildiği doküman - Nihai versiyon - Koordinatör merkeze özgü versiyon
Araştırma Broşürü (AB)
- Değişikliklerin gösterildiği doküman - Nihai versiyon
Sigorta
- Sigorta sertifikası - Sigorta poliçesi - Sigorta zeyilnameleri (varsa) - Genel ve özel şartlar
Sigorta Süresi Uzatma
- Bir önceki döneme ait sigorta belgeleri (<i>sertifika, poliçe, zeyilnameler</i>) - Sigorta sertifikası / Sigorta poliçesi / Sigorta zeyilnamesi
Araştırma Bütçesi
- Değişikliklerin gösterildiği doküman - Nihai araştırma bütçe formu
Olgu Rapor Formu
- Değişikliklerin gösterildiği doküman - Nihai versiyon
Gönüllü / Hasta Dokümanları
- Değişikliklerin gösterildiği doküman - Nihai versiyon <i>Araştırmanın hangi aşamasında ve ne amaçla kullanılacağı, nerede kullanılacağı üst yazıda açıklanmalıdır.</i>
Koordinatör Değişikliği
- Eski ve yeni koordinatör arasındaki sorumluluk devir/kabul belgesi - Yeni koordinatöre ait özgeçmiş

⁶ Global model BGOF bilgilendirme amaçlı sunulmaktadır, sunulması zorunlu değildir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	23/46

- Yeni koordinatöre ait protokol imza sayfası Kurumun internet sitesinde yer alan taslak sorumluluk devir/kabul belgesi kullanılabilir.	
İdari Sorumlu Değişikliği	
- Eski ve yeni idari sorumlu arasındaki sorumluluk devir/kabul belgesi - Yeni idari sorumluya ait özgeçmiş Kurumun internet sitesinde yer alan taslak sorumluluk devir/kabul belgesi kullanılabilir.	
Sorumlu Araştırmacı Değişikliği	
- Eski ve yeni sorumlu araştırmacı arasındaki sorumluluk devir/kabul belgesi - Yeni sorumlu araştırmacıya ait özgeçmiş Kurumun internet sitesinde yer alan taslak sorumluluk devir/kabul belgesi kullanılabilir. 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.	
Gönüllü Sayısı Değişikliği	
- Araştırma bütçe formu (güncelleme gerekli ise) - Sigorta (güncelleme gerekli ise) Ülkemizden dâhil edilecek gönüllü sayısının artırılması için gerekçesiyle birlikte etik kuruldan onay ve Kurumdan izin alınmalıdır. Araştırma bütçe formunda gönüllü sayısı belirtilmemektedir ancak gönüllü sayısının güncellenmesiyle bütçe formundaki miktarlar/tutarlarda değişiklik olması durumunda bütçe formu güncellenir. Onaylı sigorta belgelerindeki gönüllü sayısının, güncellenecek gönüllü sayısı kadar veya fazlası olması durumunda sigorta belgelerinin güncellenmesi gerekmez.	
Merkez İlavesi (Eklenmesi)	
- Sorumlu araştırmacı özgeçmişi - Araştırma bütçe formu - Sigorta (güncelleme gerekli ise) Sigorta belgelerinde merkez bilgilerine ilişkin bilgiler varsa sigorta belgeleri güncellenir.	
Merkez Çıkarma/Kapatma	
Merkez çıkarma/kapatma başvurularında, başvuru sahibi tarafından Başvuru Formu (Araştırma Detay) ekranında yer alan Merkez Listesi güncellenmez. Modül üzerindeki kapatma/çıkarma işlemleri Kurum tarafından yapılır. Merkezlerin durumu "Onaylı Araştırmalarım" ekranından takip edilebilir.	
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. Araştırma bütçesi ve sigorta belgelerinin güncellenmesi gerekli değildir.
Gönüllü taranmış ve/veya gönüllü alımı gerçekleştirilmiş ancak aktif gönüllüsü (takip	Başvuru bilgilendirme olarak yapılabilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	24/46

döneminde olanlar da dâhil) bulunmayan merkezin kapatılması	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>	
- Eski ve yeni destekleyici arasındaki devir belgesi - Güncellenen dokümanlar - Geçerliliğini koruyan dokümanlar için taahhüt (gerekli ise)	
Yasal Temsilci Değişikliği	
- Sözleşmeli araştırma kuruluşu yetkilendirme belgesi - Değişikliğe bağlı olarak güncellenmesi gereken dokümanlar (araştırma bütçesi, sigorta vb.)	
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) - Geçici durdurmanın tarihi (gün, ay, yıl olarak), - Geçici durdurmanın nedenleri, - Araştırmanın durdurulduğu sırada tedavi görmeye devam eden hastagönüllü sayısı ve merkezlere göre dağılımı, - Geçici durdurma sırasında tedavi gören gönüller 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) - Araştırmanın Kurumun yeniden başlatmaya izin verdiği tarihten ileri bir tarihte başlatılması planlanıyorsa, planlanan yeniden başlatma tarihi (gün, ay, yıl olarak), - Yeniden başlatma talebinin gerekçesi, - Geçici durdurma sonrasında alınan aksiyonlar ve sonuçları, - Genel risk/yarar değerlendirmesi.	

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	25/46

3.5. Başvuru Yapılması

Hazırlanan başvuru dosyası ile Kuruma yapılacak değişiklik/bilgilendirme başvuruları [Elektronik Başvuru Sistemi](#) üzerinden yapılır:

a) Elektronik Başvuru Sistemi Klinik Araştırmalar Modülünden “**Değişiklik/Bilgilendirme**” işlemi seçilir.

b) Araştırma sorgulama ekranında araştırma kodu aranarak başvuru yapılacak ilgili araştırma bulunur.

c) **Doküman Tipi** alanından başvuruya uygun *başvuru doküman tipi* seçilir. Bu seçim başvuru ücretinin belirlenmesi için gereklidir. Başvuru ücreti ödenmesi gerekliliği belirtilen başvuruların değerlendirilebilmesi için [Kurumun internet sitesinde](#) yayımlanan doğru başvuru ücretinin ödenmesi gerekmektedir. Uzmanlık tezleri veya akademik amaçlı araştırmalar için başvuru ücreti talep edilmez.

- Önemli değişiklik ve değişiklik ve/veya bilgilendirme başvurularının birleştirilmesi durumunda başvuru doküman tipi olarak ilgili önemli değişiklik başvurusu seçilir.
- Değişiklik ve bilgilendirme başvurularının birleştirilmesi durumunda başvuru doküman tipi olarak ilgili değişiklik başvurusu seçilir.
- Kurumun tespit ettiği eksikliklere istinaden yapılan başvurular için başvuru doküman tipi olarak “Eksiklik Cevap” seçilir. Ancak başvurunun eksiklik cevabı dışında herhangi bir önemli değişiklik ve/veya değişiklik başvurusu içermesi durumunda ilgili başvuru doküman tipi seçilir.

d) Önemli Değişiklik Listesi ve Değişiklik Listesinden uygun değişiklik türleri ([Tablo 5](#) ve [Tablo 6](#)) seçilir.

e) Değişiklik gerekçesi ilgili alana girilir.

f) Yapılan değişiklik, *başvuru formunda Araştırma Detayında* bir güncelleme gerektiriyorsa ilgili bölümler güncellenir. *Başvuru formuna (araştırma Araştırma detayı) ekranına Tablo 2’de* yer alan açıklamalar doğrultusunda bilgiler girilir. Önemli Değişiklik Listesi ve Değişiklik Listesinde seçilen değişiklik türlerine göre *başvuru formu bu ekran* değiştirilebilir hale gelmektedir. Seçilen türlerden herhangi biri *formu Araştırma Detayı ekranını* etkilemiyorsa *form alanı bu ekran* salt okunur olarak görüntülenir. *Başvuru formunda Araştırma detayı ekranında* değişiklik yapılacak ise Önemli Değişiklik Listesinde yer alan “**Başvuru formundaki bilgilere ilişkin değişiklik**” seçilmelidir.

g) Başvuru dosyasındaki üst yazı ve ilgili belgeler, dokümanların yüklenmesine ilişkin [2.2\(d\) - Doküman Ekleme](#) maddesindeki talimatlara uyularak sisteme yüklenir.

h) **Başvuruyu Gönder** butonuna basılarak başvuru dosyası Kuruma iletilir. Başvurunun gönderilmesi esnasında başvuru ücretinin ödenmesi ve fiziksel evrakların ([Tablo 4](#)) Kuruma teslim edilmesine ilişkin talimatlara uyularak başvuru resmi olarak evraklaştırılır.

3.6. Değişikliklerin Değerlendirilmesi

Başvurunun usulüne uygun olarak yapılması, başvuruda bulunması gereken bilgi ve belgelerde eksiklik bulunmaması durumunda başvurunun Kurum tarafından incelenerek otuz gün içinde sonuçlandırılması esastır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	26/46

Kurumun başvuruya ilişkin değerlendirmesi resmi yazı ile başvuru sahibine bildirilir. Değerlendirme sonucunda başvuruya ilişkin eksiklik tespit edilmesi; bilgi, belge ve aksiyon talep edilmesi durumunda ilgili talepler destekleyici veya yasal temsilcisi tarafından tamamlanarak Kuruma gerekli açıklama ve belgeler ile başvuruda bulunulur. Başvuruların reddedilmesi başvuru sahibinin değişiklik başvurusunu yeniden sunma hakkını ortadan kaldırmaz.

Değişikliklere ilişkin Kurum tarafından yapılan değerlendirme sonucu oluşturulan resmi yazıların takibi “**Elektronik Başvuru Sistemi Başvuru Listesi/Cevaplanan Başvurularım**” alanından yapılır.

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 5 – 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 durdurulması ve yeniden başlatılması talebine ilişkin başvurular önemli değişiklik kapsamındadır. (Tablo 5 – No.10/11) (Tablo 7)

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

3.9. Başvuru Sahibi Değişikliği

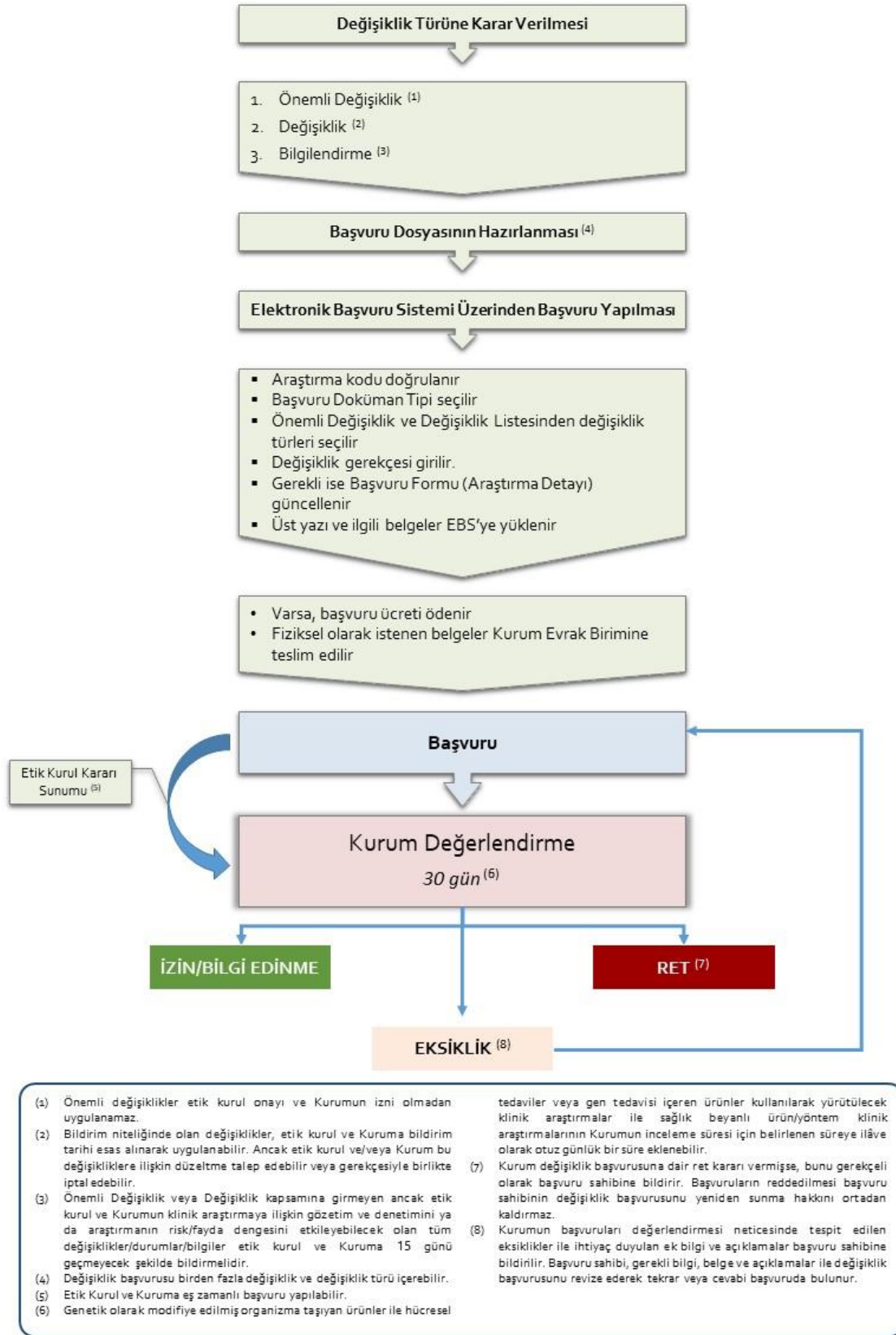
Başvurular, gerçek veya tüzel kişi olan destekleyici tarafından ya da destekleyicinin görevlendireceği Türkiye’de ikamet eden sözleşmeli araştırma kuruluşu (destekleyicinin yasal temsilcisi) tarafından Kuruma yapılır. Başvuru sahibinin değişmesi durumunda yeni başvuru sahibi Elektronik Başvuru Sistemi Genel Evrak Başvurusu üzerinden başvuruda bulunur. (Tablo 5 – No.17/18) (Tablo 7) Kurumun değerlendirmesi neticesinde araştırma sistem üzerinde yeni başvuru sahibine tanımlanır.

3.10. Araştırmanın Başlatılamaması

Kurum tarafından izin verilmesine rağmen izin tarihini takip eden doksan gün içerisinde bir araştırma başlatılamamış ise başlatılamama gerekçesi Madde 3.3’e uygun olarak Kuruma bildirilir. Bu durumun devam etmesi halinde her doksan günlük periyotta bilgilendirme başvurusu tekrarlanır. Kurum araştırmanın makul sürede başlatılamayacağına dair gerekçeye sahip ise Madde 5’te belirtildiği üzere araştırmayı sonlandırarak araştırma iznini iptal edebilir.

Araştırma izninin iptal edilmesi halinde başvuru tekrar yeni bir araştırma başvurusu olarak Kuruma sunulabilir ancak bu husus üst yazıda belirtilmelidir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	27/46



Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.2019 2020	0607	28/46

4. BİLDİRİMLER

Bildirimlerin Kuruma düzenli olarak iletilmesinden başvuru sahibi sorumludur. [Tablo 8](#)'de yer alan bildirim türlerindeki bildirimler Elektronik Başvuru Sistemi Klinik Araştırmalar Modülünün “**Bildirim Başvurusu**” alanından yapılır.

Tablo 8 – Bildirim Türleri

1	Yıllık Bildirim
2	Sonlanım Bildirimi
3	Güvenlilik Bildirimi: CAO/SUSAR Bildirimi
4	Güvenlilik Bildirimi: SUSAR 6 Aylık Sıralı Liste Bildirimi
5	Güvenlilik Bildirimi: Yıllık Güvenlilik Raporu (ASR) Bildirimi
6	Güvenlilik Bildirimi: Geliştirme Güvenlilik Güncelleme Raporu (DSUR) Bildirimi
7	Tarih Bildirimi: Başlama Tarihi Bildirimi
8	Tarih Bildirimi: İlk Gönüllü İlk Vizit Tarihi Bildirimi
9	Tarih Bildirimi: Gönüllü Alımı Sonlanım Tarihi Bildirimi
10	Personel Görevlendirme Bildirimi: Yardımcı Araştırmacı
11	Personel Görevlendirme Bildirimi: Araştırma Eczacısı
12	Personel Görevlendirme Bildirimi: Araştırma Hemşiresi
13	Personel Görevlendirme Bildirimi: İzleyici
14	Personel Görevlendirme Bildirimi: Katılımcı Hekim
15	Personel Görevlendirme Bildirimi: Saha Görevlisi
16	Personel Görevlendirme Bildirimi: Veri Giriş Destek Personeli
17	Personel Görevlendirme Bildirimi: Diğer
18	Araştırma Sonuç Raporu Bildirimi
19	Personel Görevlendirme Sonlanım Bildirimi (No:10 – 17’de belirtilen personel görevlendirme bildirimlerine ait)

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 Kuruma bildirilir. ~~Araştırma, Kurum tarafından izin verilmesine rağmen izin tarihinden itibaren 90 gün içerisinde başlatılamamış ise başlatılamama sebepleri açıklanır.~~ Hangi merkezin açıldığı bildirimde açıklanır. Bildirime ilişkin elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir.

4.2. İlk Gönüllü İlk Vizit Tarihi Bildirimi

Araştırmada ülkemizdeki ilk gönüllünün ilk vizit tarihi 15 gün içerisinde Kuruma bildirilir. Bu gönüllünün hangi merkezde olduğu bildirimde açıklanır. Bildirime ilişkin elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	29/46

4.3. Gönüllü Alımının Sonlanım Tarihi Bildirimi

Araştırmada ülkemizdeki gönüllü alımının sonlandırıldığı tarih 15 gün içerisinde Kuruma bildirilir. Gönüllü alımının tekrar başlatılabilmesi için Kuruma başlatma gerekçesi ile birlikte başvuru yapılır (Tablo 7). Bildirime ilişkin elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir.

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 kadar bildirilir. (Örneğin 01.01.2018 – 31.12.2018 tarih aralığını kapsayan yıllık bildirimin 31 Ocak 2019 tarihine kadar yapılması gerekmektedir.) Kurum gerekli gördüğü durumlarda Kurumun internet sitesinde yayımlamak kaydıyla yıllık bildirim takvimini değiştirebilir. Kurum ve/veya etik kurul araştırmanın niteliğine göre daha kısa aralıklarla bildirim (ilerleme raporu) yapılmasını talep edebilir. Yıllık bildirimler araştırma sonlanana kadar yapılmalıdır.

Tablo 9 – Yıllık Bildirim Modül İşlemleri

1	Bildirim süre başlangıç	Sistem tarafından verilir, veri girişine kapalıdır.
2	Bildirim süre bitiş	Devam eden araştırmalar için ilgili yılın 31 Aralık tarihi seçilir.
3	Araştırma ürününün terapötik etkinliğinin veya incelenen diğer etkinliklerinin bildirim süresi içindeki gözlemlere göre değerlendirmesi	İyi, Orta, Zayıf ya da Bilinmiyor olarak seçilir.
4	Araştırmacı ödemesi	Bildirim tarihi aralığında araştırmacılar adına araştırma merkezlerine yapılan toplam ödeme miktarı girilir. TL cinsinden belirtilir.
5	Araştırma merkezi ödemesi	Bildirim tarihi aralığında araştırma merkezlerine yapılan araştırmacı ödemeleri hariç toplam ödeme miktarı girilir. TL cinsinden belirtilir.
6	Bildirim kapsadığı tarih aralığında araştırma için ülkemizde harcanan toplam bütçe tutarı	Toplam bütçe tutarı; bildirim tarihi aralığında araştırma ürünü, karşılaştırma ürünü, premedikasyon ve kurtarma ilaçları bedelleri, araştırmacı ödemeleri, tetkik ve diğer tedavi bedelleri, gerekli teçhizat bedelleri, saha görevlisi hizmet alımı bedelleri, gümrük ve ithalat ödemeleri gibi ülkemizde ilgili araştırmaya ait yapılan tüm ödemeleri kapsar. TL cinsinden belirtilir.
7	Açıklama	Araştırma ürünleri ile ilgili olarak bildirim süresi içinde yapılan etkililik değerlendirmesi varsa belirtilir. Varsa, araştırmaya ilişkin açıklanmasında fayda görülen hususlar belirtilir.
8	Gönüllü sayısı bilgileri	Araştırmanın başlamasından itibaren bildirimin bitiş tarihine kadar araştırma kapsamında taranan, dâhil edilen, ayrılan ve araştırmayı tamamlayan gönüllü sayıları merkez bazında girilir.

9	Advers olay sayısı bilgileri	Bildirimin kapsadığı tarih aralığında ve araştırma boyunca gerçekleşen ülkemizdeki Ciddi Advers Olay / Reaksiyon ve Şüpheli Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyon (SUSAR) rakamları girilir.
10	Doküman ekleme	Elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir. Yıllık bildirim formu sisteme yüklenir.

4.5. Personel Görevlendirme Bildirimleri

Araştırma ile ilgili görevlendirmelerden bildirim niteliğinde olanlar ile karar ve izin gerektirenler 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.

Tablo 10 – Personel Görevlendirme Bildirimleri Modül İşlemleri

1	Görevli olduğu merkez(ler)	Araştırmada görevlendirilen personelin görev yapacağı merkez veya merkezler açılır listeden seçilir.
2	TC kimlik no	Araştırmada görevlendirilen personele ait TC kimlik numarası ile sorgulama yapılır; sorgulama sonucunda TC Kimlik No, Ad ve Soyad bilgileri sistemde görüntülenir. TC kimlik numarası ile bildirim yapılması tercih edilmelidir.
3	Telefon numarası E-posta adresi	Araştırmada görevlendirilen personelin güncel iletişim bilgileri yazılır.
4	Görev yaptığı kurum/kuruluş Bağlı olduğu kurum/kuruluş	Araştırmada görevlendirilen personelin görev yaptığı veya bağlı bulunduğu kurum/kuruluş adı yazılır.
5	Mezun olduğu üniversite/fakülte	Araştırmada görevlendirilen personelin eğitim bilgileri yazılır.
6	Akademik unvan	Araştırmada görevlendirilen personelin varsa akademik unvanı açılır listeden seçilir. “Diğer” seçilmesi durumunda metin alanına ilgili unvan yazılır.
7	İKU eğitimi	Araştırmada görevlendirilen personelin İyi Klinik Uygulamaları/Klinik Araştırma Eğitimi var ise ilgili kutu işaretlenir. Eğitime ilişkin bilgiler yazılır; - Eğitimin adı, - Eğitimin tarihi (bir günden fazla süren eğitimler için başlangıç tarihi seçilir), - Eğitimin alındığı Kurum (eğitimi düzenleyen Kurum) ismi, - Gerekli ise, açıklama.
8	Personelin görev aldığı diğer araştırmalar	Araştırmada görevlendirilen personelin görev aldığı diğer klinik araştırmalar protokol kodu-TİTCK kodu belirtilecek şekilde yazılır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01 04.12.20192020	06 07	31/46

9	Açıklama	Varsa, görevlendirmeye ilişkin açıklanmasında fayda görülen hususlar belirtilir.
10	Saha Görevlisi Görevlendirme Bildirimi	
Saha görevlisi görevlendirme bildirimlerinde;		
- Görevlendirilen saha görevlisi, destekleyicisi farklı olan araştırmalarda görev alıyor ise ilgili kutu işaretlenir ve gerekçesi belirtilir. - Görevlendirilen saha görevlisi, beşten fazla sorumlu araştırmacı ile çalışıyor ise ilgili kutu işaretlenir ve gerekçesi belirtilir. - Görevlendirilen saha görevlisi, araştırma merkezi personeli ise aşağıdaki belgeler sisteme yüklenir: ▪ Merkez Organizasyon Yönetimi Hizmeti İçin Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Saha Görevlisi Talep Formu ▪ Görev Kabul Belgesi ▪ Saha Görevlisi Projeleri Güncel Durum Tablosu - Görevlendirilen saha görevlisi sözleşmeli araştırma kuruluşu personeli ise aşağıdaki belgeler sisteme yüklenir: ▪ Merkez Organizasyon Yönetimi Hizmeti İçin Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Saha Görevlisi Talep Formu ▪ Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu Şirket İçi Yetkilendirme Belgesi ▪ Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu Şirket İçi Görev Kabul Belgesi ▪ Saha Görevlisi Projeleri Güncel Durum Tablosu		
11	Veri Giriş Destek Personeli Görevlendirme Bildirimi	
Veri giriş destek personeli görevlendirme bildirimlerinde;		
- Görevlendirilen veri giriş destek personeli araştırma merkezi personeli ise aşağıdaki belgeler sisteme yüklenir: ▪ Veri Girişi Destek Hizmeti İçin Koordinatör/Katılımcı Hekim Veri Girişi Destek Personeli Talep Formu ▪ Görev Kabul Belgesi - Görevlendirilen veri giriş destek personeli sözleşmeli araştırma kuruluşu personeli ise aşağıdaki belgeler sisteme yüklenir: ▪ Veri Girişi Destek Hizmeti İçin Koordinatör/Katılımcı Hekim Veri Girişi Destek Personeli Talep Formu ▪ Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu Şirket İçi Yetkilendirme Belgesi ▪ Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu Şirket İçi Görev Kabul Belgesi		
12	Doküman	Elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir. İlgili dokümanlar sisteme yüklenir. (No:10-11’de belirtilen dokümanların yüklenmesi zorunludur)

Araştırmada görevlendirilen personellerin görevinin sonlanması halinde Elektronik Başvuru Sistemi Klinik Araştırmalar Modülü üzerinden “**Personel Görevlendirme Sonlanım Bildirimi**” yapılır:

- İlgili kişi ve görevlendirmeye ait evrak sayısı açılır listeden seçilir.
- Görev sonlanım tarihi girilir.
- Başvuruya ilişkin elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	32/46

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 Kuruma 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.

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

Tablo 11 – Güvenlilik Bildirimleri

No	Tür	Bildirim Zamanı	Açıklama
1	Ölümle neticelenmiş veya hayatı tehdit edici şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar (SUSAR)	7 gün içinde	Güvenlilik Bildirimi: CAO/SUSAR Bildirimi seçilerek bildirim yapılır.
2	Diğer şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyonlar (SUSAR) (No:1 de belirtilenler hariç SUSAR)	15 gün içinde	Güvenlilik Bildirimi: CAO/SUSAR Bildirimi seçilerek bildirim yapılır. No:1 kapsamına girmeyen SUSAR'ların daha sonra ölümle neticelenmiş veya hayatı tehdit edici şüpheli beklenmeyen ciddi advers reaksiyon haline gelmesi durumunda yedi gün içinde tekrar SUSAR bildirimi yapılır. Böyle bir durumda sistem tarafından verilen ilk bildirim numarası (takip no) takip bildirimi alanlarında belirtilir.
3	No:1 için tamamlama raporu	8 gün içinde	Güvenlilik Bildirimi: CAO/SUSAR Bildirimi seçilerek bildirim yapılır. No:1 SUSAR'lar için yapılan ilk bildirimde bilgilerin tam olmaması durumunda ek sekiz gün içinde tam raporun bildirimi yapılır. Böyle bir durumda sistem tarafından verilen ilk bildirim numarası (takip no) takip bildirimi alanlarında belirtilir.
4	No:1 ve No:2 için takip raporu	15 gün içinde	Güvenlilik Bildirimi: CAO/SUSAR Bildirimi seçilerek bildirim yapılır. Daha önce bildirilen bir SUSAR hakkında ek bilgiler elde edildiğinde bu bilgiler 15 gün içinde takip raporu şeklinde bildirilir. Takip raporlarında sistem tarafından verilen ilk bildirim numarası (takip no) ve kaçınıcı takip bildirimi olduğu takip bildirimi alanlarında belirtilir.
5	SUSAR sıralama listesi	En az 6 ayda bir Veri kilitleme noktasından sonra 3060 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

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	33/46

			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 araştırmaya verdiği ilk iznin tarihiyle başlar ve araştırmanın sona erdirilmesi ile tamamlanır.
6	Yıllık güvenlik raporu (ASR)	Yılda bir kez Veri kitleme noktasından sonra 70 gün içinde	Kurum gerekli gördüğü durumlarda veya kısa süreli araştırmalarda daha kısa sürede de rapor isteyebilir.
7	Geliştirme güvenlik güncelleme raporu (DSUR)	Yılda bir kez Veri kitleme noktasından sonra 60 gün içinde	Kurum gerekli gördüğü durumlarda veya kısa süreli araştırmalarda daha kısa sürede de rapor isteyebilir. DSUR sunulduğu durumlarda yıllık güvenlik raporu sunulmasına gerek yoktur.

Tablo 12 – Güvenlilik Bildirimleri Modül İşlemleri

1	CAO/SUSAR Bildirimi	- CAO/SUSAR'ın meydana geldiği merkez, açılır listeden seçilir. - CAO/SUSAR'ın meydana geldiği gönüllü kodu yazılır. - Yapılan bildirim takip bildirimi ise ilk bildirimde ait sistem tarafından verilen takip no yazılır. Eğer ilk bildirim ise "0" yazılır. - Kaçınıcı takip bildirimi olduğu yazılır. - Elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir. - Advers olay formu/CIOMS formu sisteme yüklenir. (İngilizce olarak sunulabilir) - Araştırmada meydana gelen daha önceki CAO/SUSAR bildirimlerine ait özet tablo sisteme yüklenir.
2	SUSAR 6 Aylık Sıralı Liste Bildirimi	- Sıralama listesinin başlangıç ve bitiş tarihi seçilir. - Elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir. - Sıralama listesi sisteme yüklenir. (İngilizce olarak sunulabilir) - Özet rapor sisteme yüklenir. (İngilizce olarak sunulabilir)
3	Yıllık Güvenlilik Raporu (ASR) Bildirimi	- Yıllık güvenlik raporunun başlangıç ve bitiş tarihi seçilir. - Elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir. - ASR sisteme yüklenir. (İngilizce olarak sunulabilir)
4	Geliştirme Güvenlilik Güncelleme Raporu (DSUR) Bildirimi	- Geliştirme güvenlik güncelleme raporunun başlangıç ve bitiş tarihi seçilir. - Elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir. - DSUR sisteme yüklenir. (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, geçici durdurma kararı verdiği bir araştırmayı tekrar başlatmamaya veya herhangi bir sebepten dolayı yürüyen bir araştırmanın zamanından önce sonlandırılmasına karar verirse erken sonlanım bildirimi yapılır. Erken sonlanım bildirimi “[Sonlanım Bildirimi](#)” işlemi seçilerek gerçekleştirilir. 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 bildirimi 90 gün içerisinde etik kurula ve Kuruma yapılır.

Tablo 13 – Sonlanım Bildirimi Modül İşlemleri

1	Araştırmanın erken sonlanması	Madde 4.7 'de açıklanan erken sonlanım yapılması durumunda “Erken sona erdi” işaretlenir.
2	Sonlanım tarihi	Araştırmanın sonlandırıldığı tarih seçilir.
3	Sonlandırma nedeni	Araştırmanın erken sonlandırılması durumunda ayrıntılı olarak açıklanır. Araştırmanın protokole göre öngörülen şekilde tamamlanması durumunda açıkça belirtilir.
4	Araştırma sona erdiği zaman tedavi görmeye devam eden gönüllü sayısı	Araştırmanın erken sonlandırılması durumunda tedavi görmeye devam eden gönüllü sayısı bilgisi girilir.
5	Tedavi görmeye devam eden gönüllerin tedavileri ile ilgili önerilen işlemler	Araştırmanın erken sonlandırılması durumunda tedavi görmeye devam eden gönüllüler için alınacak tedbirler açıklanır.
6	Uluslararası bir araştırma ise araştırmanın sona erdiği ülkeler	Uluslararası bir araştırmada ülkemizle birlikte araştırmanın sonlandırıldığı diğer ülkeler belirtilir. Tüm ülkelerde araştırmanın sonlandırılması durumunda ayrıca belirtilir.

7	Araştırma merkezinde kalan araştırma ürünleri	Araştırmanın erken sonlandırılması durumunda ayrıntılı olarak araştırma merkezinde kalan (gönüllülerde bulunanlar da dâhil) araştırma ürünlerinin yönetimi açıklanır. Araştırmanın protokole göre öngörülen şekilde tamamlanması durumunda merkezlerde araştırma ürünü bulunmamalıdır bu durum açıkça belirtilir.
8	Araştırmacı ödemesi	Araştırma boyunca araştırmacılar adına araştırma merkezlerine yapılan toplam ödeme miktarı girilir. TL cinsinden belirtilir.
9	Araştırma merkezi ödemesi	Araştırma boyunca araştırma merkezlerine yapılan araştırmacı ödemeleri hariç toplam ödeme miktarı girilir. TL cinsinden belirtilir.
10	Toplam araştırma bütçesi	Toplam bütçe tutarı araştırma boyunca yapılan araştırma ürünü, karşılaştırma ürünü, premedikasyon ve kurtarma ilaçları bedelleri, araştırmacı ödemeleri, tetkik ve diğer tedavi bedelleri, gerekli teçhizat bedelleri, saha görevlisi hizmet alımı bedelleri, gümrük ve ithalat ödemeleri gibi ülkemizde araştırmaya ait yapılan tüm ödemeleri kapsar. TL cinsinden belirtilir.
11	Gönüllü sayısı bilgileri	Araştırma boyunca araştırmada hedeflenen, taranan, dâhil edilen, ayrılan ve araştırmayı tamamlayan gönüllü sayıları merkez bazında girilir.

Son yıla ait bütçe rakamları

Araştırmanın sonlandırıldığı tarihteki takvim yılının 1 Ocak tarihi ile sonlanım tarihi arasındaki bütçe rakamları girilir.

(Örneğin, 28 Mayıs 2019 tarihinde sonlanan bir araştırma için 01 Ocak 2019 – 28 Mayıs 2019 tarihleri arasında yapılan ödeme miktarları sonlanım bildirimi yapılırken bildirilmelidir.)

12	Araştırmacı ödemesi	İlgili yılın 1 Ocak tarihi ile sonlanım tarihi aralığında araştırmacılar adına araştırma merkezlerine yapılan toplam ödeme miktarı girilir. TL cinsinden belirtilir.
13	Araştırma merkezi ödemesi	İlgili yılın 1 Ocak tarihi ile sonlanım tarihi aralığında araştırma merkezlerine yapılan araştırmacı ödemeleri hariç toplam ödeme miktarı girilir. TL cinsinden belirtilir.
14	Toplam araştırma bütçesi	Toplam bütçe tutarı ilgili yılın 1 Ocak tarihi ile sonlanım tarihi aralığında yapılan araştırma ürünü, karşılaştırma ürünü, premedikasyon ve kurtarma ilaçları bedelleri, araştırmacı ödemeleri, tetkik ve diğer tedavi bedelleri, gerekli teçhizat bedelleri, saha görevlisi hizmet alımı bedelleri, gümrük ve ithalat ödemeleri gibi ülkemizde araştırmaya ait yapılan tüm ödemeleri kapsar. TL cinsinden belirtilir.
15	Doküman Ekleme	Elektronik imzalı üst yazı sisteme yüklenir. Sonlanım bildirim formu sisteme yüklenir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12. 20192020	06 07	36/46

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 Kuruma bildirilir. Sonuç raporu özetleri Kurum tarafından yayımlanan/kabul edilen formata uygun şekilde hazırlanır. Bildirime ilişkin elektronik imzalı üst yazı ve sonuç raporu özetleri sisteme yüklenir.

4.10. Bildirim Başvurularının Yapılması

Hazırlanan başvuru dosyası ile Kuruma yapılacak bildirimler [Elektronik Başvuru Sistemi](#) üzerinden yapılır:

- Elektronik Başvuru Sistemi Klinik Araştırmalar Modülünde “**Bildirim Başvurusu**” işlemi seçilir.
- Sorgulama ekranında, bildirim türü seçilir ([Tablo 8](#)) ve araştırma kodu aranarak bildirim başvurusu yapılacak ilgili araştırma bulunur.
- Bildirim detayı ekranında bildirimin niteliğine göre istenen bilgiler ilgili alanlara girilir ve sunulması gereken elektronik imzalı üst yazı ve ilgili belgeler sisteme yüklenir.
- Taahhüt cümlesi işaretlenir ve **Bildirim Gönder** butonuna basılarak ilgili bildirim Kuruma iletilir. Bildirim başvurularında başvuru ücreti bulunmamakta ve fiziksel evrak talep edilmemektedir. Bildirim başvuruları Kuruma iletildiği anda resmi olarak evraklaştırılır.

4.11. Bildirim Başvurularının Değerlendirilmesi

Bildirimlere ilişkin Kurum tarafından yapılan değerlendirme sonucu “**Elektronik Başvuru Sistemi Başvuru Listesi/Cevaplanan Başvurularım**” [ve “Bildirimlerim” ekranları](#) üzerinden takip edilir:

- Bildirimin niteliğine göre sunulması gereken bilgi ve belgeler açısından tam bir başvuru yapılması ve bildirime ilişkin talep edilen herhangi bir açıklama, bilgi ve belge olmaması durumunda bildirim sistem üzerinde kapatılır ve Kurum tarafından ayrıca resmi yazı düzenlenmez. Ancak bildirimin niteliğine göre Kurum gerekli gördüğü durumlarda değerlendirme sonucunu resmi yazı ile başvuru sahibine bildirebilir.
- Bildirimin niteliğine göre sunulması gereken bilgi ve belgeler açısından tam bir başvuru yapılmaması ve/veya bildirime ilişkin talep edilen herhangi bir açıklama, bilgi ve belge olması durumunda Kurum tarafından değerlendirme sonucu resmi yazı ile başvuru sahibine bildirilir.
- Kurum tarafından düzenlenen eksiklik yazılarına istinaden bildirim başvurusundaki bilgilerin güncellenmesi gerekiyorsa düzeltilmiş bildirim, yeni bir bildirim başvurusu olarak yapılır. Üst yazıda bu husus belirtilmelidir. Değerlendirme sonucunda başvuruya ilişkin eksiklik tespit edilmesi; bilgi, belge ve aksiyon talep edilmesi durumunda ilgili talepler başvuru sahibi tarafından tamamlanarak Kuruma tekrar bildirim yapılır.

4.12. Güvenlilik ve Personel Görevlendirme Bildirimleri Yetkilendirme

Elektronik Başvuru Sisteminde araştırmalara ait başvuruların yapılması ve takip edilmesi, aynı zamanda sistemde yapılacak olan tüm işlemlerin takibi başvuru sahibinin sorumluluğundadır.

Destekleyici, yazılı sözleşme yapmak ve Kuruma bilgi vermek şartıyla, kendi görevlerinin bir kısmını bilimsel esaslara ve iyi klinik uygulamalarına uygun şekilde çalışan sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredebilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01 04.12.20192020	06 07	37/46

Güvenlilik bildirimleri ile personel görevlendirme bildirimlerinin yapılabilmesi için başvuru sahibinden farklı olarak bir veya daha fazla sözleşmeli araştırma kuruluşu ile destekleyici (başvurunun yasal temsilci tarafından yapılması durumunda) sistem üzerinde yetkilendirilebilir. Yetkilendirme, başvuru sahibi tarafından “**Onaylı Araştırmalarım**” ekranında “**Yetkilendirme**” işlemi seçilerek yapılır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01 04.12.20192020	06 07	38/46

5. KURUMUN ARAŞTIRMALARDA GÖZETİMİ VE DENETİMİ

Araştırma sürecinde ilk uygunluk yazısında belirtilen hususların yerine getirilmesi, araştırmanın onaylı araştırma protokolüne, ilgili mevzuata ve iyi klinik uygulamalarına uygun şekilde yürütülmesi destekleyicinin, sözleşmeli araştırma kuruluşlarının, sorumlu araştırmacının ve araştırma ekibi üyelerinin, araştırmada yer alan diğer tüm tarafların sorumluluğundadır.

Kurum araştırmanın ilgili mevzuat ve iyi klinik uygulamalarına uygun şekilde yürütülmediğine ve/veya ilgili tarafların (destekleyici, yasal temsilcisi, sorumlu araştırmacı, araştırma ekibi üyeleri, araştırmada yer alan üçüncü taraflar gibi) yükümlülüklerine uymadığı yönünde gerekçelere sahipse, bu ihlallerin telafi edilmesi için gerekli eylemleri belirleyebilir ve önlemleri alabilir. Bu önlemler;

- Araştırmada gerekli değişikliklerin yapılmasının talep edilmesi,
- Araştırmanın durdurulması,
- Araştırmanın sonlandırılması,

şeklinde olabilir.

Gerekli durumlarda önlem alınmadan önce, destekleyicinin veya yasal temsilcisinin ya da ilgili sorumlu araştırmacının konu ile ilgili görüşleri istenebilir. Bu durumda destekleyici veya destekleyicinin yasal temsilcisi ya da ilgili sorumlu araştırmacı konuyla ilgili görüşlerini on beş gün içerisinde Kuruma gönderir.

Kurum tarafından alınacak önlemlerin uygulanmasına ilişkin eylem planı; uygulama takvimi ve destekleyicinin uygulamanın ilerleyişi ve tamamlanmasını Kuruma rapor edeceği tarihi içerir. Bu eylem planı hakkında etik kurul da bilgilendirilir. Destekleyici Kurum tarafından belirlenen eylem planını hemen uygulamalı, belirlenen takvime uygun olarak planın ilerleyişi ve tamamlanması ile ilgili bilgiyi raporlamalıdır.

Kurum, yurt içinde veya yurt dışında yürütülen araştırmaları, araştırmacıları, araştırmaların yapıldığı yerleri, destekleyiciyi ve sözleşmeli araştırma kuruluşunu, araştırılan ürünlerin imal edildiği yerleri, araştırma ile ilgili analizlerin yapıldığı laboratuvarları, ilgili mevzuat hükümlerine uygunluğu yönünden, önceden haber vererek veya haber vermeden denetleyebilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	39/46

6. DİĞER HÜKÜMLER

6.1. Araştırma Ürünü İthalat Başvuruları

~~İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 16 ncı maddesi ikinci fıkrasına göre araştırmalarda kullanılacak ürünlerin ithali için Kurumca belirlenen usul ve esaslara göre Kurumdan izin alınır.~~

Araştırma ürünlerinin ithalatına ilişkin başvurular, “Klinik Araştırmalarda Kullanılacak Araştırma Ürünlerinin İthalatına İlişkin Kılavuz” doğrultusunda yapılır.

6.2. Araştırma Bilgilerinin Yayımlanması

Araştırmalara ait bilgiler ve araştırma sonuçları ile Kurumun gerekli gördüğü durumlarda Kurumun araştırmalara ilişkin özet değerlendirme raporları ticari sır ve kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla kamuya açık bir veri tabanında Kurum tarafından yayımlanır. Veri tabanında yayımlanacak bilgilerin içeriği [Kurumun internet sitesinde](#) ilan edilir.

6.3. Araştırmacılar Tarafından Başlatılan Araştırmalar İçin Elektronik Başvuru Sistemine Geçiş

Bu Kılavuzun [\(Revizyon 06\)](#) yürürlüğe girdiği tarih itibari ile Elektronik Başvuru Sistemine sadece tüzel kişiler kullanıcı olarak tanımlıdır. Destekleyicisinin gerçek kişi olduğu araştırmalara (araştırmacı tarafından başlatılan araştırmalar) ait başvuruların Elektronik Başvuru Sistemi üzerinden yapılabilmesi için başvuru yapacak araştırmacıların kullanıcı olarak sisteme kayıt olmaları gerekmektedir. Kurum tarafından belirlenen ve ilan edilen tarih itibari ile araştırmacılar Elektronik Başvuru Sistemine kayıt olabilecektir.

Elektronik Başvuru Sisteminin araştırmacılar tarafından kullanılmaya başlamasına kadar bu Kılavuzda Elektronik Başvuru Sistemi gerekliliklerine ilişkin belirtilen hususlar araştırmacılar için geçerli değildir. Ancak başvurulara ilişkin genel hususlar (başvuru içerikleri, zamanlamaları vb.) araştırmacılar için de geçerliliğini korur. Bu süreçte araştırmacılar tarafından Kuruma yapılacak başvurularda yer alan belgelerin tamamının fiziksel olarak Kurum evrak birimine sunulması gerekmektedir.

6.4. Devam Eden Araştırmalar

Bu Kılavuzun [\(Revizyon 06\)](#) yürürlüğe girdiği tarih itibari ile Kurum tarafından izin verilmiş ve devam eden araştırmalar Kurum tarafından belirlenen ve ilan edilen süre içinde Klinik Araştırmalar Modülüne başvuru sahipleri tarafından kaydedilecektir. İzinli bir araştırmanın kayıt işlemi için;

- Elektronik Başvuru Sistemi Klinik Araştırmalar Modülünde “İlk Başvuru” işlemi seçilir. Açılacak sayfada yer alan listeden “Eski Başvuru” seçimi yapılır.
- Araştırmaya daha önce Kurum tarafından verilmiş araştırma kodu girilir. (Örneğin 13-ABC-1)
- Araştırmanın durumu, gönüllü alımı durumu ve onay tarihi (ilk uygunluk yazısının tarihi) seçilir.
- Başvuru yılı; araştırmaya daha önce Kurum tarafından verilmiş araştırma kodunda yer alan yıla göre seçilir. (Örneğin 13-ABC-1 kodlu araştırma için “13” rakamı baz alınır ve 2013 seçilir)
- ~~Başvuru Formu~~ (Araştırma Detayı) [Tablo 2](#)’de yer alan açıklamalar doğrultusunda doldurulur. Form alanları araştırmanın onaylı en güncel bilgilerine göre doldurulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12. 20192020	06 07	40/46

- Elektronik imzalı üst yazı [\(Kurumun internet sitesinde yayımlanan üst yazı örneği kullanılarak hazırlanmış\)](#) ve ilk uygunluk yazısının (koşullu uygunluklarda koşulun yerine getirildiğine dair yazı dâhil) örneği sisteme yüklenir.
- **Kaydet** butonuna basılarak kayıt işlemi tamamlanır.

Kaydedilen bilgiler Kurum tarafından kontrol edilir ve başvuru sahibine bilgi verilir. Başvuru sahipleri, devam eden araştırmalarını Klinik Araştırmalar Modülüne kaydedene kadar bu araştırmalara ait başvuruları Elektronik Başvuru Sistemi Genel Evrak Başvurusu üzerinden yapmaya devam edecektir. Ancak başvurulara ilişkin genel hususlar (başvuru içerikleri, zamanlamaları vb.) bu araştırmalar için de geçerliliğini korur.

6.5. İlk Başvuru Süreci Devam Eden Araştırmalar

Bu Kılavuzun yürürlüğe girdiği tarih itibari ile ilk başvuru süreci devam eden araştırmalar başvurularını Elektronik Başvuru Sistemi Genel Evrak Başvurusu üzerinden yapmaya devam edecektir. Araştırma onaylandıktan sonra Klinik Araştırmalar Modülüne başvuru sahipleri tarafından kaydedilecektir. Kayıt işlemi için [Madde 6.4](#)'te belirtilen kayıt prosedürü uygulanır.

6.6. Sonuç Raporu Özeti

Bu Kılavuzun 4.9 uncu maddesinde belirtilen sonuç raporu özetinin gönüllülerin anlayabileceği şekilde oluşturulmuş hali, Kurum tarafından belirlenen ve ilan edilen tarih itibari ile Kuruma ve etik kurula sunulmaya başlanacaktır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01 04.12.20192020	06 07	41/46

6.7. Araştırmacı Toplantıları Başvuruları

Araştırmacı toplantılarına ilişkin başvurular, “Klinik Araştırma Araştırmacı Toplantısı Başvuru Kılavuzu” doğrultusunda yapılır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.2019 04.12.2020	06 07	42/46

7. YÜRÜRLÜKTEN KALDIRILAN DÜZENLEMELER

~~13.11.2015~~ 01.12.2019 tarihli ve ~~138406~~ E.3963 sayılı Makam Oluru ile yürürlüğe konulmuş olan “~~Klinik Araştırmalarda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına Başvuru Şekline İlişkin Kılavuz~~” yürürlükten kaldırılmış olup Kılavuzun adı “TİTCK Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına Yapılan Klinik Araştırma Başvurularına İlişkin Kılavuz” olarak değiştirilmiştir (Revizyon 06) yürürlükten kaldırılmıştır.

8. YÜRÜRLÜK

Bu Kılavuz ~~01.12.2019 tarihinde~~, onaylandığı tarih itibari ile yürürlüğe girer.

Kılavuzda Yapılan Değişikliklerin Yayımlandığı Tarih ve Sayıları

S.No	Tarih	Sayı	Revizyon No
1	09.04.2010	2225	00
2	20.12.2010	7905	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
<u>7</u>	<u>01.12.2019</u>	<u>E.3963</u>	<u>06</u>

Ek-1: Araştırma Ürünü Dosyası (AÜD)

Araştırma ürünü dosyasının Kuruma sunulma zorunluluğu yoktur. Ancak Kurum 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 olamayacağı 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 kalındığı 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 ilkelerden sapmalar gerekçelendirmeli ve bütün araştırmaların iyi laboratuvar uygulamaları durumu ile ilgili bir beyan ve geçerli durumda İLU sertifikası sunulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	44/46

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 toksosite 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 güvenlik aralığını tartışmalıdır. Klinik olmayan ve klinik araştırmalardaki herhangi bir bulgunun klinik önemini ve klinik araştırmalardaki etkisini ve güvenliğini 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 endikasyon için yeni hasta popülasyonunda ve yeni dozaj rejiminde kullanımının güvenli olduğunu desteklemek üzere ek klinik dışı veriler veya klinik veriler sunmaları gerekmektedir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-02	09.04.2010	01.04.12.20192020	0607	45/46

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: Etkin maddeye dair veri; Ü: Araştırma ürününe dair veri; A: Tesisler ve ekipman, dış kaynaklı ajanlara yönelik güvenlik değerlendirme, yeni ekspiyenlar 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.