

Klinik Araştırmalar için Bakanlığa Başvuru Őekli, Önemli Değişikliklerin Bildirimi ve Çalışmanın Sona Erdiğinin Beyan Edilmesine İlişkin Kılavuz / 28.01.2009

1. Kapsam

Bu kılavuz, bir klinik araştırmayı yürütmek üzere Bakanlığa yapılacak başvurunun formatı ve içeriği; araştırma ürününün kalitesi ve üretimi ile ilgili dokümantasyon, herhangi bir toksikolojik ve farmakolojik test; araştırma broőürü dahil, araştırma ürünü ile ilgili protokol ve klinik bilgiler; protokolda yapılması önerilen önemli değişiklikler ile ilgili bildirimlerin sunum ve içeriği ile klinikaraştırmanın sona erdiğinin bildirilmesi konularında rehberlik sunmak üzere hazırlanmıştır.

2. Tanımlar

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte belirtilen tanımlar geçerlidir.

3. Başvuru ve Bildirimlerin Formatı ve İçeriği

3.1.Klinik Araştırma İzni için Başvuruda Bulunmak

Destekleyici ve/veya yasal temsilcisi, klinik araştırma izni için Bakanlığa geçerli bir başvuruda bulunmalıdır. Ek-1’de geçerli bir başvurunun parçası olarak sunulması gerekli temel bilgiler bulunmaktadır.

Destekleyici, araştırma için Etik Kurul görüşü alınmış ise bunun bir kopyasını, ayrıca çalışma uluslar arası ise aynı başvuruyu sundukları diğer sağlık otoritelerinin bir listesini Bakanlığa sunmalıdır.

Başvuru sahibi araştırmanın destekleyicisi değilse, onun adına hareket edecek olan yasal temsilcinin destekleyici tarafından yetkilendirildiğine dair imzalı yazının orijinali de sunulmalıdır.

Bakanlık, araştırma başvurusuna izin vermediği takdirde gerekçeleriyle birlikte başvuru sahibini bilgilendirir.

3.1.1 Ön Yazı

Destekleyici/yasal temsilci başvuru ile birlikte imzalı bir ön yazı sunmalıdır. Ön yazı; varsa EudraCT numarasını, destekleyicinin protokol numarasını ve araştırmanı açık adını içermelidir. Ön yazı metninde, özel çalışma popülasyonları, olağandışı araştırma ürünleri, olağandışı çalışma tasarımları gibi özel konulara dikkat çekilmeli ve ilgili bilgilerin başvurunun neresinde yer aldığı belirtilmelidir.

3.1.2 Başvuru Formu

Başvuru formuna Bakanlık internet sayfasından erişilebilir (www.ieg.gov.tr). Başvuru formunda klinik araştırmadan sorumlu araştırmacı(lar), varsa sözleşmeli araştırma kuruluşu ve sorumluları, varsa izleyici (monitör) ve destekleyiciye ait bilgiler yer almalıdır. Destekleyici başvuru formuna imza ve tarih atıp çalışmayı yürütmeyi hedeflediği Bakanlığın ilgili birimine sunduğu başvurunun bir parçası olarak bu formu göndermelidir. Destekleyicinin imzası; sunulan bilgilerin tatmin edici olduğunu, ekteki belgelerin mevcut bilgileri doğru şekilde teyit ettiğini, başvurusu yapılan klinik araştırmanın başlatılmasını kendi görüşlerine göre mantıklı bulduklarını ve Bakanlık ve Etik Kurula sunulan bilgilerin aynı verilere dayandığını kabul ettiklerini teyit etmiş olur.

3.1.3 Protokol

Protokolün içeriği ve formatı İyi Klinik Uygulamaları ile ilgili mevzuata uygun olmalıdır. Araştırma dosyası ekinde sunulan protokol; protokolün versiyon numarasını, araştırmanın açık adını, destekleyicinin protokole ait bütün versiyonların kod numarasını, değişikliklerin dahil edilmesi ile güncelleştirilecek olan versiyonun numarasını ve tarihini veya bu protokole verilen kısa başlık/verilen ismi kapsamalı; destekleyici ve sorumlu araştırmacı (çok merkezli araştırmalar için koordinatör araştırmacı) tarafından imzalanmalıdır. Ayrıca, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu veremeyen gönüllülerle ilgili gerekçeyi de içermelidir.

3.1.4 Araştırma Broőürü (AB)

Araştırma Broőüründe verilecek içerik, format ve yöntemler İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzuna uymalıdır. Araştırma Broőürü, sunulan klinik araştırmanın mantığını ve araştırmada AÜ’nün güvenli kullanımını destekleyecek bütün mevcut bilgi ve kanıtlarıdahil ederek hazırlanmalıdır.

3.1.5 Araştırma Ürünü Dosyası (AÜD)

AÜD klinik araştırmada kullanılacak referans ürünler ve plasebolar, klinik olmayan çalışmalar ve klinik kullanımı dahil herhangi bir araştırma ürününün kalitesi ile ilgili bilgiyi sunmalıdır; sunulamamış ise başvuruda bunların neden sunulamadığının gerekçesini açıklamalıdır. Başvuru sahibi AÜD’nün klinik öncesi ve klinik bölümleri için AB’ne çapraz referansta bulunabilir. Bu durumda klinik öncesi bilgilerin özetleri ve klinik bilgiler tercihen tablo Őeklinde verilmelidir. Bu tablo, değerlendirmeyi yapacak kişilere AÜ’nün potansiyel toksisitesi ve

yapılacak araştırmadaki kullanım güvenliliği ile ilgili karar verebilmek için yeterince bilgi sağlamalıdır. Klinik ncesi ve/veya klinik verilerde, normalde AB'ne dahil olanların dışında ayrıntılı bir uzman açıklaması veya tartışılması gereken bazı özel durumlar var ise destekleyici, bu klinik öncesi ve/veya klinik bilgileri A dosyasının bir parçası olarak sunmalıdır.

3.1.5.1 A'nin Tamamı

Destekleyici, araştırmaya konu olan kimyasal veya biyolojik ürünle ilgili olarak Bakanlığa daha önce herhangi bir bilgi vermemişse ve başka bir destekleyici tarafından sunulan bilgiler ile çapraz referanslama yapamıyorsa, A'nin tamamını sunmalıdır.

Kapsamlı bir A; araştırma ürününün kalitesi, üretimi ve kontrolü ile ilgili belgeleri, klinik öncesi verileri ve klinik verilerin özetlerini içermelidir. Verilerin tercihen tablo formatında ve en belirgin noktaların ne çıkarıldığı kısa bilgiler şeklinde sunulması tercih edilmektedir. Destekleyici, A'nn başlangıcında ayrıntılı bir içindekiler listesi ve terimlere ait bir açıklama sunmalıdır. Ana başlıklar Ek-2 ila Ek-4'te listelenmiştir. Ancak her araştırma ürünü için bütün başlıklardaki bilgilerin sunulmasının mümkün olamayacağı da kabul edilmektedir. Dosya, araştırma ürününün doğasına, gelişim aşamasına, araştırma yapılacak popülasyona, hastalığın doğasına, ciddiyetine ve araştırma ürününe ne kadar süredir maruz kaldığı dahil pekçok faktöre bağımlı olacaktır. Net olmayan nedenlerden dolayı verilerin çıkarılması gerekli olduğu zaman bununla ilgili bilimsel gerekçeler sunulmalıdır; buna uygun bir başlık yoksa yeni bir bölüm eklenmelidir. Bütün durumları kapsayacak ayrıntılı bir kılavuz oluşturmak mümkün değildir. Destekleyici, bu kılavuzu, veri paketlerini sunmak üzere hazırlarken bir başlangıç noktası olarak kullanmalıdır.

3.1.5.1.1 Kalite Verileri

Destekleyici herhangi bir araştırma ürünü ile ilgili kimyasal, farmasötik ve biyolojik veriler hakkındaki zetleri sunmalıdır. Ek-2'de verilen başlıklardaki bilgileri sunmalıdır. Destekleyicinin klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünü İyi İmalat Uygulamaları (İİU) ilkelerine ve İİU Kılavuzuna uygun olarak üretilmiş olmalıdır.

3.1.5.1.2 Klinik ncesi Farmakolojik ve Toksikolojik Veriler

Destekleyici, klinik araştırmada kullanılacak herhangi bir araştırma ürünü ile ilgili klinik öncesi (preklinik) farmakolojik ve toksikolojik verilerin özetlerini sunmalıdır. Bu veriler mevcut değilse bunun gerekçesini belirtmelidir. Ayrıca, yürütülen araştırmalara ilişkin bir referans listesini ve ilgili literatür referanslarını sunmalıdır. Talep edilmesi durumunda araştırmalara ilişkin tam kapsamlı verilerin ve referansların kopyalarını da vermelidir. Verilerin tablo şeklinde verilmesi ve başlıca noktaların vurgulandığı kısa bilgilerin bu tabloya eşlik etmesi tercih edilir. Yürütülen araştırmaların zetleri, araştırmanın uygunluğu ve kabul edilebilir bir protokole göre yrtldğine dair değerlendirme yapılmasını sağlamalıdır. Destekleyici, Ek-3'te verilen başlıklardaki klinik öncesi bilgileri A'nn tamamında mümkün olduğunca sunmalıdır. Başlıklar zorunlu olmayıp bu liste ile kısıtlanmamaktadır.

Destekleyici, varsa kılavuzdan sapma(lar) ve/veya atlama(lar) olması durumu dahil olmak üzere, mevcut verilere ilişkin kritik bir analiz vermeli ve yürütülen araştırmalar ile ilgili verileri yansıtın bir zet ve yapılacak klinik araştırma bağlamında ürünün güvenliliği ile ilgili bir değerlendirme sunmalıdır.

Bütün araştırmalar halen kabul edilmekte olan en gelişmiş protokollere göre yürütülmelidir. Ayrıca mümkün olduğunca, İyi Laboratuar Uygulamaları (İLU) Kılavuzunun gereksinimlerini karşılamalıdır. Destekleyici, bu Kılavuzdan sapmaları gerekelendirmeli ve bütün araştırmaların İLU durumu ile ilgili bir beyan sunmalıdır.

Toksisite çalışmalarında kullanılan test malzemesi kalitatif ve kantitatif katışıklık profillerini temsil etmelidir. Test malzemelerinin hazırlanması kontrole tabi olmalı ve böylece çalışmanın geçerliliğini desteklemelidir.

3.1.5.1.3 Geçmişte Yapılmış Klinik Araştırma ve İnsan Deneyimine İlişkin Veriler

Destekleyici, araştırma ürünü/ürünleri ile geçmişte yapılmış klinik araştırmalara ve insanlardaki deneyimlere ait mevcut bütün bilgilerin özetlerini sunmalıdır. Bunlar Ek-4 başlığı altında verilmiş olmakla birlikte, mümkün olduğunca daha fazla bilgi sunulmalıdır. Başlıklar, zorunlu olmayıp bu listeye kısıtlanmamalıdır.

Bütün araştırmalar İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ilkelerine uygun olarak yürütülmeli ve araştırmaların İKU kurallarına uygun olarak yrtldğine dair bir beyan destekleyici tarafından teyit edilmelidir. Bu mümkün değilse destekleyici, bir açıklama veya gerekçe sunmalıdır.

3.1.5.1.4 Genel Risk ve Fayda Değerlendirmesi

Destekleyici, klinik öncesi verileri ve klinik verileri; yapılacak çalışmanın potansiyel risk ve faydaları açısından kritik olarak analiz eden entegre bir özet sunmalıdır. 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 öncesi farmakoloji ve toksisite testlerinin amacı araştırılacak ürünün başlıca risklerini göstermektir. Destekleyici; ilgili farmakolojik, toksikolojik ve farmakokinetik sonuçları; insanlardaki potansiyel riskleri işaret etmek üzere ekstrapolasyon temeli 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 AUC ve Cmax verilerine dayanarak, araştırma ürününün güvenlilik marjını tartışmalıdır. Klinik öncesi ve klinik araştırmalardaki herhangi bir bulgunun klinik önemini ve klinik araştırmalardaki etkisini ve güvenilirliğini belirtmelidir.

3.1.5.2 Basitleştirilmiş AÜD

3.1.5.2.1 Basitleştirilmiş AÜD Ne Zaman Kullanılır?

Araştırma ürününe ilişkin bilgiler Bakanlığa yapılmış bir klinik araştırmanın başvurusu olarak önceden değerlendirilmişse; basitleştirilmiş bir AÜD olarak sunulabilir. Basitleştirilmiş AÜD metni, başvurusu yapılan araştırmanın risk ve faydalarını içermelidir. Daha önceki değerlendirme türleri ve gereken ilgili bilgi kategorileri Tablo 1’de sunulmuştur. Başka bir başvuru sahibi tarafından sunulan verilere çapraz referans yapmak için yetkilendirme yazısı olmalıdır.

Tablo 1. Bakanlık tarafından bilinen Araştırma Ürünleri için azaltılmış bilgi gereksinimleri

SUNULACAK VERİLER			
	KALİTE VERİLERİ	KLİNİK OLMAYAN VERİLER	KLİNİK VERİLER
AÜ, ülkemizde ruhsatlı ise: - KÜB’teki endikasyon, doz, vs. çerçevesinde araştırmada kullanılacaksa: - KÜB’teki endikasyon, doz, vs. dışında araştırmada kullanılacaksa: - AÜ’nün maddesinin üreticisi değiştiyse:	KÜB KÜB* M+Ü+İ	KÜB EVET (uygunsa) HAYIR	KÜB EVET (uygunsa) HAYIR
AÜ’nün başka bir formu ülkemizde ruhsatlı ve pazarlama yetkisi sahibi tarafından sağlanmakta ise	M+İ	EVET	EVET
AÜ’nü ülkemizde piyasada yok ancak: - Aynı üretici tarafından tedarik ediliyorsa: - Başka bir üretici tarafından tedarik ediliyorsa:	M+İ M+Ü+İ	EVET EVET	EVE TEV ET
AÜ, geçmişte ülkemizde klinik araştırma iznine sahip olmuş ise: -Bu izinden beri yeni bir bilgi mevcut değilse: -Bu izinden beri yeni bir bilgi mevcutsa:	HAYIR YENİ VERİLER	HAYIR YENİ VERİLER	HAYIR YENİ VERİLER

*M : İlaç maddesi verileri.

Ü : İlaçla ilgili ürün bilgileri.

İ : Araştırma ürünü ile ilgili ilaveler.

KÜB : Kısa Ürün Bilgileri.

3.1.5.2.2 Pazarlanan Ürünler

Araştırma ürünü ülkemizde pazarlanıyorsa (ruhsatlı ise) ve aynı form, aynı endikasyonlar ve KÜB tarafından kapsanan bir dozaj rejimi içeriyorsa; destekleyici, KÜB'ün mevcut versiyonunu sunabilir. Yeni bir endikasyonda, yeni hastapopülasyonunda ve yeni dozaj rejiminde kullanımının güvenli olduğunu desteklemek üzere ek klinik olmayan veriler ve/veya klinik veriler sunulması gerekmektedir. Başvuru sahibi pazarlama yetkisi sahibi ise ve henüz yetkilendirilmemiş olan bir KÜB'ü değiştirmek üzere bir başvuruda bulunmuşsa, değişikliğin içeriği ve gerekçesi ön yazıda açıklanmalıdır.

3.2. Değişikliklerin

Bildirimi3.2.1.Kapsam

İlgili mevzuata uygun olarak, klinik araştırma başlatıldıktan sonra yürütülmesinde değişiklik yapılmasına izin verilmektedir. Önemli değişiklikler Bakanlığa ve Etik Kurula bildirilmelidir. Ancak, destekleyici ve/veya araştırmacının, gönüllüleri ani bir tehlikeden korumak için acil güvenlik önlemleri alması gerektiğinde, ilgili mevzuat gereğince bunu Bakanlığa ve Etik Kurula bildirmeden önce yapmalarına izin verilebilir, ancak Bakanlığa ve Etik Kurula hemen bilgi verilmelidir.

3.2.2. Önemli Değişiklikler

Araştırmanın yürütülmesindeki önemli değişiklikler protokolden veya çalışmayı destekleyen bilimsel dokümanlara ilişkin yeni bilgilerden kaynaklanabilir. Araştırmadaki değişiklikler aşağıdakiler üzerinde belirgin bir etkiye sahip oldukları zaman “önemli” olarak değerlendirilir:

- Gönüllülerin güvenliği veya fiziksel veya zihinsel sağlığı,
- Araştırmanın bilimsel değeri,

- Araştırmanın yürütülmesi veya yönetilmesi,
- Araştırmada kullanılan herhangi bir AÜ'nün kalitesi veya güvenilirliği.

Araştırmada yapılacak bir değişiklik, yalnızca yukarıdaki kriterlere sahip olduğu zaman “önemli” olarak değerlendirilir. Önemli değişikliklere örneklere Bakanlık web sayfasından ulaşılabilir (www.iegm.gov.tr).

3.2.3. Bildirim Yöntemi

Destekleyici, vakaları birer birer ele almalı, değişikliğin önemli olup olmadığını değerlendirmeli ve Ek-2'deki formu kullanarak Bakanlıkı bilgilendirmelidir. Önemli bir değişikliğin belirli bir araştırma ürünü için birden fazla protokolü etkilediği durumlarda, destekleyici, ön yazının ve bildirim bütünü etkilenen protokolleri ve bunların varsa, EudraCT numaralarını içeren bir listeyi dedahil ederek, Bakanlıkı tek bir bildirim yapmalıdır.

Destekleyici veya yasal temsilcisi bir ön yazı hazırlamalı, bunu imzalayarak sunmalıdır. Başlıkta; varsa EudraCT numarası ve çalışmanın başlığı ve değişiklik numarası ile destekleyicinin protokol numarası yer almalıdır. Metin, önemli değişiklik ile ilgili konuya dikkat çekmeli ve orijinal başvuruda ilgili bilgilerin nerede olduğu belirtilmelidir.

Hem Bakanlıkı hem de Etik Kurula sunulan bilgileri etkileyecek önemli bir değişiklik veya değişiklikler durumunda destekleyici, bildirimleri eş zamanlı olarak gerçekleştirmelidir.

Destekleyici, yalnızca Bakanlıkın değerlendirdiği önemli değişiklikli/değişiklikleri, sadece Bakanlıkı değil ayrıca başvuruyu yaptıkları Etik Kurula da bildirmelidir. Benzer şekilde destekleyici, yalnızca Etik Kurulun değerlendirdiği önemli değişiklikleri ayrıca Bakanlıkı da iletmelidir.

Başvuruların reddedilmesi başvuru sahibinin bilgileri yeniden sunma hakkını ortadan kaldırmaz.

3.2.4. Format ve Bildirim İçeriği

Önemli bir değişikliğe ilişkin bildirim aşağıdaki bilgileri içermelidir:

a) Aşağıdakileri içeren bir başvuru ön yazısı:

- Bir veya iki cümle ile değişikliğin nedenleri,
- Değişikliğin/değişikliklerin kısa bir açıklaması,
- Değiştirilmiş olan dokümanların isimleri,
- Değişikliğin önemli olarak değerlendirilmesinin nedeni/nedenleri.

b) Temel olarak aşağıdakileri içeren başvuru formu :

- Klinik araştırmanın kimliği (başlık, varsa EudraCT numarası, destekleyicinin protokol kodu numarası),
- Destekleyicinin kimliği,
- Değişikliğin kimliği (destekleyicinin değişiklik numarası, tarih ve/veya versiyonu).
- Değişikliğin açıklanması.

c) Değişikliklerin altının çizilerek belirtilmesi, mümkünse değiştirilen dokümanların özeti.

d) Güncelleştirilmiş versiyon numarası ve tarihi.

e) Aşağıdakileri içeren destekleyici bilgiler:

- Mümkünse verilerin bir özetinin sunulması,
- Mümkünse güncelleştirilmiş genel risk fayda değerlendirmesi,
- Araştırmaya dahil olan gönüllüler için muhtemel sonuçlar ve bu sonuçların değerlendirilmesi.

3.2.5. Uygulama

Etik Kurul görüşü olumlu ise ve Bakanlık olumsuz bir karar vermemişse; destekleyici, bildirilen önemli değişikliği uygulayabilir. Tek başına Etik Kurula veya tek başına Bakanlıkı sunulan önemli değişiklik durumunda ise; sırasıyla Etik Kurul olumlu görüş bildirmişse ve Bakanlık olumsuz karar vermemişse destekleyici, bu değişikliği uygulayabilir.

3.2.6. Cevap Süresi

Etik Kurul, önemli değişiklik ile ilgili görüşünü 35 (otuz beş) gün içerisinde bildirmelidir. Ancak Bakanlık gerekirse cevap süresini uzatabilir. Bu durumda Bakanlık, cevap süresinin uzatıldığını destekleyiciye bildirir.

3.2.7. Acil Değişiklikler

Araştırmanın yürütülmesi veya AÜ'nün geliştirilmesi sırasında yeni durum/durumların gönüllülerin güvenliğini etkilemesi muhtemel ise; destekleyicinin veya araştırmacının ortaya çıkabilecek bu duruma karşı gönüllüleri korumak için uygun acil güvenlik önlemleri alması gerekebilir. Bu güvenlik önlemleri (araştırmanın geçici olarak durdurulması gibi) Bakanlıktan önceden izin alınmadan da uygulanabilir. Destekleyici veya araştırmacı, gelişebilecek yeni durumlar, bunlara karşı alınan önlemler ve diğer eylemlerin gerçekleştirilmesine ilişkin planlar hususunda Bakanlık ve Etik Kurulu hemen bilgilendirmelidir. Bu bilgilendirme, ilk aşamada faksla, ardından yazılı bir rapor halinde olmalıdır.

Destekleyici, klinik araştırmayı durdurduğunda (yeni gönüllülerin araştırmaya alınmasının durdurulması ve/veya araştırmanın uygulama safhasında olan gönüllülerin tedavisinin kesilmesi gibi), Ek-3'teki formu kullanarak 15 (on beş) gün içerisinde Bakanlık ve Etik Kurulu bilgilendirmelidir. Etik Kurul olumlu görüş bildirmediği ve Bakanlık araştırmanın yeniden başlatılmasına izin vermedikçe araştırma başlatılamaz.

3.2.8. Bakanlık Tarafından Araştırmanın Askıya Alınması

Bakanlık, ilgili mevzuata uyulmadığı yönünde objektif gerekçelere sahipse veya klinik araştırmanın güvenliği veya bilimsel geçerliği konusunda kuşku duyuyorsa, araştırmayı askıya alabilir veya yasaklayabilir. Bakanlık, böyle bir kararı almadan önce (belirgin bir risk olduğu durumlar hariç), destekleyiciyi bilgilendirir ve destekleyicinin ve/veya araştırmacının görüşünü sorar. Destekleyici askıya alınma veya yasaklama kararının gerekçelerini hemen araştırmalı ve bir hafta içerisinde bir rapor sunarak ele alınan konuları ve bu şartların yerine getirilmemesine neden olan durumu belirtmelidir.

Bakanlık, araştırmayı askıya aldığı zaman Etik Kurulu da bilgilendirir. Araştırma, askıya alınma kararının ardından sona erdirilmişse; destekleyici, araştırmanın sona erdirilmesinin bildirimine ilişkin formu kullanarak Bakanlık bilgilendirmelidir.

3.2.9. İhlaller

Bakanlık, destekleyicinin/araştırmacının/araştırmanın yürütülmesi ile ilgili diğer bir kişinin belirtilen yükümlülüklerle uymadığı yönünde gerekçelere sahipse, destekleyicinin bu yükümlülüklerin ihlalini telafi etmek üzere alması gereken eylem/eylemleri belirleyebilir. Eylem planı, bir uygulama takvimi ve destekleyicinin uygulamanın ilerleyişi ve tamamlanmasına ilişkin Bakanlığa rapor vereceği tarihi içermelidir. Bu eylem planı hakkında Etik Kurul da bilgilendirilmelidir.

Bu durumlarda destekleyici, Bakanlık tarafından belirtilen eylem planını hemen uygulamalı ve Bakanlığa ve Etik Kurula, uygulanan ve belirlenen takvime uygun olarak araştırmanın ilerleyişi ve tamamlanması ile ilgili bilgiyi/bilgileri hemen vermelidir.

3.2.10. Önemli Olmayan Değişiklikler

Destekleyici, önemli olmayan değişiklikleri kaydetmeli, talep üzerine ve/veya denetim ve/veya yoklama için hem çalışma yerinde hem de kendisinde olacak şekilde saklamalıdır.

3.3. Klinik Araştırmanın Sona Erdirilmesinin Beyan Edilmesi

3.3.1. Yasal Temel ve Kapsam

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik hükümleri gereğince klinik araştırmanın destekleyicisi, Bakanlık ve Etik Kurulu klinik araştırmanın sona erdirildiğine dair bilgilendirmek zorundadır.

3.3.2. Araştırmanın Sona Erdirilmesinin Beyan Edilmesine İlişkin Yöntem

Destekleyici, aşağıdaki durumlarda ilgili formu kullanarak araştırmanın sonucunu bildirmelidir:

- Araştırma ülkemizde sona erdirildiğinde,
- Araştırmanın tamamı bütün ülkelerde sona erdirildiğinde.

Destekleyici, klinik araştırmanın sona erdirilmesinden itibaren 90 (doksan) gün içerisinde araştırmanın sona erdirildiğini bildirmelidir. Araştırma sona erdirildiğinde, destekleyici Bakanlık ve Etik Kurulu 15 (on beş) gün içerisinde bilgilendirerek nedenlerini açık bir şekilde açıklamalıdır. Protokolde araştırmanın sona erdirilmesi ile ilgili hususları belirten bir bölüm yer almalı; nedeni ne olursa olsun, burada yapılan herhangi bir değişiklik önemli bir değişiklik olarak nitelendirilmelidir. Araştırmada yer alan en son gönüllünün son ziyaret tarihi, araştırmanın sona erdirilmesi olarak tanımlanabilir. Herhangi bir istisnai durum, protokolde gerekçelendirilmelidir. Destekleyici araştırmayı başlatmamaya karar verirse veya araştırmayı durdurduktan sonra tekrar başlatmamaya karar verirse Bakanlık ve Etik Kurulu bilgilendirmelidir; protokolü, destekleyicinin protokol kodu numarasını, varsa EudraCT numarasını, araştırmayı başlatmama ve sona erdirmeye nedenlerini kısaca açıklayan bir yazıyı Bakanlığa ve Etik Kurula sunmalıdır. Destekleyici, ilgili mevzuat hükümlerince Bakanlığa ve Etik Kurula araştırmanın sona erdirilmesinden itibaren bir yıl içerisinde klinik araştırma raporunun bir özetini sunmalı ve İyi Klinik Uygulamaları ile ilgili mevzuata uymalıdır.

3.3.3. Format ve İçerik

Araştırmanın sona erdirildiğine dair beyan, araştırma sonu bildirim formu kullanarak yapılmalı ve aşağıdaki bilgiler sunulmalıdır:

- Ülkemizdeki destekleyici veya onun yasal temsilcisinin adı ve adresi,
- Araştırmanın açık adı,
- Varsa EudraCT numarası,
- Destekleyicinin protokol kodu numarası,
- Ülkemizde araştırmanın sona erdirilme tarihi,
- Mevcut olduğunda araştırmanın yürütüldüğü bütün ülkelerdeki merkezlerde araştırmanın sona erdirilme tarihi.

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

- Araştırmanın zamanından önce bitirilmesine ilişkin gerekçe,
- Araştırma sona erdirildiğinde halen tedavi gören gönüllü sayısı,
- Araştırma sona erdirildiğinde tedavi gören gönüllüler için (bu tedavilerin akıbeti hususunda) önerilen hasta yönetimi,
- Araştırma sonuçların değerlendirilmesi.