



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

**KLİNİK ARAŞTIRMA
BAŞVURULARINDA GÜVEN
UYGULAMALARI KILAVUZU**
KAD-KLVZ-24

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	01.09.2022
Revizyon Yürürlük Tarihi	05.06.2024

İÇİNDEKİLER

Amaç ve Dayanak.....	3
Kapsam.....	3
Dayanak.....	3
Tanımlar.....	3
İyi Laboratuvar Uygulamaları Belgesinin Güven Uygulamaları Kapsamında Değerlendirilmesi	4
İyi Klinik Uygulamaları Denetim Raporunun Güven Uygulamaları Kapsamında Değerlendirilmesi	4
Araştırma Ürünü Dosyasının Güven Uygulamaları Kapsamında Değerlendirilmesi	4
İyi İmalat Uygulamaları Sertifikasının / Üretim Yeri İzin Belgesinin Güven Uygulamaları Kapsamında Değerlendirilmesi	5
Yardımcı Beşeri Tıbbi Ürün Kullanımının Güven Uygulamaları Kapsamında Değerlendirilmesi	6
Yürürlük	6
Yürütme	6
Referanslar.....	6

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-24	01/09/2022	05/06/2024	01	2/7

Amaç ve Dayanak

MADDE 1- (1) Bu Kılavuzun amacı klinik araştırma başvurularının değerlendirme sürecindeki güven uygulamalarına ilişkin usul ve esasların belirlenmesidir.

(2) 27/5/2023 tarih ve 32203 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik esas alınarak hazırlanmıştır.

Kapsam

MADDE 2- (1) Bu Kılavuz, klinik araştırmaların incelenmesi sırasında Kurumumuz ile karşılaştırılabilir standartlara sahip diğer ilaç otoriteleri ya da bölgesel/uluslararası kuruluşlar tarafından verilmiş ilgili kararların/yayımlanmış raporların; güven uygulamaları kapsamında değerlendirilmesini kapsar. Ancak Kurum ve ilgili etik kurul gerekli hallerde ilave bilgi ve belge talep edebilir.

Dayanak

MADDE 3- (1) 27/5/2023 tarih ve 32203 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik esas alınarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4- (1) Bu Kılavuzda geçen;

- a) Araştırma ürünü: Bir klinik araştırmada plasebo da dâhil olmak üzere test edilen veya referans olarak kullanılan bir beşeri tıbbi ürünü,
- b) Araştırma ürünü dosyası: Araştırma ürününün kalitesi, üretimi ve kontrolü hakkında bilgiler ile klinik dışı çalışmalardan ve klinik araştırmalar dahil klinik kullanımından elde edilen verileri içeren belgeyi,
- c) Başvuru Kılavuzu: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına Yapılan Klinik Araştırma Başvurularına İlişkin Kılavuzu (KAD-KLVZ-02),
- d) Dış ambalaj: İç ambalajın içine konulduğu ambalajı,
- e) Faaliyet izin belgesi: Faz I klinik araştırmaları ile biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarının klinik veya biyoanalitik kısımlarının yürütüldüğü merkezlere Kurum tarafından verilen izin belgesini,
- f) Güven: Belirli bir yetki alanı içinde yer alan Kurum tarafından, kendi kararını verirken başka bir düzenleyici otorite veya güvenilir bir kurum tarafından gerçekleştirilmiş olan değerlendirmeleri vb. güvenilir bilgileri göz önünde bulundurmasını veya bu gibi değerlendirmelere büyük ölçüde ağırlık vermesini,
- g) İç ambalaj: Beşeri tıbbi ürünle doğrudan temasta bulunan kap veya diğer ambalaj şeklini,
- h) Üretim (imalat): Klinik araştırma ürünleri de dâhil beşeri tıbbi ürün ve/veya etkin maddelerin üretiminde kullanılan başlangıç maddelerinin tartımını, bölünmesini, işlenmesini, primer ambalajlama işlemlerini, sekonder ambalajlama işlemlerini, bitmiş ürün haline getirilmesini, bunlarla ilgili kontrolleri ve seri serbest bırakma faaliyetlerini,
- i) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,
- j) Yetkili Otorite: Uluslararası Harmonizasyon Konseyi (ICH) kurucu üyesi (Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (US FDA), Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Japonya İlaç ve Tıbbi Cihazlar Ajansı (PMDA)) veya daimi üyesi otoriteleri (İsviçre Ulusal İlaç Otoritesi (Swissmedic) ve Kanada Ulusal İlaç Otoritesi (Health Canada)), Avustralya Ulusal İlaç Otoritesi (TGA) veya İngiltere Ulusal İlaç Otoritesini (MHRA),

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-24	01/09/2022	05/06/2024	01	3/7

k) Yönetmelik: 27/5/2023 tarih ve 32203 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliği,

ifade eder.

(2) Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve ilgili mevzuatta geçen tanımlar bu kılavuz için de geçerlidir.

İyi Laboratuvar Uygulamaları Belgesinin Güven Uygulamaları Kapsamında Değerlendirilmesi

MADDE 5- (1) Preklinik farmakolojik ve toksikolojik çalışmalar, 9/3/2010 tarihli ve 27516 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU (GLP)) Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmelikte belirtilen hükümlere uygun olarak yürütülür.

(2) İlgili İLU (GLP) belgesinin kamuya açık olarak yayımlanmaması durumunda İktisadi İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı (OECD) üye ülkeleri tarafından verilen İLU (GLP) belgesi sunulmalıdır.

İyi Klinik Uygulamaları Denetim Raporunun Güven Uygulamaları Kapsamında Değerlendirilmesi

MADDE 6- (1) Başvuru Kılavuzunda belirtildiği üzere; Kuruma başvurusu yapılan klinik araştırmaların iyi klinik uygulamaları (İKU (GCP)) ilkelerine uygun olarak yürütüldüğüne dair bir beyan araştırma ürünü dosyasında yer almalıdır. Ancak Kurum, gerekli gördüğü durumlarda İKU (GCP)’ya uygun yürütüldüğüne dair diğer sağlık otoriteleri tarafından gerçekleştirilen denetim raporunu talep edebilir veya Kurum tarafından İKU (GCP) denetimleri gerçekleştirilir.

(2) Ülkemiz mevzuatına aykırı bir durum tespit edilmediği sürece, söz konusu klinik araştırma için Yetkili Otorite tarafından gerçekleştirilen İKU (GCP) denetimlerine ilişkin raporların sunulması ve denetim raporlarında denetlenen merkezlerin/araştırmaların ya da araştırmaya ait verilerin İKU’ya uygun olduğunun belirtilmesi durumunda Kurum tarafından İKU (GCP) denetimleri gerçekleştirilmez.

(3) Yetkili Otorite dışında diğer sağlık otoriteleri tarafından gerçekleştirilmiş İKU (GCP) denetimlerine ilişkin raporların sunulması durumunda ilgili kılavuz gerekliliklerine uygun olarak Kurum tarafından İKU (GCP) denetimleri gerçekleştirilir.

Araştırma Ürünü Dosyasının Güven Uygulamaları Kapsamında Değerlendirilmesi

MADDE 7- (1) Yönetmelik gereğince klinik araştırma başvuruları sırasında Kurum tarafından yayımlanan ilgili kılavuzlara uygun olarak hazırlanmış araştırma ürünü dosyası (AÜD) sunulmalıdır.

(2) Araştırma ürününün ülkemizde ruhsatlandırılmamış ancak Yetkili Otorite tarafından ruhsatlandırılmış ve ruhsata esas bilgilerinde değişiklik yapılmamış (modifiye edilmemiş) olduğu durumlarda AÜD’nin sunulmasına gerek yoktur. Ruhsat sahibinin adının ve ruhsat numarasının (kısa ürün bilgisinin bir örneği / ürün özelliklerinin özeti veya reçeteleme bilgileri gibi eşdeğer bilgiler de dahil olacak şekilde) sunulması yeterlidir.

(3) Araştırma ürününün ülkemizde ruhsatlandırılmamış ancak Yetkili Otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ve ruhsata esas bilgilerinde değişiklik yapılmış (modifiye edilmiş) olması durumunda Kalite Kılavuzlarında yer alan hususlar doğrultusunda yapılan değişikliğin derecesine bağlı olarak AÜD’nin ilgili bölümlerinin sunulması yeterlidir. Böyle bir durumda; Kuruma sunulan AÜD’nin aynı tarih ve sürüm numarası ile Yetkili Otorite tarafından incelenmiş ve uygun bulunmuş olduğunu gösterir imzalı ve apostil onaylı belge sunulması halinde ilgili AÜD Kurum tarafından tekrar değerlendirilmez ve uygun olarak kabul edilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-24	01/09/2022	05/06/2024	01	4/7

(4) Araştırma ürününün ülkemizde veya Yetkili Otorite tarafından ruhsatlandırılmamış olması durumunda AÜD sunulmalıdır. Kuruma sunulan AÜD'nin aynı tarih ve sürüm numarası ile Yetkili Otorite tarafından incelenmiş ve uygun bulunmuş olduğunu gösterir imzalı ve apostil onaylı belge sunulması halinde ilgili AÜD Kurum tarafından tekrar değerlendirilmez ve uygun olarak kabul edilir.

İyi İmalat Uygulamaları Sertifikasının / Üretim Yeri İzin Belgesinin Güven Uygulamaları Kapsamında Değerlendirilmesi

MADDE 8- (1) Yönetmeliğin 12 nci bölümünde araştırma ürününün iyi imalat uygulamalarına (İİU (GMP)) uygun olarak imal edildiğinin garanti edilmesi gerektiği belirtilmektedir.

(2) Başvuru Kılavuzunda belirtildiği üzere klinik araştırma başvuru dosyasında üretim yeri izin belgesi veya İİU (GMP) sertifikası sunulmalıdır.

- a) Etkin madde/maddelerin ve uygulanabilir olduğu durumlarda etkin maddenin üretim işleminde kullanılan ara ürün/ürünlerin uluslararası kabul görmüş İİU (GMP)'ya uygun üretildiğini gösteren Kurum tarafından kabul edilen bilgi ya da belge sunulması yeterlidir.
- b) Klinik araştırma kapsamında kullanılacak tüm araştırma ürünleri için, seri serbest bırakma, seri analiz kontrol/kalite kontrol, dış ambalajlama ve etiketleme hariç diğer tüm üretim faaliyetlerinin gerçekleştirildiği üretim yer(ler)ine/ tesis(ler)ine ait İİU (GMP) sertifika belgeleri sunulmalıdır.
 - 1) Araştırma ürünlerinin Kurum tarafından onaylı üretim yeri izin belgesine sahip bir tesiste üretilmesi durumunda tesis için araştırma ürünlerine ilişkin Üretim Yeri İzin Belgesi EK-2'nin (beşeri tıbbi araştırma ürünlerine ilişkin faaliyetler) bulunması gerekmektedir. Üretim Yeri İzin Belgesi EK-2'nin araştırma ürünü için gereken tüm üretim faaliyetlerini kapsamı,
 - 2) Araştırma ürünlerinin yurt dışı tesislerde üretilmesi durumunda PIC/S ve ICH üye ülke otoriteleri tarafından verilmiş imzalı ve apostil onaylı İİU (GMP) sertifikaları sunulmalıdır. İlgili ülkenin otoritesinin kamuya açık olarak tesislere ilişkin bilgileri yayımlaması durumunda ise ilgili tesisin bilgilerine erişmek için referans numaralarının / bilgilerinin / belgelerinin (EudraGMP çıktısı vb.) sunulması,
 - 3) Araştırma ürünlerinin yurt dışı tesislerde üretilmesi durumunda üretim yeri için sunulan İİU (GMP) sertifikasının PIC/S ve ICH üye ülke otoriteleri tarafından düzenlenmediği takdirde, başvurusu yapılan klinik araştırmaya Yetkili Otorite tarafından verilmiş imzalı ve apostil onaylı klinik araştırma izin belgelerinin sunulması ve klinik araştırma kapsamında ülkemizde kullanılacak araştırma ürününün, izni veren Yetkili Otoritenin bulunduğu ülkede kullanılacak araştırma ürünü ile aynı üretim yerinde üretildiğinin taahhüt edilmesi, gerekmektedir.
 - 4) Araştırma ürünlerinin yurt dışı tesislerde üretilmesi durumunda üretim yeri için sunulan İİU (GMP) sertifikasının PIC/S ve ICH üye ülke otoriteleri tarafından düzenlenmediği ve üçüncü alt bentte yer alan belgelerin sunulamadığı takdirde Kurum tarafından İİU (GMP) denetimleri gerçekleştirilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-24	01/09/2022	05/06/2024	01	5/7

- c) Seri serbest bırakma, seri analiz kontrol/kalite kontrol, dış ambalajlama ve etiketleme üretim faaliyetlerinin gerçekleştirildiği üretim yer(ler)ine/ tesis(ler)ine ait uluslararası kabul görmüş İİU (GMP)'na uygun üretildiğini gösteren Kurum tarafından kabul edilen bilgi ya da belgenin sunulması yeterlidir.

Yardımcı Beşeri Tıbbi Ürün Kullanımının Güven Uygulamaları Kapsamında Değerlendirilmesi

MADDE 9- (1) Yönetmelik gereğince, yardımcı beşeri tıbbi ürünlerin ülkemizde ruhsatlı olması esastır.

(2) Ancak başvuru sahibinin makul sebepler sunması halinde Yetkili Otorite tarafından ruhsatlandırılmış ve ruhsata esas bilgileri çerçevesinde kullanılan beşeri tıbbi ürünlerin yardımcı beşeri tıbbi ürün olarak kullanılması Kurum tarafından kabul edilebilir.

(3) Bu Kılavuzun yedinci ve sekizinci maddelerde yer alan hususlar yardımcı beşeri tıbbi ürünler için de geçerlidir.

Yürürlük

MADDE 10- (1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 11- (1) Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

Referanslar

1. 21/10/2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği
2. 11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği
3. 27.05.2023 tarihli ve 31686 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
4. Klinik Araştırmalarda Kullanılan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Kimyasal ve Farmasötik Kalite Gerekliliklerine İlişkin Kılavuz
5. Klinik Araştırmalarda Kullanılan Biyolojik Tıbbi Ürünlerin Kalite Gerekliliklerine İlişkin Kılavuz
6. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına Yapılan Klinik Araştırma Başvurularına İlişkin Kılavuz

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-24	01/09/2022	05/06/2024	01	6/7

REVİZYON GEREKÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
01		- Altıncı ve sekizinci maddeler yeni Yönetmelik gerekliliklerine bağlı olarak güncellendi. - Yedinci ve dokuzuncu maddeler yeni Yönetmelik gerekliliklerine bağlı olarak eklendi. - Yeni Yönetmelik gerekliliklerine bağlı olarak genel gözden geçirme ve güncellemeler yapıldı.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-KLVZ-24	01/09/2022	05/06/2024	01	7/7