



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

Rutin ve/veya “Belirli bir Sebep” Denetimlerle İlgili Tetikleyicilerin ve
Denetimlerin Kapsamının Tanımlanması Hakkında Kılavuz

1. Giriş:

Yeni beşeri tıbbi ürün ruhsat başvurusu, ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için çeşitleme başvurusu gerektiren değişiklikler veya ruhsatlandırma sonrası yükümlülüklerin bir parçası olarak sağlanan klinik veriler kapsamında başvuru dosyasına dâhil edilen klinik çalışmaların iyi klinik uygulamalarına (İKU) uyumluluğunun doğrulanması gerekmektedir.

Ruhsatlandırma mevzuatına uygun olarak gerçekleştirilen idari, teknik ve bilimsel inceleme ve değerlendirme sonucunda uygun bulunan beşeri tıbbi ürünler Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından ruhsatlandırılır. Ruhsat başvuru dosyasında sunulan klinik araştırmalar ile ilgili gerçekleştirilen İKU denetimleri, sunulan verilerin güvenilirliği ve kalitesi konusunda Kuruma güvence sağlar.

Prensip olarak, ruhsat başvuru dosyasında yer alan tüm klinik araştırmalar daha detaylı incelemeyi gerektirebilir. Ancak bu uygulanabilir değildir ve her zaman ihtiyaç duyulmaz. İKU denetimi zaman ve kaynak tüketen bir süreçtir. Bu nedenle; tetikleyiciler tanımlandığında ve alternatif metot gerekli güvenceyi sağlayamadığında veya değerlendirme sürecinin sonunda çözümlenmemiş sorunlar kaldığında denetim talebinde bulunulmalıdır. İKU'ya uyumu izlemek ve sürekli olarak güvence sağlamak amacıyla bazı başvurular rutin denetimler için seçilebilir. Bununla birlikte; başvurular, klinik araştırmalar ve merkezler, farklı durumların ele alınmasını sağlamak için bir dizi faktöre dayanarak seçilmelidir.

Tetikleyiciler başvuruların ve değerlendirmelerin farklı aşamalarında tespit edilebilir. Bunlar, değerlendirmeye başlamadan önce başvuru dosyasından elde edilmiş olabilir (ön inceleme) ve ayrıca "rutin" denetim talebi için önceden tanımlanmış faktörler olarak kullanılabilir ya da "belirli bir sebepten" denetimlerin talep edilmesine yol açan değerlendirme sürecinin kendisinden gelebilirler.

Çeşitli tetikleyicilerin etkisi farklıdır ve başvuru dosyasının tamamı göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Birçok tetikleyicinin mevcut olduğu durumlarda, bunların bir İKU denetiminde değerlendirilip değerlendirilemeyeceği ve nasıl değerlendirilebileceğini açıklığa kavuşturmak için Müfettişler ve iç paydaşlarla görüşmek faydalı olabilir. Bununla birlikte, bu kılavuzda, tetikleyicilerin kapsamlı bir listesinin verilmediği ve ruhsat başvuru dosyaları ile klinik araştırmaların rutin veya "belirli bir sebepten" denetim talebinin yapılabilmesi için değerlendiricilere genel bir bakış sağladığı unutulmamalıdır.

2. Amaç:

Bu kılavuzun amacı, rutin denetim programının parçası olarak yeni beşeri tıbbi ürün ruhsat başvurularının ve klinik araştırmaların seçilmesi için ve değerlendirme sürecinin farklı aşamalarında tespit edilebilecek ve “belirli bir sebepten” denetime duyulan ihtiyaç konusunda değerlendiricinin karar vermesine yardımcı olabilecek ve bir denetimi başlatmak için kullanılabilir potansiyel tetikleyicilere genel bir bakış sağlamaktır.

3. Kapsam:

Bu kılavuz, ruhsat başvurusunda sunulan klinik araştırmaları ve devam eden klinik araştırmaları kapsar. Aynı bir kılavuzun konusu olduğundan, biyodeşdeğerlilik çalışmalarının incelenmesine özel tetikleyicileri kapsamaz.

4. Dayanak:

Bu kılavuz, 13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin (Değişik: RG-25/6/2014-29041) 22. Maddesine ve dayanılarak hazırlanmıştır.

5. Kısaltmalar:

Bu kılavuzda yer alan:

AB	Avrupa Birliğini,
ABD FDA	Amerika Gıda ve İlaç Ajansı,
BY/BE	Biyoyararlanım/Biydeşdeğerliliği,
EMA	Avrupa İlaç Ajansı,
Faz 1	Faz 1 klinik araştırmalarını,
ICH	Uluslararası Uyumlaştırma Konseyini
İKU (GCP)	İyi Klinik Uygulamalarını (Good Clinical Practice),
Kurum	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,
ORF	Olgu Rapor Formunu,
SAK	Sözleşmeli Araştırma Kuruluşunu,

İfade eder.

6. Rutin Denetimler:

Rutin İKU denetimleri, belirli bir tetikleyici veya kaygı olmadan, İKU uyumluluğunun rutin gözetimi olarak yürütülen denetimlerdir. Tüm başvurular denetlenemeyeceği için rutin denetimlerin rastgele bir öğeye sahip olması gerekmektedir. Bir dizi farklı durumun göz önünde bulundurulduğundan ve sınırlı denetim kaynaklarının etkin ve verimli kullanıldığından emin olmak için, ruhsat başvuru dosyalarının, araştırmaların ve merkezlerin rutin denetimler için seçiminde aşağıdaki faktörler dikkate alınmalıdır:

a) Ruhsat başvuru dosyasının seçilmesi:

- Dosyanın kalitesi:

- Eksik dokümanlar (ör. İKU beyanı, destekleyici tarafından gerçekleştirilen denetim (audit) sertifikaları, izleme (monitorizasyon) süreçleri ile ilgili dokümantasyon eksikliği),
- Tutarsızlıklar,

- Başvuru sahibi tarafından daha önce sunulan başvuru dosyaları ile ilgili problemler.
 - Ürünün türü (ör. rekombinant ürün, monoklonal antikor, hücre terapisi, gen terapisi, yeni kimyasal maddeler, kan ürünü, yetim ilaç vb.),
 - Başvuru sahibi/Destekleyici/SAK (hangisi, çalışmanın önemli kısımlarının yürütülmesi konusunda yetkili ise):
 - Büyüklük (büyük/orta/küçük kuruluşlar),
 - Başvuru sahibinin ilk başvurusu,
 - Destekleyici türü (ticari/akademik),
 - Denetim geçmişi (hiç denetlenmedi/son denetimin üzerinden uzun zaman geçti/olumsuz sonuçlanan denetim),
 - Başvuru sahibi çalışma(lar)nın destekleyicisi değil,
 - Ticari hususlar (iflas, sahipliğin değişimi, birleşme, diğer organizasyonel değişiklikler)
 - Klinik verilerin kapsamı (tek pivot çalışma, az sayıda hasta, birkaç araştırmacının yüksek katkısı, geriye dönük veri toplama, olgu çalışmaları, bibliyografik, standart klinik paket, BY/BE çalışması).
 - Terapötik alan/endikasyon (ör. karmaşık çalışma protokolü, tasarım, vb.).
 - Sonlanım noktasının türü (esnek/katı).
 - Hedef popülasyon (pediyatrik, kısıtlılar, hayatı tehdit eden hastalıklar, aciller, tüm türler).
 - Diğer:
 - Çalışmanın yürütüldüğü ülkeler,
 - Başvuruda yer alan eski çalışmalar (ör. eski tarihli ICH GCP kılavuzu veya eski tarihli ilgili mevzuat),
 - Diğer ülke otoritelerinden olumsuz denetim sonucu (ör. AB üye ülkeleri, EMA, ABD FDA/diğer ülkeler).
- b) Çalışmanın seçilmesi: bu türden denetimler için seçilen çalışmalar genellikle pivotal çalışmalar olacaktır. Birden fazla pivotal çalışmanın olması durumunda aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:
- Çalışmanın büyüklüğü (merkez ve gönüllü sayısı),
 - Çalışma organizasyonunun karmaşıklığı (çok sayıda SAK/tedarikçi, alt yüklenicinin, ülkenin dâhil olması),
 - Kompleks çalışma tasarımı.
- c) Merkezlerin seçilmesi:
- Hasta/gönüllü alım hızı (yüksek/orta/düşük),
 - Daha önce AB üye ülkeleri, EMA ve/veya ABD FDA tarafından denetlenmeyen merkezler,
 - Denetim geçmişi,
 - Çalışmanın yürütüldüğü ülke,
 - Denetlenecek merkezlerin farklı coğrafi bölgelerden seçilmesi,
 - Raporlanan çalışma verilerinin güvenilirliği, geçerliliği veya temsil edilebilirliği ile ilgili olarak çalışma sonuç raporunda endişelerin dile getirildiği merkezler.

Bir ruhsat başvurusunun değerlendirilmesi sürecinde yukarıda sayılan tetikleyiciler tanımlandığında ve denetim dışındaki alternatif metotlar gerekli güvenceyi sağlayamadığında veya değerlendirme sürecinin sonunda çözümlenmemiş sorunlar kaldığında denetim talebinde bulunulmalıdır. Denetim talebi İlaç Ruhsatlandırma Dairesi ve/veya Bitkisel ve Destek Ürünler Dairesi tarafından gerçekleştirilir. Mezkûr Daireler tarafından yapılan denetim talebi doğrultusunda denetimin gerekip gerekmeyeceğine Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı tarafından karar verilir.

7. “Belirli bir sebepten” Denetimler:

Bu denetimler, yürütülen tüm çalışmalarda veya belirli bir merkezde yürütülen çalışmada İKU’dan sapma konusunda bir kaygı nedeniyle değerlendiriciler tarafından talep edilerek tetiklenen denetimlerdir.

Çalışma verileri ile doğrudan ilişkili olmaksızın başvuru dosyasının detaylı ön incelemesi sırasında bu kaygıların bazıları değerlendiriciler tarafından gözlemlenebileceği için rutin denetimlerin seçilmesi için kullanılan ve 2. bölümde ifade edilen faktörlerin bazılarıyla bir örtüşme vardır (ör. denetim geçmişi, tek bir pivotal çalışma vb.). Diğerleri, değerlendirme esnasında, başvuru dosyasının daha ileri bir incelemesi yapıldığında tanımlanabilir ve bu nedenle bu bölümde sunulan tetikleyiciler ICH E3 Kılavuzunun (Structure and Content of Clinical Study Reports) bazı başlıkları dikkate alınarak düzenlenmiştir.

Tetikleyiciler tanımlanmış olsa da, bir denetim her zaman gerekli olmayabilir ve denetim talep edilmeden önce söz konusu kaygıların Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı bildirilmesi veya açıklığa kavuşturulması gereken hususlar yönünden başvuru sahibinden bilgi talep edilmesi gibi alternatif inceleme metotlarının daha uygun olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Denetimin gerekip gerekmeyeceğine Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı tarafından karar verilir.

7.1. Etik:

- Klinik araştırma dokümanlarının tamamı veya bir kısmı için (ör. protokol, gönüllü bilgilendirme/onam, gönüllü alım prosedürleri) etik kurul incelemesi ile ilgili bilgi eksikliği,
- Çalışmanın yürütülmesinin etik boyutu (ör. kısıtlı gönüllülerin dâhil edilmesi, çalışma popülasyonunda okuryazar olmayan katılımcıların yüksek oranda bulunması, tanık için gereklilik vb.) ve varsa karşılaşılan problemler hakkında açıklama olmaması,
- Çalışmaya katılan gönüllülere verilen bilgi veya gönüllü onam sürecinin bariz bir şekilde yetersizliği.

7.2. Araştırmacılar ve çalışmanın idari yapısı:

- Kompleks idari yapı (ör. çok sayıda SAK/tedarikçi, alt yüklenici vb.),
- İlgili taraflardan birinin veya birkaçı ile ilgili daha önceki olumsuz denetim geçmişi,
- Çalışma için gerekli iş yükünü üstlenmek için ilgili tarafların yeterliliği (ör. Baş araştırmacı CV'sinden alınan bilgilere dayanarak veya sonlanım noktalarının

belirlenmesi için merkezi tesislerin kullanılması zorunluluğu var ise belirli bir merkezde çok fazla sayıda hasta vb.).

7.3. Protokol:

- Çalışma tasarımı ile ilgili hususlar (ör. kompleks çalışma tasarımı, plasebo kullanımı ve/veya karşılaştırma ürününün seçimi için yetersiz gerekçe vb.),
- Çalışma sırasında protokolda yapılan önemli değişiklikler (ör. birincil sonlanım noktasının veya istatistiksel metotların veya dâhil etme/hariç bırakma kriterlerindeki değişiklikler / çok sayıda protokol değişikliği),
- Tedavi ile ilgili hususlar:
 - Araştırma ürünü ve karakteristikleri ile tedaviler anlaşılır değildir:
 - Dozaj formları, ambalajlama, etiketleme, saklama koşulları, doz, tedavi takvimi ve süresi ile ilgili çalışma protokolü ve çalışma raporu arasındaki tutarsızlık,
 - Yetersiz depolama ve nakliye koşulları ile birlikte araştırma ürününün spesifik stabilite duyarlılıkları,
 - Uygulama öncesi eczacı ve/veya klinik personel tarafından hazırlanması,
 - Çalışma esnasında üründeki değişiklikler,
 - Kompleks titrasyon veya doz hesabı.
 - Gönüllülerin tedavi gruplarına atanması:
 - Sıra dışı,
 - Tedavi grupları arasındaki dengesizlik,
 - Randomizasyon prosedürleri hakkında yetersiz bilgi.
 - Körlük:
 - Körleştirmeyi sağlayan prosedürlerin eksikliği ve/veya yokluğu,
 - Körlüğü korumak için yetersiz önlemler (ör. üretim süreçlerinden kaynaklı olarak ayırt edilebilir araştırma ürünlerinden, laboratuvar verilerinden/advers reaksiyonlardan/etkililik eksikliğinden veya çalışmaya dahil edilen kör olmayan kişilerden, bir veri izleme komitesi üyesinden veya ara analiz yapıldığında vb. durumlarda ortaya çıkar),
 - Eş zamanlı tedaviler ile ilgili endişeler (ör. eş zamanlı yasaklı ilaçların kullanımı, eşzamanlı ilaçlarla etkileşime ilişkin endişeler/çalışma sonlanım noktaları üzerindeki doğrudan etkiler vb.),
 - Tedaviye uyum ile ilgili endişeler (ör. tedavi rejimlerinin kompleksliği, yan etkiler, merkezler arasındaki farklılıklar vb.),
 - Kalite güvence ile ilgili hususlar (çalışmanın yürütülmesi ile ilgili önemli sorunlara işaret eden bilgiler, İKU uyumu)

7.4. Çalışmaya dâhil olan gönüllüler:

a) Gönüllülerin eğilimi:

- Hasta sayısında olağandışı / açıklanamayan farklılıklar:
 - Planlanan örneklem büyüklüğü ile taranan veya randomize edilen veyahut takip edilen gönüllüler arasındaki,

- Her bir tedavi kolundaki,
 - Her bir çalışma fazındaki,
 - Hastalığın türü ve sıklığı ve merkezin karakteristikleri ile ilgili.
- Çalışma merkezleri arasındaki olağandışı / açıklanamayan farklılıklar:
 - Olağan dışı yüksek sayıda gönüllü alımı, drop out oranı ve/veya takip periyodu,
 - Çok fazla ve hızlı bir şekilde gönüllü alımını takiben uzun süre herhangi bir hareket gözlenmeyen merkezler,
 - Gönüllü alımını arttırmak amacıyla çalışmaya geç dâhil olan merkezler,
 - Çalışma esnasında takip dışı kalanların oranı ve merkezler arasındaki taban seviyesinde taranan gönüllülerin randomize edilen gönüllülere oranı karşılaştırıldığında gönüllü sayılarındaki zayıf oranlarındaki farklılıklar
 - Ülkeler arasındaki farklılıklar: olağandışı yüksek gönüllü alım ve çalışmadan ayrılma oranı.
 - Gönüllülerin karakteristikleri ve/veya dağılımlarının, hastalık veya lokasyon için genellikle gözlenen demografiden ve diğer hasta karakteristiklerinden farklı olması.
- b) Protokol sapmaları: Hiç/çok fazla/açıklanmamış (ör. dâhil etme kriterlerinde, çalışma ziyareti pencerelerinde, yasaklanan ilaçlar vb.)

7.5. Etkililik ve güvenilirlik değerlendirme kriterleri ve verileri:

- a) Etkililik ve güvenilirlik değişkenleri:
- Protokol ile klinik çalışma raporu arasındaki çalışma değişkenlerinin tanımındaki belirsiz veya açıklanamayan farklılıklar.
 - Etkililik veya güvenilirlik değişkenlerinin ölçümü:
 - Yeni yöntem veya yeni analitik prosedür,
 - Özel ekipman ihtiyacı,
 - Personel için özel bir eğitime ihtiyaç duyulması,
 - Ölçüm için kullanılan yöntemlerin uygunluğu,
 - Standart olmayan etkililik veya güvenilirlik ölçümlerinin eksikliği/zayıf dokümantasyonu,
 - Etkililik ve/veya güvenilirlik ölçümleri için protokolde [yeterli] hükümlerin bulunmaması (ör. klinik numuneler ile ilgili olarak, örnekleme, tüplerin tanımlanması, test koşulları vb. ile ilgili hükümler yoktur).
 - Kritik ölçümlerin yapıldığı tesislerdeki değişiklikler.
 - Klinik sonuçların değerlendirilmesi: Araştırmacı dışında herhangi biri klinik sonuçların değerlendirilmesinden sorumluysa (örneğin, destekleyici, dış gözden geçirenler veya dış komite), veri akışı sürecinin aşağıdaki noktaları dikkate alınmalıdır:
 - Etkililik parametrelerinin toplanması ve raporlanması için araştırmacılara verilen uygun talimatlar / eğitim.
 - Dış gözden geçirenler/komitelerin tanımlanması ve bağımsızlığı.
 - Körleştirmenin sürdürülmesi de dâhil olmak üzere sonuçların gözden geçirilmesi, değerlendirilmesi, belgelendirilmesi ve eğitim için prosedürler.

b) İstatistiksel metotlar:

- Çalışma esnasında/sonrasında istatistiksel metotlarda/sonlanım noktalarındaki değişiklikler, özelliklede programda olmayan istatistiksel analizler ve/veya körlüğün kırılmasından önce yapılan değişiklikler.
- Herhangi bir sebep olmaksızın veya kaygıları arttıran sebeplerle hasta verilerinin analize dâhil edilmemesi, özelliklede sonuçlar test ürünü için uygun olduğunda veya verilerin analize dâhil edilmemesi kararı veriler üzerindeki körlüğün kaldırılmasından sonra verilmiş olabilir.

c) Sağlanan klinik verilerin yanlışlığı/tutarsızlığı:

- Bilinen literatür verileri veya diğer araştırma sonuçlarıyla karşılaştırıldığında çelişkili sonuçlar.
- Olağandışı eğilim veya anormal değişkenlik dereceleri veya çok az sapma içeren veriler (ör. çok daha yüksek veya daha düşük doğal değişkenliğe sahip olması beklenen etkililik parametrelerinin düşük veya yüksek değişkenliği; beklenmedik bir şekilde düşük seviyelerde (ciddi) advers olay raporları veya eşlik eden tedaviler vb.).
- Diğer araştırmacılarla veya diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, test ürününün lehine anormal görünen veriler.
- Tutarsız, yanlış veya eksik veri kaydı ve raporlaması:
 - Yetersiz ORF tasarımı (ör. protokol değişiklikleri ORF'ye yansıtılmamıştır).
 - İlgili veri listelerinin eksikliği.
 - Hasta veri listeleri ile klinik araştırma raporunun ana metninde raporlanan veriler arasındaki tutarsızlıklar.
 - Çok fazla sayıda eksik değer.
 - Etkin madde veya ölçüm türü için ilgili komisyon üyesinin beklentilerini karşılamayan drop outlar.

8. Devam Eden Klinik Araştırmalar:

8.1. Rutin Denetim:

Devam eden klinik araştırmalar ile ilgili olarak 6. ve 7. Maddede sayılan hususlar göz önünde bulundurularak Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı ve Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı tarafından yılsonunda genel bir değerlendirme yapılır. Denetim kaynakları da göz önünde bulundurularak bir sonraki yıl denetlenecek klinik araştırmalar belirlenerek denetim programına dâhil edilir.

8.2. Tetiklenen Denetim:

İyi klinik uygulamaları yönünden ilgili mevzuat hükümlerinin ihlal edildiğinin tespit edilmesi veya İKU'dan sapma konusunda bir kaygının olması veyahut Kuruma sunulan bildirim/ihbar sonucunda başlatılan denetimlerdir.

9. Çeşitli ve Son Hükümler:

9.1. Yürürlük:

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

9.2. Yürütme:

Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

EK-1

7. Maddede belirtilen Rutin İKU denetimleri için ön inceleme sırasında yaygın olarak kullanılan seçim kriterlerine genel bakış.

Ruhsat Başvurusunun Seçilmesi	Ürün türü	Rekombinant/Monoklonal antikor
		Hücre terapisi/Gen terapisi
		Yeni kimyasal maddeler
		Kan ürünü
		Yetim ilaç
		Diğer
	Başvuru Sahibi/Destekleyici/SAK	Büyüklük (büyük, orta, küçük)
		Başvuru sahibinin ilk başvurusu
		Destekleyici türü
		Denetim geçmişi
	Klinik verinin özeti	Tek pivot çalışma
		Az sayıda gönüllü
		Az sayıda araştırmacıdan yüksek katkı
	Terapötik alan/endikasyon	
Hedef popülasyon	Pediyatrik	
	Etkilenebilir özne	
	Kritik hastalığa sahip hastalar	
	Acil	
	Tüm türler	
Diğer	Üçüncü ülke otoritelerinden negatif denetim sonucu bilgisinin mevcudiyeti	
Pivotal çalışmaların seçilmesi	Çalışmanın büyüklüğü (merkez ve hasta sayıları)	
	Çalışma tasarımının karmaşıklığı	
Merkezlerin seçilmesi	Hasta alım hızı (yüksek, orta yavaş)	
	Önceki denetim geçmişi/denetim geçmişi yok	
	Yerleşim (üçüncü ülkeler/ gelişmekte olan ekonomiler)	
	Klinik çalışma raporunda endişelerin dile getirildiği merkezler.	