



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

İYİ İMALAT UYGULAMALARI
DEĞERLENDİRMELERİ İÇİN GÜVEN
KILAVUZU

DENETİM HİZMETLERİ BAŞKAN YARDIMCILIĞI

2022

Sürüm:01

İçindekiler

1. Amaç.....	1
2. Kapsam.....	1
3. Yasal Dayanak.....	1
4. Kısaltmalar.....	1
5.Giriş	2
5.1 Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	3
5.2. İlaç Denetim İşbirliği Planı (PIC/S).....	3
5.3. TİTCK'nın PIC/S Üyelik Süreci.....	3
6. Otoritelerin Karşılaştırılabilirliği	4
7. Güven Kavramı ve İlkeleri	5
8. Güven Kapsamında Bilgi ve Belgelerin Kabul Edilmesi	5
9. Güven Kapsamında TİTCK'nın Bilgi ve Belge Paylaşımı.....	7
10. Yürürlük	8
11. Yürütme	8
12. Kaynaklar.....	8

1. Amaç

Bu kılavuzun amacı; yurt dışında üretilen ve ülkemize ithal edilen beşeri tıbbi ürünlerin üretim yerlerinin İyi İmalat Uygulamaları denetim başvurusu ve denetim süreçlerinde, karşılaştırılabilir standartlara sahip diğer ülke yetkili otoriteleri veya bölgesel veya uluslararası kuruluşların yürüttükleri denetim süreçlerine ilişkin rapor, GMP sertifikası vb. bilgi ve belgelerin, vatandaşların beşeri tıbbi ürünlere erişimin zamanında ve kesintisiz sürdürülmesi, özellikle acil ve afet, pandemi, salgın ve savaş gibi öngörülemeyen durumlarda tedarik sorunlarının önlenmesi ayrıca denetim kaynaklarının zamanında, etkili ve verimli kullanılabilmesi için güven kapsamında yapılacak değerlendirmelere ilişkin usul ve esasları belirlemektir.

2. Kapsam

Bu kılavuz, yurt dışında üretilen ve ülkemize ithal edilen beşeri tıbbi ürünlerin üretim yerlerinin İyi İmalat Uygulamaları denetimleri kapsamında başvuru ve denetim süreçlerinde tesisin bulunduğu ülkeye ait denetleyici/düzenleyici otoritenin veya bölgesel veya uluslararası kuruluşların gerçekleştirdikleri yerinde denetimler sonucu hazırlanan bilgi ve belgelerin güven kapsamında değerlendirilmesi için uygulanacak usul ve esasları kapsar.

3. Yasal Dayanak

21.10.2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği

4. Kısaltmalar

DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EDQM:	Avrupa İlaç Kalite ve Sağlık Hizmetleri Direktörlüğü (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare)
EMA:	Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency)
GMP:	İyi İmalat Uygulamaları (Good Manufacturing Practices)
ICH:	Uluslararası Uyum Konseyi (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
PIC:	İlaç Denetim Konvansiyonu (Pharmaceutical Inspection Convention)

PIC/S: İlaç Denetim İş Birliği Planı (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)

TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

5.Giriş

Ülkemize ithal edilen beşeri tıbbi ürünlerin imalathaneleri, 11 Aralık 2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ve 21.10.2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 13. Maddesi çerçevesinde Kurum tarafından belirlenen usûl ve esaslara göre denetlenmekte ve yapılan denetim sonrası, ithal ürünlere İyi İmalat Uygulamaları Sertifikası düzenlenip düzenlenmeyeceğine karar verilmektedir.

Yurt dışında bulunan üretim tesislerinin denetim başvuruları ile ilgili usûl ve esaslar Yurt Dışı Üretim Tesislerinin GMP Denetimleri İçin Yapılacak Müracaatlara Dair Kılavuz'da belirlenmekte ve bu kapsamda ithal edilecek ürün/ürünlerin üretim hattını/sahasını kapsayan denetim raporları, üretim yeri izin belgeleri ve GMP Sertifikaları gibi dokümanlar değerlendirilmektedir.

Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 13. Maddesinin 9. Bendinde belirtilen “İthal edilen beşeri tıbbi ürünler için Kurum tarafından yapılacak İyi İmalat Uygulamaları denetimleri kapsamında başvuru ve denetim süreçlerinde karşılaştırılabilir standartlara sahip diğer ülke yetkili otoriteleri veya bölgesel veya uluslararası kurum ve kuruluşlar tarafından yapılan İyi İmalat Uygulamaları denetimlerine ilişkin bilgi ve belgeler güven kapsamında değerlendirilebilir. Buna ilişkin usul ve esaslar ilgili kılavuzlarla belirlenir” hükmü gereği Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayımlanan Tıbbi ürünlerin düzenlenmesinde iyi güven uygulamaları: üst düzey ilkeler ve dikkate alınacak hususlar (Good reliance practices in the regulation of medical products: high level principles and considerations) kılavuzu ve İlaç Denetim İş Birliği Planı (PIC/S) tarafından yayımlanan GMP Denetim Güveni (GMP Inspection Reliance) kılavuzu çerçevesinde diğer ülke yetkili otoriteleri veya bölgesel veya uluslararası kurum ve kuruluşlar tarafından yapılan İyi İmalat Uygulamaları denetimlerine ilişkin bilgi ve belgelerin güven kapsamında değerlendirilebilmesi için uygulanacak usul ve esasları belirlemek üzere bu kılavuz hazırlanmıştır.

5.1 Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK); Türkiye ilaç sektörü için denetleyici ve düzenleyici otoritedir. İlaç, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler, destek ve ileri tedavi tıbbi ürünleri, tıbbi cihazlar, kozmetik ürünler, ürün tipi 1 ve ürün tipi 19 biyosidal ürünlere yönelik düzenleyici, denetleyici, yönlendirici icraatlarla halk sağlığına hizmet etmek amacıyla görev alanı ile ilgili konularda ulusal veya uluslararası, kamu kurumları ve üniversiteler ile özel kuruluşlarla bilimsel ve teknik iş birliği yapar ve müşterek çalışmalar yürütür.

TİTCK'nın ilaç sektörü üzerindeki denetim görevi, Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı bünyesinde görev yapan müfettişler tarafından yürütülür.

5.2. İlaç Denetim İşbirliği Planı (PIC/S)

1971'de Avrupa Serbest Ticaret Birliğindeki 10 üye ülkenin (Avusturya, Danimarka, Finlandiya, İzlanda, Liechtenstein, Norveç, Portekiz, İsveç, İsviçre, İngiltere) katılımı ile İlaç Denetim Konvansiyonu (PIC) kuruluşu teşekkül etmiştir.

PIC, 1993 yılında 18 üyeye ulaşmıştır. Farklı ülkelerin üye olabilmesinin de önünü açmak için ihtiyaç ortaya çıkması neticesinde, 1995 yılında Avrupa İlaç Kurumu (EMA), Avrupa İlaç Kalite ve Sağlık Hizmetleri Direktörlüğü (EDQM) gibi düzenleyici otoritelerin de katılımıyla PIC/S oluşturulmuştur.

PIC/S'in temel misyonu; beşeri tıbbi ürünler alanında yapılan GMP denetimlerinin standardizasyonunu sağlamak ve bu konuda uluslararası bir uyum oluşturmaktır. Bu sayede benzer nitelikteki mükerrer GMP denetimlerinin önüne geçilerek zaman ve iş gücü kaybının engellenmesi istenmektedir. PIC/S farklı otoriteler arasında iletişim ve bilgi paylaşım ağı görevi görmektedir, üye ülkeler arasında denetim raporları, ilaç üretim tesislerine ilişkin veriler ve benzer konularda veri alışverişi sağlamaktadır. PIC/S tarafından yayımlanan GMP Kılavuzu ve ekleri uluslararası kabul görmüş standartlar olup ülkemizde uygulanan Beşeri Tıbbi Ürünler İyi İmalat Uygulamaları kılavuzu da bununla tam uyumludur.

5.3. TİTCK'nın PIC/S Üyelik Süreci

TİTCK'nın 02.11.2011 tarihinde kurulması akabinde PIC/S tam üyelik çalışmalarına başlanmış olup 3 Mayıs 2013 tarihinde resmi üyelik başvurusu yapılmıştır. Değerlendirme süreci sonunda 2017 yılının Şubat ayında PIC/S üyesi 5 ayrı ülkeden (İrlanda, İsviçre, Yeni Zelanda, Arjantin ve Malezya) gelen müfettişler tarafından TİTCK'da yerinde denetim gerçekleştirilmiştir. Denetim kapsamında ayrıca Türkiye'deki ilaç üretim tesislerinde TİTCK

müfettişlerince yürütülen GMP denetimleri yerinde değerlendirilmiştir. TİTCK'nın 01.01.2018 tarihi itibarıyla PIC/S tam üyeliği başlamıştır.

6. Otoritelerin Karşılaştırılabilirliği

İthal edilen beşeri tıbbi ürünlerin Kurum tarafından yapılacak İyi İmalat Uygulamaları denetimleri kapsamındaki değerlendirmelerde sunulacak bilgi ve belgelerin güven kapsamında kabul edilebilmesi için dokümanların temin edildiği otoritenin yetkinliğine dair güven oluşturuvcu bir mevzuat altyapısı, kalifiye insan kaynağı ve denetim mekanizmasının sağlanması gereklidir. Otoritelerin karşılaştırılabilirliği uluslararası kurum ve kuruluşlara üyelik ve/veya otoriteler arası yapılacak karşılıklı tanıma anlaşmaları vb. uygulamalarla sağlanabilir.

TİTCK tarafından yayımlanan İlaç Denetim Faaliyetlerine İlişkin Karşılıklı Tanıma Kılavuzu çerçevesinde; değerlendirme sırasında başvuruda bulunan otoritenin GMP ile ilgili mevzuatının, kalite sisteminin, GMP denetim süreçlerinin, müfettiş kalifikasyonunun, çıkar çatışması politikalarının, ülkede yer alan üretim tesislerinin GMP uyum seviyesinin ve bu kapsamdaki mevzuat ve prosedürlerinin değerlendirileceği belirtilmektedir.

Bu çerçevede; otoriteler arasındaki karşılaştırılabilirliğin değerlendirilebilmesi amacıyla ilgili otoritenin;

- Ülkemizle aynı uluslararası standart ve kılavuzlara uyumluluk göstermesi,
- Uygun nitelikte ve işleyen bir kalite yönetim sisteminin bulunması,
- Yeterli niteliklere sahip müfettişlerden oluşan GMP denetim ekibine sahip olması gerekmektedir.

TİTCK'nın da üyesi olduğu PIC/S üyeliği için gerekli ana koşullar; otoritelerin beşeri tıbbi ürünlerle ilgili mevzuatının, PIC/S kılavuzuna eşdeğer güncel GMP Kılavuzunun bulunması bununla birlikte GMP Denetim Biriminin PIC/S kalite yönetim sistemine ve kalifiye GMP Müfettişlerine sahip olması olarak sıralanmaktadır.

PIC/S'in GMP Denetim Birimleri için tanımladığı kalite sistemi gereklilikleri uluslararası alanda kabul görmüş standartlardan oluşmakta ve yukarıda belirtilen hususlar üyelik sürecinde dokümantasyon kontrolü ve yerinde denetimler vasıtasıyla değerlendirilmektedir.

PIC/S üyesi otoriteler ve çalışanları, paylaşılan bilginin gizliliğine saygı duymayı, herhangi bir çıkar çatışmasından kaçınmayı taahhüt ederler.

7. Güven Kavramı ve İlkeleri

(7.1) Güven; değerlendirme ve karar verme sürecindeki bir otoritenin, kendi kararına varırken karşılaştırılabilir nitelikteki başka bir otorite veya güvenilir bir kurum tarafından gerçekleştirilen değerlendirmeleri veya bilgi ve belgeleri dikkate aldığı, önemli ölçüde ağırlık verdiği eylem olarak tanımlanmıştır.

(7.2) Güven, herhangi bir ortamda mevcut kaynakları en iyi şekilde kullanmaya yönelik bir stratejidir. Güvenen makam, başkalarının kararlarına, değerlendirmelerine ve bilgilerine dayansa bile, alınan kararlarda bağımsız, hesap verebilir ve sorumlu olmaya devam eder.

(7.3) Güven kapsamında bir otoriteden bilgi ve belge kabul edilmesi o otoritenin kararının kabul edildiği anlamına gelmemektedir.

(7.4) Bilgi ve belgelerin güven kapsamında kabul edilmesi ve değerlendirilmesi ile güvenin ne zaman, nasıl ve hangi durumlarda uygulanacağına Kurum tarafından bağımsız olarak karar verilir.

(7.5) Yurt Dışı Üretim Tesislerinin GMP Denetimleri İçin Yapılacak Müracaatlara Dair Kılavuz, İlaç Denetim Faaliyetlerine İlişkin Karşılıklı Tanıma Kılavuzu ve bu kılavuz çerçevesinde değerlendirilen üretim tesislerine ilişkin bilgiler şeffaflık prensibi doğrultusunda Kurum internet sitesinde ve/veya idari faaliyet raporlarında yayımlanarak paydaşlara bildirilir.

(7.6) Güven kapsamında kabul edilen bilgi ve belgeler TİTCK Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı bünyesinde görev yapan alanında uzman müfettişlerce değerlendirilir.

(7.7) Tüm ürün grupları için, Yurt Dışı Üretim Tesislerinin GMP Denetimleri İçin Yapılacak Müracaatlara Dair Kılavuz kapsamında yapılan başvurularda PIC/S üyesi olan otoritelerden temin edilen bilgi ve belgeler güven kapsamında değerlendirilir.

Bunun dışında kalan afet, pandemi, salgın ve savaş gibi durumlarda güven kapsamında değerlendirilecek ürün grubu ve kaynağı halk sağlığı ihtiyaçları da göz önünde bulundurularak risk bazlı olarak değerlendirilir. Değerlendirme metodu ile gerekli bilgi ve belgeler Yurt Dışı Üretim Tesislerinin GMP Denetimleri İçin Yapılacak Müracaatlara Dair Kılavuz çerçevesinde belirlenir. Güncel gereklilikler kapsamında kılavuzda güncelleme yapılabilir.

8. Güven Kapsamında Bilgi ve Belgelerin Kabul Edilmesi

(8.1) Yurt dışında üretilen ve ülkemize ithal edilen beşeri tıbbi ürünlerin üretim yerlerinin İyi İmalat Uygulamaları denetim başvurusu ve denetim süreçlerinde,

karşılaştırılabilir standartlara sahip diğer ülke yetkili otoriteleri veya bölgesel veya uluslararası kuruluşların yürüttükleri denetim süreçlerine ilişkin denetim raporu, GMP sertifikası vb. bilgi ve belgeler;

- Vatandaşların beşeri tıbbi ürünlere erişiminin zamanında ve kesintisiz sürdürülmesi,
- Özellikle acil ve afet, pandemi, salgın ve savaş gibi öngörülemeyen durumlarda tedarik sorunlarının yaşanmaması,
- Denetim kaynaklarının zamanında, etkili ve verimli kullanılabilmesi amacıyla yapılacak değerlendirmelerde güven kapsamında kullanılabilir.

(8.2) Karşılaştırılabilir nitelikte başka bir otoritenin sağlayacağı bilgi ve belgeler, Yurt Dışı Üretim Tesislerinin GMP Denetimleri İçin Yapılacak Müracaatlara Dair Kılavuzda belirtilen kurallar çerçevesinde normal koşullar altında kabul edilebileceği gibi ürün türü ve kaynağı göz önünde bulundurularak Kurumca yapılacak bir risk değerlendirmesi çerçevesinde afet, pandemi, salgın ve savaş gibi durumlarda gerçekleştirilecek denetim süreçlerinde kullanılmak üzere güven kapsamında kabul edilebilir.

(8.3) Karşılaştırılabilirlik ilkesi doğrultusunda;

İthal edilen veya edilecek beşeri tıbbi ürünler için Kurum tarafından yapılacak İyi İmalat Uygulamaları denetimleri kapsamında PIC/S üyesi otoritelerden temin edilen bilgi ve belgeler, başvuru ve denetim süreçlerinde güven kapsamında kabul edilebilir.

GMP standartlarının oluşturulmasında rolü olan DSÖ gibi uluslararası kuruluşların ya da EMA gibi bölgesel kuruluşların gerçekleştirdikleri GMP denetimleri sonucu hazırlanan bilgi ve belgeler yürütülecek ortak çalışma programları, karşılıklı tanıma anlaşmaları veya afet, pandemi, salgın ve savaş gibi durumlarda yapılacak risk değerlendirmesi sonucu Kurum tarafından verilen karar çerçevesinde güven kapsamında kabul edilebilir.

(8.4) GMP denetim raporu, üretim yeri izin belgesi, GMP sertifikası, düzeltici ve önleyici faaliyet dokümanları ve değerlendiren otorite tarafından verilen cevaplar ile değerlendirme kapsamında tesisin kalite sistemi ile ilgili otoriteden istenecek her türlü bilgi ve belge güven kapsamında kabul edilebilir ve değerlendirilebilir.

(8.5) Sunulan bilgi ve belgelerin kabul edilmesi için geçerlilik tarihleri içerisinde olması gereklidir.

(8.6) Sunulan bilgi ve belgelerin karşılaştırılabilir nitelikte bir otoriteden temin edilmesi esastır. Bu çerçevede; bilgi ve belgenin kabul edildiği otoritenin, bölgesel ya da uluslararası kurum ve kuruluşların yayımladığı listeler doğrulama amaçlı kullanılabilir.

(8.7) Güven kapsamında gerçekleştirilen süreçlerin ve standartların sürdürülebilirliğinden emin olmak, denetim insan kaynağının etkili ve verimli kullanıldığının değerlendirilmesi amacıyla süreçler gözden geçirilir gerektiğinde revize edilir.

(8.8) GMP değerlendirmesi esnasında sunulan bilgi ve belgeler güven kapsamında kabul edilse dahi gerekli görülmesi halinde Kurumun denetim hakkı her zaman saklıdır.

9. Güven Kapsamında TİTCK'nın Bilgi ve Belge Paylaşımı

(9.1) TİTCK'dan başka bir otoritenin yazılı talebi üzerine; üretim tesisinin GMP uygunluğu, GMP denetim raporu, ilgili tesiste denetim sonrası yürütülen düzeltici önleyici faaliyetler vb. bilgiler, Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığının, İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Denetimi Güven ve Bilgi Belgelerin Paylaşılması Prosedürü çerçevesinde gönüllülük esasına bağlı olarak paylaşılabilir.

(9.2) Güven kapsamında paylaşılan bilgiler tesislere ait;

- (a) finansal ve ticari hususlar;
- (b) teknik sır kabul edilebilecek veriler;
- (c) araştırma ve geliştirme bilgileriyle ilgili veriler;
- (d) personelin görevleri dışındaki kişisel veriler;
- (e) yaptırım gerektiren işlemleri sekteye uğratabilecek resmi bilgiler hususlarını içermemelidir.

(9.3) TİTCK tarafından yurt içinde ve yurt dışında bulunan beşeri tıbbi ürün üretim tesislerinde gerçekleştirilen GMP denetimlerine dair bilgi ve belgelerin diğer ülke otoriteleri ile paylaşımı, Kurum resmi e-posta adresleri üzerinden, İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Denetimi Güven ve Bilgi Belgelerin Paylaşılması Prosedürü kapsamında sadece otoriteler tarafından talep edilen konularla sınırlı olarak ve talep edilen konu gereğince kullanımını ve gizlilik şartlarını sağlamak kaydıyla yapılabilir.

10. Yürürlük

Bu kılavuz yayımlandığı tarihte yürürlüğe girer.

11. Yürütme

Bu kılavuz hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.

12. Kaynaklar

1. 21.10.2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği
2. Fifty-fifth report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 10 - Good reliance practices in the regulation of medical products: high level principles and considerations
3. PIC/S Guidance - GMP Inspection Reliance.
4. Yurt Dışı Üretim Tesislerinin GMP Denetimleri İçin Yapılacak Müracaatlara Dair Kılavuz
5. İlaç Denetim Faaliyetlerine İlişkin Karşılıklı Tanıma Kılavuzu
6. TİTCK İletişim İşbirliği ve Bilgi Paylaşımı Kılavuzu
7. İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Denetimi Güven ve Bilgi Belgelerin Paylaşılması Prosedürü