

MDCG 2022-10

Beşeri tıbbi ürünlere yönelik klinik araştırmalara ilişkin (AB) 536/2014 sayılı Tüzük (CTR) ile in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlara ilişkin (AB) 2017/746 sayılı Tüzük (IVDR) arasındaki etkileşimleri noktalara dair soru & cevap

Mayıs 2022

Bu doküman, (AB) 2017/745 sayılı Tüzük'ün 103. maddesi ile kurulan Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu (MDCG) ve Klinik Araştırma Uzman Grubu (CTEG) tarafından onaylanmıştır. MDCG ve CTEG, tüm üye devletlerin temsilcilerinden oluşur ve bir Avrupa Komisyonu temsilcisi başkanlık eder.

Bu doküman bir Avrupa Komisyonu dokümanı değildir ve Avrupa Komisyonu'nun resmi görüşünü yansıtan bir doküman olarak kabul edilemez. Bu dokümanda ifade edilen herhangi bir görüş yasal olarak bağlayıcı değildir ve yalnızca Avrupa Birliği Adalet Divanı, Birlik hukukuna bağlayıcı yorumlar getirebilir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Giriş

Bu Soru & Cevap, beşeri tıbbi ürünlere (ilaç) yönelik klinik araştırmalara ilişkin (AB) 536/2014 sayılı Tüzük (CTR) ile in vitro tanı amaçlı tıbbi cihazlara ilişkin (AB) 2017/746 sayılı Tüzüğün (IVDR)¹ arasındaki belirli etkileşimleri noktaları açıklığa kavuşturmayı amaçlamaktadır. Bu doküman, İlaç Klinik Araştırmalarını Kolaylaştırma ve Koordinasyon Grubundan (CTFG) klinik araştırma uzmanları ve Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubunun (MDCG)² IVD alt grubundan in vitro tanı cihazı uzmanları tarafından geliştirilmiştir. Avrupa Komisyonu Klinik Araştırmalar Uzman Grubu (CTFG) tarafından kabul edilmiştir ve MDCG tarafından onaylanmıştır.

Yeni Tüzüklerde, tıbbi ürünler ve tıbbi cihazlarla birlikte yapılan klinik araştırmalara ait veri tabanlarının birlikte çalışabilirlik ihtiyacından bahsedilmiştir ancak mevzuatta, klinik araştırmalar bağlamında kullanılan tahlillere (analiz) yönelik gereklilikler gibi IVDR ve CTR'in etkileştikleri noktalar hakkında fazla ayrıntı bulunmamaktadır.

İlaç klinik araştırmalarında kullanılan tahliller, CE işaretli in vitro tanı cihazlarından (IVD'ler) her zaman IVD olarak geliştirilmeyen araştırmaya veya tıbbi ürüne özgü tahlillere kadar çeşitlilik gösterebilir. Bu tahlillere yönelik gerekliliklerin netleştirilmesi ihtiyacı, spesifik bir durum olarak "ilaç klinik araştırmasında bir tahlilin tıbbi amacı" kavramına ve Soru & Cevap dokümanına yol açmıştır.

CTR, ilk ilaç klinik araştırması başvurularının değerlendirilmesi ve önemli değişikliklerde yapılan başvurular için yeni bir çerçeve oluşturmuştur. CTR kapsamındaki değerlendirme prosedürü, mutlak zaman çizelgeleri ile yürütülecek ve çok ülkeli araştırmalarda ilgili üye ülkeler arasında yakın işbirliğini gerektirecektir. Bu Soru & Cevabın amacı, beşeri tıbbi ürün klinik araştırması sponsorlarına yönelik mevzuatsal beklentilerin yanı sıra, ilaç klinik araştırmaları bağlamında kullanılan insan numuneleri üzerinde gerçekleştirilen tahlillerin mevzuatsal durumu hakkında açıklama sağlayarak koordineli değerlendirmeleri desteklemektir. Genel amaç, destek tanı cihazlarının (CDx) geliştirilmesine yönelik kombine araştırmalar da dâhil olmak üzere, tanısal tahlilleri kullanan ilaç klinik araştırmalarının yürütülmesini desteklemektir.

CTR Madde 2(4)'te bir ilaç klinik araştırması dışında klinik çalışmalar olarak tanımlanan girişimsel olmayan çalışmalar, hem CTR'nin (Madde 1'e göre) hem de bu dokümanın kapsamı dışındadır. Ancak, girişimsel olmayan klinik çalışmalarda kullanılan IVD'ler, IVDR'ye tabidir.

IVDR, IVD'lerin ve bir IVD'ye yönelik aksesuarların "piyasaya arz edilmesi", "piyasada bulundurulması" veya "hizmete sunulması" ile ilgili kuralları ortaya koymaktadır. Ayrıca, IVD'ler ve bir IVD'ye yönelik aksesuarlarla ilgili Birlik içinde yürütülen performans çalışmaları için gereklilikleri özetlemektedir.

¹ (AB) 2017/746 sayılı Tüzük (OJ L 117, 5.5.2017, s. 176) 26 Mayıs 2022 itibarıyla in vitro tıbbi tanı cihazlarına ilişkin 98/79/AT (OJ L 331, 7.12.1998, s. 1) sayılı Direktifin yerini almıştır. (AB) 2017/746 sayılı Tüzük, örneğin genel tanımlarla ve tıbbi cihazları AB piyasasına arz etmeden önce uygunluk değerlendirmesinden sonra CE işaretlemesi ile ilgili olanlar gibi 98/79/AT sayılı Direktifin mevzuatsal ilkelerinin çoğunu muhafaza etmektedir. (AB) 2017/746 sayılı Tüzük; yeni tanımlar, tıbbi cihazlar için Tekil Cihaz Kimlik (UDI) sistemi ve IVD'lerin yeni sınıflandırma ilkeleri dâhil olmak üzere birçok önemli değişiklik getirmektedir. (AB) 2022/112 (OJ L 19, 28.1.2022, s. 3) sayılı Tüzüğün, belirli in vitro tıbbi tanı cihazlarına yönelik geçiş hükümleri ve kuruluş içi (in-house) cihazlarla ilgili şartların yürürlüğünün ertelenmesi konusunda (AB) 2017/746 sayılı Tüzükte değişiklik yaptığı unutulmamalıdır.

² (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğün 103. maddesi ve (AB) 2017/746 sayılı Tüzüğün 98. maddesine göre kurulan, (AB) 2017/746 sayılı Tüzüğün uygulanmasını denetlemekten sorumlu uzman grubu.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Metnin devamında IVD'lere atıfta bulunulduğunda, gereklilikler ilaç klinik araştırmaları açısından farklılık göstermediğinden, bu CDx'i de içerecektir. İlaç klinik araştırmaları bağlamında kurum içi (*in-house*) IVD'lerin kullanımına ilişkin bilgilere yer verilmektedir.

Aşağıdaki sorular ve cevaplar; spesifik olarak, IVDR gereklilikleri doğrudusunda, CTR kapsamında yürütölen ilaç klinik araştırmaları çerçevesinde tahlillerin kullanımını ele almaktadır ve bunun ötesinde uygulanacağı anlaşılmamalıdır.

Aynı konu birden fazla soruda ele alınabilir, bu nedenle okuyucunun dokümanın tamamını okuması teşvik edilmektedir.

IVD'lerle ilgili olarak MDCG tarafından yayımlanan rehber dokümanlar için [Avrupa Komisyonu web sitesine](#) başvurunuz.

İlaç klinik araştırmalarıyla ilgili rehber için lütfen [EudraLex Vol. 10](#)'e başvurunuz.

Terimler Sözlüğü

CE işareti: IVDR Madde 2 (35) uyarınca 'CE uygunluk işareti' veya 'CE işareti', imalatçının, bu Tüzük ile belirlenen uygulanabilir gerekliliklere ve söz konusu işaretin iliştilirilmesini öngören diğler uygulanabilir Birlik mevzuatına cihazın uygun olduğunu göstermesini sağlayan bir işaret anlamına gelmektedir.

Performans Çalışması Planı: IVDR Madde 2 (43) uyarınca 'performans çalışması planı', bir performans çalışmasının gerekçesini, amaçlarını, tasarımını, metodolojisini, izlenmesini, istatistiksel değerlendirmelerini, organizasyonunu ve yürütölmesini açıklayan bir doküman anlamına gelir;

İlaç Klinik Araştırma Başvurusu (CTA): CTR Madde 5 veya Madde 11 uyarınca AB Klinik Araştırmalar Portalı ve Veri tabanına sunulan bir izin başvurusu.

İlaç Klinik Araştırmaları Tüzüğü (CTR): 2001/20/AT sayılı Direktifi yürürlükten kaldıran ve Beşeri tıbbi ürünler hakkında klinik araştırmalara ilişkin 16 Nisan 2014 tarihli ve (AB) 536/2014 sayılı Tüzük (CTR) , OJ L 158, 27.5.2014, p.1. CTR'nin uygulama tarihinin 30 Ocak 2022 olması beklenmektedir.

Destek tanı cihazı (CDx): IVDR Madde 2 (7) uyarınca:

- tedavi öncesinde ve/veya sırasında, ilgili tıbbi üründen faydalanma olasılığı yüksek olan hastaları tanımlamak veya
- tedavi öncesinde ve/veya sırasında, ilgili tıbbi ürünle tedavinin bir sonucu olarak, ciddi advers reaksiyon riski altında olma ihtimali yüksek hastaları tanımlamak;

üzere ilgili tıbbi ürünün güvenli ve etkili kullanımını için gerekli olan cihazdır.

Kombine Araştırma: Bu dokümanın amacı doğrudusunda; bir kombine araştırma, bir tıbbi ürünün (CTR kapsamında yetkilendirilmiş ilaçların klinik araştırması) ve bir IVD'nin (klinik performans çalışması) eş zamanlı araştırmasıdır. Kombine araştırma, hem ilaç klinik araştırma mevzuatının (bu durum uygulandığında CTR) hem de IVD mevzuatının (bu durum uygulandığında IVDR) gerekliliklerine tabidir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Performans çalışmasına yönelik cihaz: IVDR Madde 2 (45) uyarınca, imalatçısı tarafından, performans çalışmasında kullanılması amaçlanan cihazdır. Herhangi bir tıbbi amacı olmayan , araştırma amaçlı kullanılmak üzere tasarlanan bir cihaz, performans çalışmasına yönelik cihaz olarak kabul edilmez.

Stratifikasyon: İlaç klinik araştırmaları dâhilinde, tedavi kolları arasında seçilen değişkenlerin eşit dağılımını sağlamak amacıyla randomizasyonda kullanılan bir yöntem.

Kurum içi (in-house) IVD: IVDR Madde 5 (5)'te belirtildiği üzere aynı sağlık kuruluşu bünyesinde imal edilip kullanılan bir IVD'dir. Sağlık kuruluşu IVDR Madde 2(29)'de tanımlanmıştır.

Kullanım talimatı: IVDR Madde 2 (14)'e göre bir cihazın kullanım amacı, uygun kullanımı ve alınması gereken önlemler hakkında kullanıcıyı bilgilendirmek üzere imalatçı tarafından sağlanan bilgiler anlamına gelir.

Kullanım amacı: IVDR Madde 2 (12)'ye göre etikette, kullanım talimatında veya tanıtım / satış materyallerinde veyahut bildirimlerinde imalatçı tarafından sağlanan verilere göre veya performans değerlendirmede imalatçı tarafından belirtildiği şekilde bir cihazın amaçlanan kullanımı anlamına gelir.

Müdahaleli klinik performans çalışması: IVDR Madde 2 (46)'ya göre test sonuçlarının hasta yönetimi kararlarını etkileyebildiği ve/veya tedaviye yön vermek üzere kullanılabilirdiği klinik performans çalışması anlamına gelir.

İlaç Klinik Araştırması CTR Madde 2 (2)'ye göre, (a) gönüllünün belirli bir terapötik stratejiye atanmasına önceden karar verildiği ve bu atamanın ilgili üye ülkenin normal klinik uygulaması kapsamına girmediği, (b) araştırma amaçlı tıbbi ürünlerin reçetelenmesi kararının, gönüllünün klinik araştırmaya dâhil edilmesi kararı ile birlikte alındığı veya (c) gönüllülere normal klinik uygulamaya ek olarak tanı veya izleme prosedürlerinin uygulandığı koşullardan herhangi birini karşılayan bir klinik çalışma anlamına gelir. Tanım olarak, tüm klinik araştırmalar "müdahaleli"dir. İlaç klinik araştırması ile müdahaleli olmayan çalışma arasındaki farklılığa açıklık getirmek için, [EudraLex cilt 10'da yayımlanan Soru&Cevap](#) Soru 1.5'e de atıfta bulunulmuştur.

In vitro tanı tıbbi cihazı (IVD), tıbbi cihazlara ilişkin (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğün Madde 2 (1)'inde tanımlandığı üzere bir tıbbi cihazdır ve daha spesifik olarak IVDR Madde 2 (2)'ye göre ; yalnızca veya esas olarak: (a) fizyolojik veya patolojik bir sürece veya duruma ilişkin, (b) konjenital fiziksel veya zihinsel bozukluğa ilişkin, (c) tıbbi bir duruma veya hastalığa karşı yatkınlığa ilişkin, (d) potansiyel alıcılar için güvenlik ve uyumluluğu belirlemeye yönelik, (e) tedavi cevabını veya reaksiyonları tahmin etmeye yönelik, (f) tedavi tedbirlerini tanımlamaya veya izlemeye yönelik, hususlardan biri veya daha fazlası hakkında bilgi sağlamak amacıyla, kan ve doku bağışları dâhil olmak üzere, insan vücudundan elde edilen numunelerin incelenmesinde imalatçı tarafından in vitro olarak kullanılması amaçlanan, gerek tek başına gerekse birlikte kullanılan, reaktif, reaktif ürün, kalibratör, kontrol materyali, kit, alet, aparat, ekipman parçası, yazılım veya sistem olan tıbbi cihazlardır. Numune kapları da in vitro tanı tıbbi cihazları olarak kabul edilir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

IVD imalatçısı: IVDR Madde 2 (23)'e göre bir cihazı imal eden veya tamamen yenileştiren veyahut tasarlanmış, imal edilmiş ya da tamamen yenileştirilmiş bir cihazı olan ve bu cihazı kendi adı ya da ticari markası altında pazarlayan gerçek veya tüzel kişi anlamına gelir.

IVDR: 98/79/AT sayılı Direktifi ve 2010/227/AB sayılı Komisyon Kararını yürürlükten kaldıran in vitro tanı tıbbi cihazlarına ilişkin 5 Nisan 2017 tarihli ve [\(AB\) 2017/746 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü](#), OJ L 117, 5.5. 2017, s. 176.

Piyasada bulundurma: IVDR Madde 2 (20)'e göre performans çalışmasına yönelik cihazlar hariç olmak üzere bir cihazın, ticari bir faaliyet yoluyla, bedelli veya bedelsiz olarak, dağıtım, tüketim ya da kullanım için Birlik piyasasına sağlanması anlamına gelir.

Performans çalışması: IVDR Madde 2 (42)'e göre bir cihazın analitik ya da klinik performansını belirlemek veya teyit etmek için yürütülen çalışma anlamına gelir.

Piyasaya arz: IVDR Madde 2 (21)'e göre performans çalışmasına yönelik cihazlar hariç olmak üzere bir cihazın Birlik piyasasında ilk kez bulundurulması anlamına gelir.

Hizmete sunum: IVDR Madde 2 (22)'e göre performans çalışmasına yönelik cihazlar hariç olmak üzere bir cihazın, kullanım amacına uygun olarak Birlik piyasasında ilk defa kullanılmak üzere son kullanıcı için hazır hale getirildiği aşama anlamına gelir.

Önemli değişiklik: CTR Madde 2.2.13'e göre hâlihazırda devam eden ilaç klinik araştırmalarında yapılan ve gönüllülerin güvenliği veya hakları üzerinde ya da ilaç klinik araştırmasında üretilen verilerin güvenilirliği ve tutarlılığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olması muhtemel olan ilaç klinik araştırmasının herhangi bir noktasındaki her bir değişiklik anlamına gelir.

Sorular ve Cevaplar

1. Soru: 98/79/AT sayılı Direktif temelinde hâlihazırda piyasada bulunan IVD'lerle ilgili olarak, IVDR kapsamında piyasada kalmaya devam etmeleri için bu Tüzük kapsamında uygunluk değerlendirmesinden geçmeleri gerekiyor mu?

Cevap: Direktifle piyasaya arz edilen IVD'lerin IVDR tarafından tanınmasını öngörülmemektedir, ancak 98/79/AT sayılı Direktif ile uyumlu IVD'ler için çeşitli geçiş hükümleri ortaya koyulmuştur. Geçiş hükümleri hakkında daha fazla ayrıntı için [AB Komisyonu web sitesine](#) bakınız.

2. Soru: Bir ilaç klinik araştırması sırasında, klinik araştırmada kullanılan tüm IVD'lerin CE işaretli olması gerekir mi?

Cevap: Hepsi değil. Bir ilaç klinik araştırmasında kullanılan bir IVD'nin, in vitro tanı tıbbi cihazı mevzuatına uygun olması gerekir. Bu durum, IVD'nin kullanım amacına yönelik CE işaretine sahip olduğuna veya kurum içi (*in-house*) bir IVD olduğuna (bkz. S3) ya da IVDR'ye göre paralelde devam eden bir performans çalışmasına yönelik bir cihaz olduğuna (bkz. S6, S7) işaret eder. Kurum içi (*in-house*) IVD'ler ile performans çalışmasına yönelik cihazların CE işareti taşıması gerekli değildir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

3. Soru: Bir ilaç klinik araştırmasında kurum içi (*in-house*) IVD kullanabilir miyim?

Cevap: Evet. Bu hâlâ mümkündür.

Ek I'de belirtilen ilgili genel güvenilirlik ve performans gereklilikleri hariç olmak üzere IVDR'nin gereklilikleri, Madde 5(5)'in tüm koşullarının sağlanması şartıyla, Birlik içinde yerleşik sağlık kuruluşları bünyesinde imal edilen ve sadece bu kuruluşların bünyesinde kullanılan cihazlara uygulanmaz.

Kurum içi (*in-house*) IVD'ler, ayrıca ulusal mevzuat ile düzenlenebilir ve performans çalışmalarından sorumlu ulusal yetkili otoritelerle hangi gerekliliklerin uygulanacağını kontrol edilmesi gerekir.

4. Soru: Bir ilaç klinik araştırmasında kullanılan tüm tahliller, IVD mevzuatına tabi midir?

Cevap: Hayır, tüm tahliller değil. Ancak IVD tanımını karşılayanlar, IVD mevzuatına tabidir. Bu tür tahlillerin, ilaç klinik araştırması içinde örneğin tıbbi yönetim kararları veya takip konusunda rehberlik etmeleri gibi tıbbi bir amacı olabilir (bkz. S6).

98/79/AT sayılı IVD Direktifi ve IVDR, Avrupa Birliği'nde beşeri kullanıma yönelik IVD'ler ile bu tür cihazların aksesuarlarının piyasaya arzı, piyasada bulundurulması veya hizmete sunulması ile ilgili kuralları ortaya koymaktadır. Ayrıca IVDR, performans çalışmalarına yönelik cihazlara ve kurum içi (*in-house*) cihazlara spesifik kurallar ortaya koymaktadır.

5. Soru: Bir ilaç klinik araştırmasında, insan numuneleri üzerinde kullanılan bir tahlil ne zaman IVD olarak nitelendirilir?

Cevap: Bir tahlil, imalatçı tarafından IVDR Madde 2'ye göre bir IVD tanımını karşılayan bir kullanım amacı tayin edildiğinde, bir IVD olarak kabul edilir (bkz. S6). Bir ilaç klinik araştırmasının sponsoru, klinik araştırma bağlamında bir tahlilin (AB) 2017/746 sayılı IVD Tüzüğü Madde 2'ye göre IVD tanımını karşılayacak şekilde bu tahlile tıbbi bir amaç tayin ettiği hallerde, bu ilaç klinik araştırmasının sponsoru IVDR³ kapsamında imalatçı rolünü üstlenebilir. Bu rolde, ilaç klinik araştırmasında planlanan kullanıma bağlı olarak tahlilin mevzuat durumunu belirlemek ilaç klinik araştırması sponsoruna düşer. Şüphe edilmesi durumunda, IVD'ler ve ilaç klinik araştırmalarıyla (tıbbi ürünlerle birlikte) ilgili ulusal yetkili otoritelere (NCA) danışılması önerilir.

6. Soru: İlaç klinik araştırmalarında kullanılan ve IVD olan tahlil örnekleri nelerdir?

Cevap: Bazı örnekler, ilaç klinik araştırmasıyla ilgili tıbbi yönetim kararlarına (tipik olarak araştırmaya dahil etmek için hastaları seçmek, bir tedavi koluna hastaları atamak vb.) yönelik bilgi sağlayan tahliller içerir ve/veya ilaç klinik araştırması sırasında ve sonrasında ölçümleri takip etmede rehberlik sağlamak için kullanılabilir. Bu durum, örneğin, tedavi koluna veya tıbbi yönetime bakılmaksızın tüm araştırma

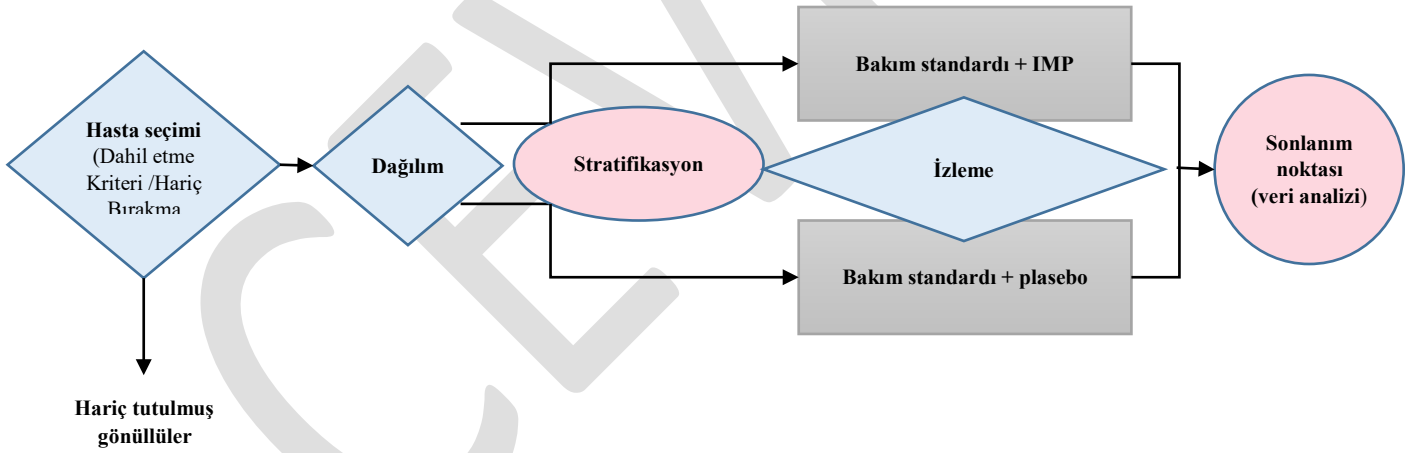
³ Bkz. IVDR Madde 16 (1).

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

katılımcılarının test edildiği ve etki analizinin geriye dönük olarak yapıldığı hallerde ve tıbbi yönetimin tahlil sonuçlarından etkilenmediği hallerde, böyle olmayacaktır.

Şekil 1; bir örnek olarak, tahlillerin kullanılabilceği temel süreçlerin vurgulandığı, iki tedavi kolu olan körleştirilmiş bir klinik araştırmanın (*blinded clinical trial*) akışını görselleştirmektedir. Mavi renkteki süreçlerin araştırmadaki gönüllülerin tıbbi yönetim kararlarına yönelik kullanılacağı kabul edilmektedir. Bu süreçler, gönüllülerin dâhil edilmesi ve hariç tutulması, tedavinin seçilmesi ve ayrıca araştırma sırasında tedavinin güvenliliğini ve etkinliğini izlemede kullanılan tahlilleri içermektedir.

Pembe renkteki süreçlerin, araştırmadaki gönüllülerin tıbbi yönetimini etkilememesi olasıdır. Bunlar stratifikasyon ve sonlanım noktası analizini veya klinik parametrelerle korelasyonun hasta tedavisini (tıbbi amacını) etkilemeden geriye dönük olarak araştırıldığı diğer keşifsel tahlilleri içerir. Sonlanım noktalarıyla ilgili olarak, bu tahlillerin gelecekteki ilaç klinik araştırmalarında (örn. dağılım veya izleme için kullanılan) IVD olarak değerlendirilebileceğini kabul etmek önemlidir. Bu gelişmenin öngörülebilir olduğu durumlarda söz konusu tahlil, başlangıçtan itibaren bir IVD olarak IVDR Ek I'in uygulanabilir gerekliliklerine uygun olarak geliştirilmeli ve valide edilmelidir. Daha da önemlisi çoğu durumda, bu tahlilin araştırma süresince araştırma gönüllülerinin izlenmesinin bir parçası olarak da kullanılacak olması IVDR gerekliliklerine uygun olması gerektiği anlamına gelmektedir.



Şekil 1 Bir ilaç klinik araştırmasında, insan numuneleri üzerinde tahlillerin kullanımına ilişkin basitleştirilmiş örnekler. Mavi (elmas şeklinde olanlar) ile gösterilen tahlillerin, araştırma içindeki araştırma gönüllülerinin tıbbi yönetim kararları için kullanılmalarından dolayı, muhtemelen IVD olarak değerlendirilecek tahliller olarak kabul edilir. Pembe (elips şeklinde olanlar) olan süreçlerin, araştırma gönüllülerinin tıbbi yönetimini muhtemelen etkilemeyeceği değerlendirilmektedir ve bu sebeple araştırmada tıbbi amacı olmayacaktır.

7. Soru: Hangi durumlarda, CE işaretli olmayan bir IVD (veya başka bir kullanım amacı nedeniyle CE işaretli olan bir IVD) IVDR'ye göre tıbbi amaca yönelik bir ilaç klinik araştırmasında kullanılabilir?

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Cevap: CE işaretli bir IVD'nin öngörülen kullanım amacı dışında kullanılmasının, bu cihaza sağlanan CE işareti tarafından kapsamadığını ve bu ilaç klinik araştırması bağlamında CE işaretli olmayan bir IVD durumuna getirdiğini unutmayınız.

CE işaretli olmayan bir IVD'nin bir ilaç klinik araştırmasında bir tıbbi amaca yönelik kullanılması durumunda, IVD:

- Ya performans çalışmasına yönelik bir cihaz (performansı değerlendirilmeden araştırma amaçlı bir IVD'nin kullanılması kabul edilemez) ya da
- Kurum içi (*in-house*) bir IVD (ayrıca bkz. S3) olmalıdır.

CE işaretli olmayan bir tahlil, IVDR'nin madde 2'sine göre IVD tanımını karşılayacak şekilde bir tıbbi amaca yönelik kullanılıyorsa, yukarıda belirtilen kurguların dışında bu durum, IVDR ile uyumlu değildir. IVDR dâhil olmak üzere Birliğin ve ulusal mevzuatın ilgili hükümlerine uygunluğu sağlamak ilaç klinik araştırması sponsorunun sorumluluğudur.

Bir IVD'ye yönelik performans verileri, bir performans çalışmasının dışında oluşturulursa bu, gelecekteki bir performans değerlendirmesi için yetersiz olabilir ve bu nedenle yeterli klinik kanıt oluşturmak için daha ileri çalışmalar gerekebilir.

8. Soru: Araştırmadaki kullanım, Sadece Araştırma Amaçlı olarak tanımlanacak bir tahlil için yeterli bir gerekçe midir?

Cevap: Hayır. Yazılım da dâhil olmak üzere bir tahlil, alet, aparat, gereç materyali veya başka bir nesnenin sadece araştırma amaçlı olarak tasarlandığı ve bunlara ilaç klinik araştırması protokolünde, tahlilin IVDR Madde 2'ye göre IVD tanımını karşılayacak şekilde ilaç klinik araştırması sponsoru tarafından bir tıbbi amaç atandığı durumlarda, bunlar IVD olur ve artık sadece araştırma amaçlı tahlil olarak değerlendirilmez. Ve bu, IVDR kapsamında düzenlenir hale gelir (bkz. S4-S6).

9. Soru: Birlik'te yerleşik olan bir sağlık kuruluşunun parçası olan ve kurum içi (*in-house*) IVD geliştiren bir AB ana laboratuvar tesisi⁴ analize yönelik çeşitli ilaç klinik araştırması merkezlerinden numune alabilir mi, yoksa kurum içi (*in-house*) IVD cihazının ilaç klinik araştırması merkeziyle aynı yerde mi olması gerekir?

Cevap: Kurum içi (*in-house*) cihazlar, özellikle cihazın AB'de yerleşik bir sağlık kuruluşu bünyesinde imal edilmesi ve kullanılması ve cihazın başka bir tüzel kişiye devredilmemesi dâhil olmak üzere IVDR hükümleri ve ilgili ulusal mevzuat hükümleri yerine getirildiği sürece kullanılabilir. Kurum içi (*in-house*) IVD, Ek I'de⁵ belirtilen ilgili genel güvenilirlik ve performans gerekliliklerini karşılamalıdır.

Numuneler; ana laboratuvar imkanlarına erişimi olanaklı kılmak adına taşınabilir ve araştırma merkezinden farklı bir yerde bulunan Kurum içi (*in-house*) cihazlar

⁴ Bir klinik araştırmada birden fazla merkezden alınan örnekleri analiz etmeye yönelik merkezi bir laboratuvar

⁵ Sağlık kuruluşu şartların IVDR'nin madde 5(f)(iii)'sine göre tam olarak karşılanmadığına ilişkin mantıklı bir gerekçe sunmalıdır.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

aracılığıyla analiz edilebilir. Kurum içi (*in-house*) kavramı, sorumlu sağlık kuruluşu bünyesinde imal edilmesi ve kullanılması gereken cihazın kendisine uygulanır.

10. Soru: Kombine araştırmalar için ortak bir AB prosedürü var mıdır?

Cevap: Hayır, Tüzüklerde öngörülen özel bir prosedür yoktur ve bu nedenle şu anda uyumlaştırılmış bir prosedür bulunmamaktadır. Ancak, münferit bir kombine araştırmanın cihaza yönelik klinik performans çalışmasına ve tıbbi ürünün klinik araştırmasına hizmet edeceği durumlarda, başvurular için talep edilen çalışma dokümanları (uygulanabilir olduğu hallerde) kısmen örtüşebilir. Klinik performans çalışmalarının tamamının düzenleyici otoritelere sunulması, zorunlu değildir (bakınız S14). Bu ilaç klinik araştırması sponsorlarının, ilaç klinik araştırması başvurusundan önce ulusal rehber dokümanlara başvurmaları ve Ulusal Yetkili Otoritelerle iletişim kurmaları tavsiye edilir.

11. Soru: Hangi IVD'ler ilaç klinik araştırması başvurusunun üst yazısında listelenmelidir?

Cevap: Sadece ilaç klinik araştırmasının amaçlarına ulaşmak üzere kullanılacak olan, protokolde özellikle talep edilen IVD'lerden üst yazıda bahsedilmelidir. Sağlanan bilgiler, kullanılan IVD'nin tanımlanmasına ve bu IVD'nin planlanan kullanıma yönelik CE işaretli olup olmadığının belirlenmesine imkân vermelidir. CE işaretinin kanıtı genellikle ilaç klinik araştırması başvurusunda (CTA) sunulmak zorunda değildir, ancak cihazın ilaç klinik araştırmasında imalatçının kullanım amacı doğrultusunda kullanılıp kullanılmadığını belirlemek, ilaç klinik araştırması sponsorunun sorumluluğundadır.

12. Soru: IVD olarak nitelendirilen tıbbi amaçlı bir tahlilin (kurum içi (*in-house*) tahliller dâhil) kullanım amacına yönelik CE işaretine sahip olmadığı bir ilaç klinik araştırmasında kullanılması durumunda, ilaç klinik araştırması başvurusunda⁶ hangi bilgilerin sunulması gerekir?

Cevap: İlaç klinik araştırması sponsoru, CTR'nin Ek I.B.7 (i)'sine göre, ilaç klinik araştırmasında araştırılacak olan ancak araştırma ürünü veya ürünlerinin bir parçası olmayan tıbbi cihazların listesini, kullanım amacına yönelik CE işaretli olup olmadığına ilişkin bir beyan ile birlikte üst yazısına dâhil eder. Burada özellikle araştırmanın amaçlarına ulaşmak üzere kullanılacak olan, protokol ile özellikle talep edilen tıbbi cihazlara (IVD'ler dâhil) atıfta bulunulduğu anlaşılmalıdır

Bir IVD'nin ilaç klinik araştırmasında kullanımı, performans çalışmasına yönelik bir cihazın tanımını karşılayabilir ('performans çalışmasına yönelik cihaz' ve 'performans çalışması' için terimler sözlüğüne bakınız).

Performans çalışmasına yönelik cihaz tanımını karşılayan ve klinik araştırmada kullanılan her bir cihaz için, klinik araştırmanın sponsoru, uygulanabilir IVD mevzuatına dayalı olarak ilaç klinik araştırmasına paralel olarak yürütülen klinik

⁶ Bu belgede "klinik araştırma uygulaması", hem ilk araştırma başvurusunu hem de devam eden bir araştırmaya tıbbi amaçlı bir analiz eklemek için önemli değişikliklere yönelik uygulamaları kapsar.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

performans çalışmasına yönelik bildirim veya başvuru gerekliliği konusunu değerlendirmelidir. Planlanan veya sunulan performans çalışmaları için EUDAMED Tekil Kimlik Numarasına (SIN) ve/veya Ulusal Yetkili Otorite referans numaralarına (mevcut olduğu durumlarda) atıfta bulunulmalıdır. İlaç klinik araştırması ile performans çalışması arasında köprü kurmayı kolaylaştırmak amacıyla, kullanılmakta olan IVD, ilaç klinik araştırmasının üst yazısında ve protokolünde tanımlanmalıdır.

İlaç klinik araştırması sponsoru, IVD imalatçısının aynı zamanda bir performans çalışması olan klinik araştırmayı desteklediği durumlarda klinik performans çalışmasının kapsadığı yönler dışında söz konusu performans çalışmasına yönelik cihazın IVDR Ek I'de belirtilen genel güvenlik ve performans gerekliliklerine uygun olduğuna dair ve bu yönlerle ilgili olarak gönüllünün sağlık ve güvenliğini korumak için her türlü tedbirin alınmış olduğuna dair IVD imalatçısından bir beyan almalıdır.

İlaç klinik araştırması sponsorunun aynı zamanda IVD'nin imalatçısı olduğu veya IVDR Madde 16 uyarınca IVD'nin imalatçısı rolünü üstlendiği durumlarda ilaç klinik araştırması sponsoru, yukarıdaki gibi bir beyanı kendi oluşturmalıdır. Çalışmanın IVDR Madde 58 (1) veya (2) kapsamına girmesi durumunda, söz konusu çalışma IVDR 58-77. maddeleri ve Ek XIV uyarınca tasarlanmalı, yetkilendirilmeli, yürütülmeli, kaydedilmeli ve raporlanmalıdır.

CTA üst yazısında, bu beyanın mevcudiyeti teyit edilmeli ve İlaç klinik araştırmasının bir parçası olarak performans çalışmasında kapsanan hususlar listelenmelidir. Beyan, sponsorun Araştırma Ana Dosyası (TMF) ve Araştırmacı Merkez Dosyası (ISF) ile birlikte muhafaza edilmeli ve denetimlere yönelik veya ulusal yetkili otoritelerin talebi üzerine hazır bulundurulmalıdır.

Performans çalışmalarının açıklamasında gizli bilgiler olması durumunda, gerektiğinde gizli bilgilerin silindiği bir üst yazı sunulabilir.

Ek olarak, IVDR ve IVDR Ek I ile uyumluluk hakkında daha fazla ayrıntı, CTR Ek I 17. a)-f) uyarınca protokolde sunulabilir.

13. Soru: Kurum içi (in-house) bir IVD için ilaç klinik araştırması başvurusunda hangi bilgilerin sunulması gerekir?

Cevap: Sponsor, prensip olarak, kurum içi (*in-house*) IVD'ler söz konusu olduğunda, IVD'nin imal edildiği ve kullanıldığı sağlık kuruluşunun adını ve IVDR Madde 5(f) 'de belirtilen beyanlarına bir bağlantı sunmalıdır. Bu hususun uyumlaştırılmış şablon dokümanda⁷ dokümante edilmesi tavsiye edilir.

IVD analizi, IVDR Madde 5(5)(c) doğrultusunda, ISO15189'a veya uygulanabilir olduğunda ulusal hükümlere uygun bir laboratuvarda gerçekleştirilmelidir.

Ek olarak, CTR Ek I 17 a)-f)'e göre IVDR Madde 5(5) ve IVDR Ek I ile uyumluluk hakkında daha fazla ayrıntı, protokolde sunulabilir.

⁷ [EudraLex vol. 10'da](#) erişilebilir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Lütfen, [\(AB\) 2022/112 sayılı Tüzüğün](#), kurum içi (*in-house*) cihazlara yönelik belirli şartların yürürlüğünü ertelemek üzere IVDR'yi değiştirdiğini unutmayınız.

14. Soru: IVDR'ye göre performans çalışması için bildirim/başvuru gereklilikleri nelerdir?

Cevap: Performans çalışmasının müdahaleli (girişimsel) bir klinik performans çalışması olması veya çalışmandaki gönüllüler için riskler içermesi durumunda, başvuru zorunludur. Ek raporlama ve dokümantasyon yükümlülükleri, IVDR Madde 58 (1) ve (2)'e göre uygulanır.

IVD'nin kullanım talimatlarında belirtilen kullanım amacına göre kullanıldığı durumlarda, madde 70 uygulanabilir. IVDR açısından başvuru gereklilikleri, söz konusu cihazın özelliklerine ve performans çalışmasının tasarımına bağlıdır (IVDR Madde 57, 58 ve 70).

15. Soru: İlaç klinik araştırması sponsorunun ve IVD imalatçısının birlikte geliştirme ve kombine araştırmada kullanım da dâhil olmak üzere ilgili sorumlulukları nelerdir?

Cevap: İlaç klinik araştırması sponsoru gereklilikleri CTR Madde 2.2.14'te tanımlanmıştır: Sponsor, IVD'lerin seçimi ve kullanımı dâhil olmak üzere İlaç klinik araştırmasının başlatılmasından ve yönetiminden sorumludur. Sponsor, İlaç klinik araştırmasında kullanılan ürünlerin CTR ve diğer ilgili AB ve Ulusal mevzuat ile genel olarak uyumlu olmasından sorumludur, sonuçların güvenilirliğini desteklemek için bir laboratuvarın belirli bir testi gerçekleştirme yeterliliğini dokümanete etmek üzere ilaç klinik araştırması sponsorlarına ICH-GCP E6 (R2) uyarınca, yükümlülükleri hatırlatılır. Bu bilgiler, sponsorun Araştırma Ana Dosyasında (TMF) ve uygun olduğunda Araştırmacı Merkez Dosyasında muhafaza edilmelidir. Merkezin uygunluğu, CTR'nin 50. maddesi ve Ek I N67 uyarınca dokümanete edilmelidir. Bu dokümantasyon, iyi uygulama tavsiyesi olarak, uyumlaştırılmış şablon doküman kullanılarak yapılmalıdır.

IVD'nin kullanım amacı dışında kullanıldığı bir klinik araştırma olması durumunda, ilaç klinik araştırmasının sponsoru, IVDR⁸ Madde 16(1)'e göre imalatçılara düşen yükümlülükleri üstlenir.

IVDR'nin bir tahlil için uygulanabilirliğini, sonraki bir aşamada bir CE işareti alma (veya almama) niyeti değil, kullanım amacı belirler. Tahlilin IVDR kapsamında IVD olarak nitelendirilmesi durumunda, gerçek veya tüzel kişinin⁹ IVD cihazının güvenliliği ve performansına yönelik sorumluluğu alması gerekir.

16. Soru: Prosedürel olarak uygulanabilir olduğu ve kombine bir araştırmanın ilaç klinik araştırması ve performans çalışmasının yönlerinin değerlendirilmesine yönelik aynı etik kurulun sorumlu olduğu durumlarda - İki ayrı etik görüş için yasal bir gereklilik mi vardır, yoksa her iki hususa yönelik sonuç tek bir doküman olabilir mi?

⁸ Ayrıca Soru5'e bakınız.

⁹ Klinik araştırmanın imalatçısı, sponsoru, araştırma ürününün geliştiricisi, sağlık kuruluşu, araştırma grubu, vb. olabilir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Cevap: IVDR Madde 2 (59) ve Madde 58 (3) ile CTR Madde 2.2.11, gerekçe (18) ve Madde 4'e göre, etik kurullar ulusal mevzuata göre çalışır. Etik komitelerin çalışmalarını organize etmek üye ülkelere düşmektedir ve etik komiteler tarafından gözden geçirmeye yönelik prosedürlerin sırasıyla CTR ve IVDR'deki klinik araştırma veya uygunluk değerlendirme prosedürleriyle uyumlu olmasını sağlamak üye ülkelere düşmektedir. Ancak, prosedürel olarak uygulanabilir olduğu ve kombine bir araştırmanın ilaç klinik araştırması ve performans değerlendirme yönlerinin değerlendirilmesine yönelik aynı etik kurulun sorumlu olduğu durumlarda, iki ayrı etik görüş için yasal bir gereklilik yoktur. Üye ülkenin ulusal mevzuatı kapsamında izin verilmesi koşuluyla, her iki hususa yönelik sonuç tek bir doküman olabilir.

Aynı zamanda, CTR'nin Madde 9'u uyarınca; üye ülkeler, başvuruyu onaylayan ile değerlendiren kişilerin çıkar çatışması olmamasını, spondordan, ilaç klinik araştırması merkezinden ve ilgili araştırmacıardan ve ilaç klinik araştırmasını finanse eden kişilerden bağımsız olmasını ve ayrıca diğer herhangi bir uygunsuz etkiden arınmış olmasını sağlar. Üye ülkeler, başvuruyu kabul eden ve değerlendiren kişilerin tarafsızlıklarını etkileyebilecek hiçbir mali veya kişisel çıkarlarının olmamasını sağlar.