

Önemli manipölasyon olarak kabul edilmeyen manipölasyonlar

Kesme, ezme, ögütme, şekillendirme, santrifüjleme, antibiyotik veya antimikrobiyal çözeltilerle yıkama, sterilizasyon, ısınlamaya maruz bırakma, hücre ayrımı, konsantre etme veya saflaştırma, filtreleme, liyofilizasyon, dondurma, kriyoprezervasyon ve camlaştırma uygulamaları.

Kısa Ürün Bilgileri

31 inci maddede atıfta bulunulan kısa ürün bilgileri

1. Tıbbi ürünün ismi.

2. Ürünün bileşimi:

2.1. Ürünün genel tanımı, gerekiyorsa açıklayıcı çizim ve resimler,

2.2. Etkin maddeler ve ürünün diğer bileşenleri bakımından kalitatif ve kantitatif bileşim, ürünün uygun kullanımı, uygulanması veya implantasyonu için gerekli olan bilgi. Ürünün hücre veya doku içermesi durumunda, bu hücre veya dokuların ve bunların insan dışı kaynaklı olması durumunda hayvan türleri de dahil olmak üzere spesifik kökenlerinin ayrıntılı bir açıklaması sunulur.

Yardımcı maddelerin listesi için 6.1'e bakınız.

3. Farmasötik şekli.

4. Klinik özellikleri:

4.1. Terapötik endikasyonları,

4.2. Gerekirse açıklayıcı çizimler ve resimlerle birlikte, yetişkinler ve gerektiğinde çocuklar veya diğer özel popülasyonlar için pozoloji ve ayrıntılı kullanım, uygulanış, implantasyon veya uygulama talimatları,

4.3. Kontrendikasyonları,

4.4. Bu tür ürünleri kullanan ve hastalara uygulayan veya hastalara implante eden kişilerin alması gereken özel önlemler ile hasta tarafından alınması gereken önlemler de dahil olmak üzere özel kullanım uyarıları ve önlemleri,

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri,

4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanımı,

4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri,

4.8. İstenmeyen etkileri,

4.9. Doz aşımı ve tedavisi.

5. Farmakolojik özellikleri:

5.1. Farmakodinamik özellikleri,

5.2. Farmakokinetik özellikleri,

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri.

6. Kalite özellikleri:

6.1. Koruyucu sistemler dahil, yardımcı maddelerin listesi,

6.2. Geçimsizlikler,

6.3. Tıbbi ürünün raf ömrü ve gerekli olduğunda rekonstitüsyonundan sonra veya iç ambalajı ilk kez açıldıktan sonraki raf ömrü,

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler,

6.5. Gerekirse açıklayıcı çizimler ve resimlerle birlikte ambalajın ve kullanım, uygulama veya implantasyon için özel ekipmanın niteliği ve içeriği,

6.6. Uygun ve gerekli olduğunda açıklayıcı çizimler ve resimlerle birlikte, kullanılmış bir ileri tedavi tıbbi ürününün veya bu tür bir üründen arta kalan maddelerin işlenmesi ve imhasına yönelik özel önlemler ve talimatlar.

7. Ruhsat sahibi.

8. Ruhsat numarası.

9. Ruhsat tarihi.

10. Kısa ürün bilgilerinin yenilenme tarihi.

33 üncü ve 34 üncü maddelere refere edilen dış/iç ambalaj bilgileri

- (1) Yaygın ismi dahil beşeri tıbbi ürünün ismi, ve gerektiğinde bebeklere, çocuklara veya erişkinlere yönelik olduğu bilgisi.
- (2) Ürünün hücre veya doku içerdiği durumlarda, 'Bu ürün insan/hayvan (uygun olduğu şekilde) kaynaklı hücreleri içerir' ifadesi ve bu hücrelerin kısa bir açıklaması dahil olmak üzere kalitatif ve kantitatif olarak ifade edilen etkin madde(ler)in açıklaması veya insan olmayan durumlarda hayvan türleri de dahil olmak üzere dokular ve bunların spesifik kaynağı.
- (3) Farmasötik şekli ve uygulanabilir olduğu anda ağırlık, hacim veya doz sayısı bakımından içerikleri.
- (4) Koruyucu sistemler dahil, yardımcı maddelerin listesi.
- (5) Kullanım, uygulanış, uygulama veya implantasyon yöntemi ve gerekirse uygulama yolu. Mümkünse, reçetelenen dozun belirtilmesi için boşluk bırakılır.
- (6) "Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız." özel uyarısı.
- (7) Özel tıbbi ürüne ait var ise diğer özel uyarılar.
- (8) Son kullanma tarihi.
- (9) Var ise, özel saklama koşulları.
- (10) Kullanılmayan beşeri tıbbi ürünlerin veya beşeri tıbbi ürünlere ait atıkların imhasına dair özel uyarılar ile gerektiği takdirde uygun toplama sistemi.
- (11) Ruhsat sahibinin ismi ve adresi uygulanabilir olduğu durumda lisansör firmanın ismi.
- (12) Ruhsat tarihi ve numarası.
- (13) Parti numarası ve İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik kapsamında özgün bağış ve ürün kodu.
- (14) İleri tedavi tıbbi ürünlerinin otolog kullanımının söz konusu olduğu durumlarda, özgün hasta tanımlayıcı ve "Yalnızca otolog kullanım içindir" ibaresi.

32 nci maddede refere edilen kullanıma talimatı

(1) İleri tedavi tıbbi ürününün tanımlanması için:

- a) Yaygın isim dahil ileri tedavi tıbbi ürününün adı ve ve gerektiğinde bebelere, çocuklara veya erişkinlere yönelik olduğu bilgisi.
- b) Hasta için kolayca anlaşılır terimlerle terapötik grup veya aktivite türü.
- c) Ürünün hücre veya doku içermesi durumunda, bu hücre veya dokuların ve bunların insan dışı kaynaklı olması durumunda hayvan türleri dahil olmak üzere spesifik kaynaklarının tanımı.
- ç) Ürünün tıbbi cihaz içermesi durumunda, bu cihazların tanımı ve bunların spesifik kaynağı.

(2) Terapötik endikasyonları.

(3) Aşağıdakileri içeren, tıbbi ürün alınmadan veya kullanılmadan önce gerekli olan bilgilerin bir listesi:

- a) Kullanılmaması gereken durumlar.
- b) Kullanıma ilişkin açıklamalar.
- c) Diğer beşeri tıbbi ürünlerle veya beşeri tıbbi ürünün etkisine tesir edebilecek alkol, tütün, besin gibi diğer etkileşim şekilleriyle etkileşimleri.
- ç) Özel uyarılar.
- d) Beşeri tıbbi ürünün araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri.
- e) Tıbbi ürünün güvenli ve etkin kullanımı için bilinmesi önemli olan ve Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği uyarınca yayımlanan ayrıntılı kılavuzda yer alan yardımcı maddeler.

Listede ayrıca çocuklar, hamile veya emziren kadınlar, yaşlılar, özel patolojik durumları mevcut olduğu kişiler gibi belirli hasta grupları dikkate alınır.

(4) Beşeri tıbbi ürünün doğru kullanımı için aşağıdaki genel ve gerekli bilgiler:

- a) Pozoloji.
- b) Ürünün yapısına bağlı olarak ve uygun olduğu şekilde, kullanım, uygulanış, uygulama veya implantasyon yöntemi ve gerekirse uygulama yolu.
- c) Beşeri tıbbi ürünün, gerekliyse kullanılabileceği veya kullanılması gereken uygun zamanı belirten uygulama sıklığı.
- ç) Sınırlı olması gerektiğinde tedavinin süresi.
- d) Doz aşımı durumunda görülebilecek belirtiler, alınacak tedbirler ve gerekli acil müdahaleler.
- e) Bir veya birden fazla doz alınmadığı takdirde izlenecek yol.
- f) Ürünün kullanımına ilişkin herhangi bir açıklama için doktoruna veya eczacısına danışması için özel bir tavsiye.

(5) Beşeri tıbbi ürünün normal kullanımında ortaya çıkabilecek istenmeyen etkiler ve gerektiğinde böyle bir durumda alınacak olan tedbirlere ve kullanma talimatında yer alan ve

yer almayan herhangi bir istenmeyen etkiyle karşılaştığında doktoruna veya eczacısına başvurması gerektiği bilgisi.

(6) Son kullanma tarihinin ambalaj bilgileri üzerinde yer aldığını vurgulayan ifade ile birlikte:

a) Bu tarihten sonra kullanılmaması ile ilgili uyarı.

b) Saklama koşulları.

c) Gerektiği takdirde beşeri tıbbi üründe gözle görülebilir bir bozunma veya değişiklik durumuna karşı uyarı.

ç) Tam kalitatif ve kantitatif bileşim.

d) Ruhsat sahibinin adı ve adresi ve uygun olduğunda, lisansörün adı.

e) Üretim, imal yerinin ismi ve adresi.

(7) Kullanma talimatının en son güncellendiği tarih.

İleri Tedavi Tıbbi Ürünlere Özgü Ruhsat Başvurusunda Sunulması Gereken İlave Bilgi ve Belgeler

1. GİRİŞ

İleri tedavi tıbbi ürünlerine yönelik ruhsatlandırma başvuruları, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1'in Bölüm I'inde belirtilen formatın tüm gerekliliklerine (Modül 1, 2, 3, 4 ve 5) göre sunulur.

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1 Bölüm I'de' belirtildiği şekilde biyolojik tıbbi ürünlere yönelik Modül 3, 4 ve 5'in teknik gereklilikleri uygulanır. Bu ekin 3, 4 ve 5 inci kısımlarında belirtilen ileri tedavi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1 Bölüm I'deki gerekliliklerin ileri tedavi tıbbi ürünlerine nasıl uygulanacağını açıklar. Buna ek olarak, uygun olması halinde ve ileri tedavi tıbbi ürünlerinin özellikleri dikkate alındığında, ek gereklilikler oluşturulmuştur.

İleri tedavi tıbbi ürünlerinin özel yapısı dolayısıyla, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1'inde yer alan 'Giriş ve genel ilkeler' başlığı altındaki 4 üncü maddede belirtilen tıbbi ürünlerin kalite, güvenilirlik ve etkililiğine ilişkin bilimsel kılavuzlar uyarınca ruhsat başvurusunda yer alacak klinik dışı ve klinik veriler ile kalite kapsamını belirlemek için risk bazlı bir yaklaşım uygulanabilir.

Risk analizleri tüm gelişimi kapsayabilir. Dikkate alınabilecek risk faktörleri şunlardır: hücrelerin kökeni (otolog, allojenik, ksenogenik), üreme veya ayrılma ve immün yanıt başlatma gücü, hücre manipülasyon düzeyi, hücrelerin biyoaktif moleküller ya da yapısal materyallerle kombinasyonu, gen tedavisi tıbbi ürünlerinin yapısı, canlı organizmada kullanılan virüsler ya da mikroorganizmaların tekrarlama kapasitelerinin kapsamı, nükleik asit dizilimlerinin ya da genlerin genomlara entegrasyon düzeyi, uzun süre işlevselliği, onkojenite riski ve uygulama veya kullanım şekli.

İlgili uygun klinik dışı ve klinik veriler ya da diğerleriyle olan deneyimler, ilgili ileri tedavi tıbbi ürünleri de risk analizinde değerlendirilebilir.

Bu Ek'in ve Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1'in gerekliliklerinden herhangi bir sapma, başvuru dosyasının Modül 2'sinde bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir. Yukarıda açıklanan risk analizi, uygulandığında, Modül 2'de de yer almalı ve tanımlanmalıdır. Bu durumda, izlenen metodoloji, tanımlanmış risklerin yapısı ve gelişim ve değerlendirme programına yönelik risk bazlı yaklaşım etkileri değerlendirilir ve bu Ek'in ve Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1'in gerekliliklerinden risk analizi kaynaklı her tür sapma açıklanır.

2. TANIMLAR

Bu Ek çerçevesinde, Yönetmeliğin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasında belirtilen tanımlara ek olarak, 2.1 ve 2.2 nolu kısımlarda düzenlenen tanımlar da uygulanır.

2.1. Gen tedavisi tıbbi ürünü

Gen tedavisi tıbbi ürünü aşağıdaki özelliklere sahip bir biyolojik tıbbi ürünü ifade eder:

(a) Bir genetik dizilimin düzenlenmesi, onarılması, yerine koyulması, eklenmesi veya çıkarılması amacıyla insanlarda kullanılan veya insanlara uygulanan bir rekombinant nükleik asit veya bundan meydana gelen bir etkin madde içerir,

(b) Hastalığı önleyici, teşhis veya tedavi edici etkisi, doğrudan içerdiği rekombinant nükleik asit dizilimi veya bu dizilimin genetik ekspresyonunun ürünü ile ilgilidir.

Gen tedavisi tıbbi ürünleri bulaşıcı hastalıklara karşı geliştirilen aşılı kapsamaz.

2.2. Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünü

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünü aşağıdaki özelliklere sahip biyolojik tıbbi ürünü ifade eder:

(a) Hedeflenen klinik kullanımla ilgili biyolojik özellikleri, fizyolojik fonksiyonları veya yapısal özellikleri değiştirecek şekilde önemli manipülasyon gören hücre veya dokulardan veya alıcıda ve donörde aynı temel işlev için kullanılması amaçlanmayan hücre veya dokulardan oluşur ya da bunları içerir,

(b) Hücrelerinin veya dokularının farmakolojik, immünolojik veya metabolik aktivitesi yoluyla hastalığı tedavi etmek, önlemek veya teşhis etmek amacıyla insanlara yönelik özelliklere sahip olarak sunulur veya insanlarda kullanılır veya insanlara uygulanır.

(a) kapsamında, Ek 1’de listelenen manipülasyonlar önemli manipülasyon olarak kabul edilmez.

3. MODÜL 3’E İLİŞKİN ÖZEL GEREKLİLİKLER

3.1. Tüm ileri tedavi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler

İçerdiği hücreler ya da dokularla temas halindeki tüm maddeler dahil olmak üzere ürünün ve onun başlangıç materyalleri ve hammaddelelerinin, tedariki, üretimi, ambalajlanması, depolanması, nakil edilmesi ve hastane, kurum ve kuruluş veya özel uygulama merkezlerine dağıtımı boyunca izlenebilirliğini sağlamak amacıyla ruhsat sahibinin oluşturmayı ve sürdürmeyi planladığı izleme sisteminin tanımı yapılır.

İzleme sistemi, İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ve 4/12/2008 tarihli ve 27074 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliğinde belirtilen gereklilikleri tamamlayıcı ve bunlarla uyumlu olmalıdır.

3.2. Gen tedavisi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler

3.2.1. Giriş: Kullanıma hazır ürün, etkin madde ve başlangıç materyalleri

3.2.1.1. Rekombinant nükleik asit dizilimi ya da genetiği değiştirilmiş mikroorganizma ya da virüsleri içeren gen tedavisi tıbbi ürünü

Kullanıma hazır tıbbi ürün, planlanan tıbbi kullanımı için son primer kutularında formüle edilen nükleik asit dizilimlerini ya da genetiği değiştirilmiş mikroorganizmaları ya da virüsleri kapsar. Kullanıma hazır tıbbi ürün bir tıbbi cihaz ya da implante edilebilir tıbbi cihazla birleştirilebilir.

Etkin madde, nükleik asit dizilimlerinden ya da genetiği değiştirilmiş mikroorganizma ya da virüslerden oluşur.

3.2.1.2. Genetiği değiştirilmiş hücre içeren gen tedavisi tıbbi ürünü

Kullanıma hazır tıbbi ürün, planlanan tıbbi kullanımı için son primer ambalajında formüle edilen genetiği değiştirilmiş hücrelerden oluşur. Kullanıma hazır tıbbi ürün bir tıbbi cihaz ya da implante edilebilir tıbbi cihazla birleştirilebilir.

Etkin madde, genetiği yukarıdaki 3.2.1.1. kısımda açıklanan ürünlerden biri tarafından değiştirilmiş hücrelerden oluşur.

3.2.1.3. Virüs ya da viral vektör içeren ürünlerde, başlangıç materyalleri viral vektörün elde edildiği, paketleme hücrelere ve paketleme hücre hattının ana hücre bankasına nükleik asit vermek için kullanılan ana virüs vektör tohumu ya da plazmidler gibi bileşenlerdir.

3.2.1.4. Virüsler ya da viral vektörlerden öte plazmid, viral olmayan vektörler ve genetiği değiştirilmiş mikroorganizmalar içeren ürünlerde, başlangıç materyalleri, rekombinant mikrobiyal hücrelerin ana hücre bankası, plazmid ve konak bakteri gibi üretici hücreyi oluşturmak için kullanılan bileşenlerdir.

3.2.1.5. Genetiği değiştirilmiş hücrelerde, başlangıç materyalleri, vektör üreten başlangıç materyalleri, vektör ve insan ve hayvan hücreleri gibi genetiği değiştirilmiş hücre elde etmek için kullanılan bileşenlerdir. İyi  retim uygulamaları ilkeleri, vektör üretmek için kullanılan banka sisteminden itibaren uygulanır.

3.2.2. Özel gereklilikler

Beşeri Tıbbi  r nler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1 Bölüm I'ın 3.2.1 ve 3.2.2 kısımlarında belirtilen gerekliliklere ek olarak, aşağıdaki gereklilikler uygulanır:

(a) İnsan ve hayvan hücrelerinin genetik modifikasyonu için gerekli ürünler ve uygun olması halinde müteakip kültür ve genetiği değiştirilmiş hücrelerin korunması da dahil etkin maddenin üretimi sırasında kullanılan tüm başlangıç materyallerine ilişkin, arıtma aşamalarının muhtemel yokluğu da dikkate alınarak, bilgi verilir.

(b) Bir mikroorganizma ya da virüs içeren ürünler için, genetik modifikasyon, dizilim analizi, virülans atenüasyonu, özel dokulara yönelik tropizm ve hücre türleri, mikroorganizma ya da virüsün hücre döngü ilişkisi, patojenite ve parantel tür belirtilir.

(c) Proses kaynaklı impuriteler ve ürün kaynaklı impuriteler özellikle de vektörün replikasyon yetenekli olarak tasarlanmadığı durumlarda replikasyona yetenekli virüs kontaminantları dosyanın ilgili bölümlerinde açıklanacaktır.

( ) Plazmidler için, farklı plazmid formlarının ölümü, ürünün raf ömrü boyunca gerçekleştirilir.

(d) Genetiği değiştirilmiş hücreler için, genetik modifikasyon öncesi ve sonrasındaki hücre özellikleri aynı herhangi bir müteakip dondurma/depolama prosedürü öncesi ve sonrasında olduğu gibi test edilir.

Genetiği değiştirilmiş hücreler için, gen tedavisi tıbbi ürünlerine yönelik özel gerekliliklere ek olarak, somatik hücre tedavisi tıbbi ürünlerinin ve işlenmiş doku ürünlerinin kalite gereklilikleri (kısım 3.3'e bakınız) uygulanır.

3.3 Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve işlenmiş doku ürünlerine yönelik özel gereklilikler

3.3.1.Giriş: Kullanıma hazır ürün, etkin madde ve başlangıç materyalleri

Kullanıma hazır tıbbi ürün, planlanan tıbbi kullanım için primer ambalajında ve kombine ileri tedavi tıbbi ürünleri için son kombinasyonunda formüle edilen etkin maddeleri içerir.

Etkin madde işlenmiş hücre veya dokulardan oluşur.

Entegre bir bölüm oluşturdukları düzeltilmiş hücrelerle kombine edilmiş ek maddeler (örn. iskeleler, matrisler, cihazlar, biyomateryaller, biyomoleküller veya diğer bileşenler), biyolojik kökenli olmasalar dahi başlangıç materyali olarak değerlendirilir.

Etkin maddenin üretimi sırasında kullanılan (örn. kültür ortamı, büyüme faktörleri) ve etkin maddenin bir bölümü oluşturmada kullanılması düşünülmeyen materyaller hammadde olarak değerlendirilir.

3.3.2. Özel gereklilikler

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1'in 3.2.1 ve 3.2.2 kısımlarında belirtilen gerekliliklere ek olarak, aşağıdaki gereklilikler uygulanır.

3.3.2.1 Başlangıç materyalleri

(a) İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik uyarınca yapılan ve başlangıç maddesi olarak kullanılan insan doku ve hücrelerinin bağışlanmasına, tedarikine ve denenmesine ilişkin özet bilgi verilir. Başlangıç materyali olarak sağlıklı olmayan hücre ya da dokuların (örn. kanser dokusu) kullanılması halinde, bu kullanımın gerekçelendirilmesi gerekir.

(b) Allojeneik hücre popülasyonunun havuzlanması halinde, havuzlama stratejileri ve izlenebilirliğini sağlamak amacıyla alınacak önlemler açıklanır.

(c) İnsan ya da hayvan doku ve hücreleri yoluyla ortaya çıkan potansiyel çeşitlilik, üretim sürecinin validasyonu, etkin maddenin ve kullanıma hazır ürünün karakterizasyonu, miktar tayinlerinin geliştirilmesi, spesifikasyonların oluşturulması ve stabilite kapsamında ele alınır.

(ç) Ksenojeneik hücre bazlı ürünler için, hayvanların kaynağına ilişkin bilgi (örneğin coğrafi köken, yetiştirilme, yaş), spesifik kabul kriterleri, kaynak/donör hayvanlarda enfeksiyonların önlenmesi ve takibi için alınacak önlemler, hayvanların dikey geçişli mikro-organizmalar ve virüsler de dahil enfeksiyöz etkenlere yönelik testler, ve hayvan tesislerinin uygunluğuna ilişkin kanıt sunulur.

(d) Genetiği değiştirilmiş hayvanlardan türetilen hücre bazlı ürünler için, genetik modifikasyona ilişkin hücrelerin spesifik özellikleri tanımlanır. Transgenik hayvanların karakterizasyonu ve oluşturulma yönteminin ayrıntılı tanımı yapılır.

(e) Hücrelerin genetik modifikasyonu için, 3.2 kısmında belirtilen teknik gereklilikler uygulanır.

(f) Entegre parçaların oluşturulduğu işlenmiş hücrelerle kombine edilen her tür ek maddenin (iskeleler, matrisler, cihazlar, biyomateryaller, biyomoleküller ya da diğer bileşenler) test rejimi açıklanır ve gerekçelendirilir.

(g) Tıbbi cihaz ya da implante edilebilir tıbbi cihaz tanımı kapsamında yer alan iskeleler, matrisler ve cihazlar için, kombine ileri tedavi tıbbi ürünlerinin değerlendirilmesine yönelik 3.4 kısmı çerçevesinde gerekli görülen bilgi sunulur.

3.3.2.2. Üretim süreci

(a) Üretim süreci, parti ve süreç tutarlılığını, üretim süreci boyunca hücrelerin fonksiyonel entegrasyonunu ve başvuruya ya da uygulamaya kadarki nakli ve uygun farklılaşma durumunu sağlayacak şekilde valide edilir.

(b) Hücrelerin doğrudan bir matriks, iskele ya da cihaz içinde ya da üstünde büyütülmesi durumunda, hücre büyümesi, fonksiyon ve kombinasyonun entegrasyonu açısından hücre kültür sürecinin validasyonu hakkında bilgi verilir.

3.3.2.3. Karakterizasyon ve kontrol stratejisi

(a) Kimlik, saflık (örn., beklenmedik mikrobiyal ajanlar ve hücresel kontaminantlar), canlılık, potens, karyoloji, tümörejenite ve planlanan tıbbi kullanıma uygunluk bakımından hücre karışımı ya da hücre popülasyonunun karakterizasyonuna ilişkin ilgili bilgiler verilir. Hücrelerin genetik stabilitesi gösterilir.

(b) Ürün ve proses kaynaklı impuritelere ve üretim sırasında degradasyon ürünlerini tanıtmaya kapasitesine sahip her tür materyale ilişkin kalitatif ve mümkünse kantitatif bilgiler verilir. İmpuriterin saptanma kapsamı gerekçelendirilir.

(c) Etkin maddeye ya da kullanıma hazır ürüne ilişkin belirli sahm testlerinin yapılmaması ve bu testlerin yalnızca önemli ara ürünlere ilişkin veya in-proses test olarak yapılması halinde, bu durum gerekçelendirilir.

(ç) Biyolojik olarak aktif moleküllerin (büyüme faktörleri, sitokinler gibi) hücre temelli ürünlerin bileşenleri olması durumunda, bunların etkisi ve etkin maddenin diğer bileşenleriyle ilişkisi karakterize edilir.

(d) Üç boyutlu bir yapının planlanan fonksiyonun parçası olması halinde, farklılaşma durumu, hücrelerin yapısal ve fonksiyonel örgütlenmesi ve, uygun olması halinde, oluşturulan ekstrasellüler matriksi bu hücre temelli ürünlerin karakterizasyonun parçası olur. Gerekirse, fizikokimyasal karakterizasyon, klinik dışı araştırmalarla tamamlanır.

3.3.2.4. Eksipyanlar

Hücre ya da doku kaynaklı tıbbi ürünlerde kullanılan eksipyanlar için (örn., nakil ortamı bileşenleri), hücreler ya da dokularla eksipyanlar arasındaki etkileşime ilişkin verilerin mevcut olmaması halinde, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1 Bölüm I'de belirtildiği üzere, özgün eksipyanlara yönelik gereklilikler uygulanır.

3.3.2.5. Gelişimsel çalışmalar

Gelişim programının tanımı, materyallerin seçimine ve süreçlere yönelik olmalıdır. Özellikle, son formülasyondaki gibi hücre popülasyonunun entegrasyonu değerlendirilir.

3.3.2.6. Referans materyaller

Etkin maddeler veya kullanıma hazır ürünlere özel ve bu ürünlere ilişkin referans standart belgelenir ve karakterize edilir.

3.4. Tıbbi cihaz içeren ileri tedavi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler

3.4.1. 9 uncu maddenin üçüncü fıkrasında belirtilen cihaz içeren ileri tedavi tıbbi ürünleri

Ürünün fiziksel özelliklerinin ve performansının tanımı ve ürün tasarım modellerinin tanımı yapılır.

Genler, hücreler veya dokular arasındaki etkileşim ve uyum ve yapısal bileşenler açıklanır.

3.4.2. 36 ncı maddede belirtilen kombine ileri tedavi tıbbi ürünleri

Kombine ileri tedavi tıbbi ürünlerinin hücresel ya da dokusal parçası için, 3.3 kısmında bahsedilen somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve işlenmiş doku ürünlerine ilişkin özel gereklilikler uygulanır ve genetiği değiştirilmiş hücrelere ilişkin, 3.2 kısmında bahsedilen gen tedavisi tıbbi ürünlerine ilişkin özel gereklilikler uygulanır.

Tıbbi cihaz ya da implante edilebilir tıbbi cihaz etkin maddenin entegre bir parçası olabilir. Tıbbi cihaz ya da implante edilebilir tıbbi cihazın kullanıma hazır ürünlerin uygulanması ya da üretimi sırasında hücrelerle kombine edilmesi durumunda, bunlar kullanıma hazır ürünün entegre bir parçası olarak kabul edilir.

Kombine ileri tedavi tıbbi ürünlerinin değerlendirilmesi için gerekli olan tıbbi cihaz ya da implante edilebilir tıbbi cihaza (etkin maddenin ya da kullanıma hazır ürünün entegre bir parçası olan) ilişkin bilgi verilir. Bu bilgi aşağıdakileri kapsar:

(a) Tıbbi cihaz ya da implante edilebilir tıbbi cihazların seçimine ve planlanan fonksiyonuna ve cihazın ürünün diğer bileşenleriyle uyumunu göstermeye ilişkin bilgi,

(b) Tıbbi cihaz parçasının Tıbbi Cihaz Yönetmeliği'nde belirtilen ana gerekliliklere uyumuna ilişkin kanıt,

(c) Uygulanabilir olması halinde, tıbbi cihaz ya da implante edilebilir tıbbi cihazın, BSE/TSE gerekliliklerine uyumuna ilişkin kanıt,

(ç) Uygulanabilir olduğu durumlarda, tıbbi cihaz parçasının ya da implante edilebilir tıbbi cihaz parçasının, Tıbbi Cihaz Yönetmeliği gereğince onaylanmış kuruluş değerlendirme sonuçları.

(ç) bendinde belirtilen değerlendirmeyi gerçekleştiren onaylanmış kuruluş, Kurumun talep etmesi durumunda değerlendirmesinin sonuçlarına ilişkin her türlü bilgiyi iletmelidir. Bu, kombine ileri tedavi tıbbi ürünlerinin bir bütün olarak değerlendirilmesinin gerektiği durumlarda, ilgili uygunluk değerlendirme başvurusunu da içeren belgeleri ve bilgileri de kapsayabilir.

4. MODÜL 4'E İLİŞKİN ÖZEL GEREKLİLİKLER

4.1. Tüm ileri tedavi tıbbi ürünlerine ilişkin özel gereklilikler

Tıbbi ürünlerin farmakolojik ve toksikolojik testleri hakkındaki Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1'in Bölüm I Modül 4 gereklilikleri, ileri tedavi tıbbi ürünlerinin özgün ve çeşitli yapısal ve biyolojik özellikleri nedeniyle her zaman uygun olmayabilir. Aşağıdaki 4.1, 4.2 ve 4.3 kısımlarındaki teknik gereklilikler, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1'in Bölüm I'indeki gerekliliklerin ileri tedavi tıbbi

ürünlerine nasıl uygulanacağını açıklamaktadır. Uygun olması halinde ve ileri tedavi tıbbi ürünlerinin özellikleri dikkate alınarak, ek gereklilikler oluşturulmuştur.

Klinik dışı çalışmaların gerekçesi ve ilgili tür ve modellerin (in vitro ve in vivo) seçiminde kullanılan kriterler klinik dışı genel bakışta tartışılır ve gerekçelendirilir. Seçilen hayvan modelleri, immünitesi zayıflamış, sersemlemiş, insani özellikler verilmiş ve transgenik hayvanları kapsar. Homolog modellerin kullanımı (örn., farelerde incelenen fare hücreleri) ya da hastalıkları taklit eden modeller, özellikle immünojenite ve immünotoksisite çalışmalarına yönelik sayılır.

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek-1 Bölüm I' deki gerekliliklere ek olarak, kullanıma hazır üründe bulunan tüm yapısal bileşenlerin (matrisler, iskeleler ve cihazlar gibi) ve her tür ek maddenin (hücreyel ürünler, biyomoleküller, biyomateryaller ve kimyasal maddeler) güvenliliği, uygunluğu ve biyouyumluluğu belirtilir. Bunların fiziksel, mekanik, kimyasal ve biyolojik özellikleri dikkate alınır.

4.2 Gen tedavisi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler

Klinik dışı güvenlilik verilerinin uygunluk seviyesini belirlemek için gerekli olan klinik dışı çalışmaların kapsamını ve türünü belirlemek amacıyla, gen tedavisi tıbbi ürünlerinin tasarımı ve türü dikkate alınır.

4.2.1 Farmakoloji

(a) Nükleik asit diziliminin istenilen amaca (hedef organ ya da hücreler) ulaştığını ve istenilen fonksiyonu (ekspresyon seviyesi ve fonksiyonel aktivite) sağladığını kanıtlamak için tasarlanan modelleri ve ilgili hayvan türlerini kullanarak, önerilen terapötik kullanıma (örn., farmakodinamik 'kavram kanıtlama' çalışmaları) ilişkin eylemlerin in vivo ve in vitro çalışmaları yapılır. Klinik çalışmalardaki nükleik asit dizilimi fonksiyonunun süresi ve önerilen doz rejimi belirtilir.

(b) Hedeflenen seçicilik: Gen tedavisi tıbbi ürünlerinin seçici olması ya da hedef-kısıtlı fonksiyonelliğe sahip olmasının amaçlandığı durumlarda, spesifiteyi ve hedef hücre ve dokulardaki süre fonksiyonelliğini ve aktivitesini doğrulamak için çalışmalar yapılır.

4.2.2. Farmakokinetik

(a) Biyodağılım çalışmaları, persistans, klerens ve mobilizasyona ilişkin araştırmaları kapsar. Biyodağılım çalışmaları germ hattı aktarımı riskini de ele alır.

(b) Üçüncü taraflara bulaşma ve aktarım riski araştırmaları, ilgili ürünün türü bazında başvurularda aksi gerekçelendirilmedikçe, çevresel risk değerlendirmeye yapılır.

4.2.3. Toksikoloji

(a) Kullanıma hazır gen tedavisi tıbbi ürünlerinin toksisitesi değerlendirilir. Buna ek olarak, ürünün türüne bağlı olarak, etkin madde ve ek bileşenlerin bireysel testleri dikkate alınır, fizyolojik fonksiyona yönelik olmayan belirlenmiş nükleik asit dizilimi ilişkili ürünlerin in vivo etkisi değerlendirilir.

(b) Tek doz toksisitesi çalışmaları, persistansı araştırmak gibi güvenli farmakoloji ve farmakokinetik çalışmalarıyla kombine edilebilir.

(c) Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları, insan deneklerin çoklu doz almasının planlandığı durumlarda belirtilir. Uygulama yolu ve şeması, planlanan klinik dozu yansıtır. Tekli dozun insanlarda mükleik asit diziliminin uzamış fonksiyonelliğiyle sonuçlandığı bu tür vakalar için, tekrarlanan toksisite çalışmaları dikkate alınır. Çalışmaların süresi, gen tedavisi tıbbi ürünlerinin persistansına ve tahmin edilen muhtemel risklere bağlı olarak standart toksisite çalışmalarının süresinden daha uzun olabilir. Süreye ilişkin bir gerekçelendirilme yapılmalıdır.

(ç) Genotoksisite çalışılır. Ancak, standart genotoksisite çalışmaları yalnızca, spesifik bir impuritenin ya da dağıtım sisteminin bileşenlerinin test edilmesinin gerektiği durumlarda yapılır.

(d) Karsinojenite çalışılır. Standart yaşamboyu kemirgen karsinojenite çalışmaları gerekli değildir. Ancak, ürünün türüne bağlı olarak, ilgili in vivo/in vitro modellerde tümörijenik potansiyel değerlendirilir.

(e) Reprodüktif ve gelişimsel toksisite: Fertiliteye ve genel üreme fonksiyonuna ilişkin etkilere yönelik çalışmalar yapılır. Embriyo-fötal ve perinatal toksisite çalışmaları ve germ hattı aktarımı çalışmaları, ilgili ürünün türü bazındaki başvurularda aksi gerekçelendirilmedikçe yapılır.

(f) Ek toksisite çalışmaları

-Entegrasyon çalışmaları: Her tür gen tedavisi tıbbi ürünü için entegrasyon çalışmaları, bu çalışmaların eksikliği bilimsel olarak gerekçelendirilmedikçe, mesela nükleik asit dizilimlerinin hücre nükleuslara yerleşemeyeceğinden dolayı yapılır. Entegrasyon yapabilmesi umulmayan gen tedavisi tıbbi ürünleri için, biyodağılım venilerinin germ hattı aktarımı riski göstermesi halinde, entegrasyon çalışmaları yapılır.

-İmmunojenite ve immunotoksisite: Muhtemel immunojenik ve immunotoksik etkiler çalışılır.

4.3. Somatik Hücre Tedavisi Tıbbi Ürünleri ve Doku Mühendisliği Ürünleri İçin Özel Gereklilikler

4.3.1. Farmakoloji

(a) Primer farmakolojik çalışmalar, kavram kanıtlamayı göstermek için yeterlidir. Hücre bazlı ürünlerin çevre dokularla ilişkisi çalışılır.

(b) İstenilen etkiyi/etkili dozu sağlamak için gerekli ürün miktarı ve ürün türüne bağlı olarak doz sıklığı belirlenir.

(c) Somatik hücre tedavisi tıbbi ürününün ve işlenmiş doku ürününün ya da ek maddelerin istenen terapötik etkisiyle ilişkili olmayan muhtemel fizyolojik etkileri değerlendirmek için ikincil farmakolojik çalışmalar dikkate alınır çünkü ilgili proteinler dışındaki biyolojik olarak aktif moleküller salgılanabilir ya da ilgili proteinler istenmeyen hedef alanlara sahip olabilir.

4.3.2. Farmakokinetik

(a) Emilimi, dağılımı, metabolizmayı ve boşaltımı araştırmaya yönelik geleneksel farmakokinetik çalışmaları gerekli değildir. Ancak, yaşayabilirlik, uzun ömürlülük, dağılım, büyüme, farklılaştırma ve migrasyon gibi parametreler, ilgili ürünün türü bazında yapılan başvurularda aksi gerekçelendirilmedikçe araştırılır.

(b) Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve işlenmiş doku ürünleri için, sistematik olarak aktif moleküller üretme, dağıtım, süre ve bu moleküllerin ekspresyon miktarı çalışılır.

4.3.3. Toksikoloji

(a) Kullanıma hazır ürünün toksisitesi değerlendirilir. Etkin maddelerin, eksipiyenlerin, ek maddelerin ve her tür sürece ilişkin impuritenin bireysel testi dikkate alınır.

(b) Gözlemlerin süresi, standart toksisite çalışmalarının süresinden daha uzun olabilir ve farmakodinamik ve farmakokinetik profili ile birlikte tıbbi ürünün tahmini yaşam aralığı dikkate alınır. Sürenin gerekçelendirilmesi yapılır.

(c) Ürünün tümörjenik potansiyeli hariç, geleneksel karsinojenite ve genotoksisite çalışmaları gerekli değildir.

(ç) Muhtemel immünojenik ve immünotoksik etkiler çalışılır.

(d) Hayvan hücreleri içeren hücre bazlı ürünler için, ksenojenik patojenlerin insanlara aktarımı gibi ilgili spesifik güvenlik endişeleri ele alınır.

5. MODÜL 5'E İLİŞKİN ÖZEL GEREKLİLİKLER

5.1. Tüm ileri tedavi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler

5.1.1. Bu kısımdaki özel gereklilikler, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek 1 Bölüm I Modül 5'inde belirtilenlere ek gerekliliklerdir.

5.1.2. İleri tedavi tıbbi ürünlerinin klinik uygulaması özel konkomitant tedavi gerektirdiği ve cerrahi prosedürleri kapsadığında, terapötik prosedür bir bütün olarak incelenir ve açıklanır. Klinik gelişim sırasında bu prosedürlerin standardizasyonuna ve optimasyonuna ilişkin bilgi verilir.

İleri tedavi tıbbi ürünlerinin uygulanması ya da implantasyonuna yönelik cerrahi prosedürler sırasında kullanılan tıbbi cihazların, ileri tedavi ürünlerinin güvenliliği ve etkililiği üzerinde bir etkiye sahip olması durumunda, bu cihazlara ilişkin bilgi verilir.

Uygulama, implantasyon ve izleme faaliyetlerini yürütmek için gerekli özel uzmanlık tanımlanır. Gerekli olması halinde, sağlık profesyonellerinin bu ürünlerin kullanımı, uygulanması ya da implantasyonu hakkındaki eğitim planı belirtilir.

5.1.3. İleri tedavi tıbbi ürünlerinin niteliğinden dolayı üretim süreçlerinin klinik gelişim sırasında değişebileceği düşünülürse, karşılaştırılabilirliği göstermek için ek çalışmalar gerekebilir.

5.1.4. Klinik gelişim sırasında, muhtemel enfeksiyöz ajanlardan ya da hayvansal kaynaklardan elde edilen materyallerin kullanımından kaynaklanan risklere ve bu tür riskleri azaltmak için alınacak önlemlere değinilir.

5.1.5. Doz-bulma çalışmaları yoluyla doz seçimi ve kullanım çizelgesi tanımlanır.

5.1.6. Önerilen endikasyonların etkililiği, planlanan kullanıma yönelik klinik olarak anlamlı uç noktaların kullanıldığı klinik çalışmaların sonuçlarından konuyla ilgili olanlarla desteklenir. Bazı klinik durumlarda, uzun dönem etkililiğin kanıtı gerekebilir. Uzun dönem etkililiği değerlendirme stratejisi belirtilir.

5.1.7. Güvenlilik ve etkililiğin uzun dönem takibine ilişkin strateji, risk yönetimi planında yer alır.

5.1.8.Kombine ileri tedavi tıbbi ürünleri için, güvenlik ve etkililik çalışmaları tasarlanır ve bir bütün olarak kombine ürüne uygulanır.

5.2.Gen tedavisi tıbbi ürünlerine ilişkin özel gereklilikler

5.2.1. Beşeri farmakokinetik çalışmaları

Beşeri farmakokinetik çalışmaları aşağıdaki alanları kapsar:

- (a) Gen tedavisi tıbbi ürünlerinin ekskresyonunu ele alacak bulaşma çalışmaları;
- (b) Biyodağılım çalışmaları;
- (c) Tıbbi ürünlerin farmakokinetik çalışmaları ve gen ekspresyon kısımları (örn., Eksprese olan proteinler ya da genomik işaretler).

5.2.2. Beşeri farmakodinamik çalışmalar

Beşeri farmakodinamik çalışmalar, gen tedavisi tıbbi ürününün uygulanmasını takip eden nükleik asit diziliminin fonksiyonunu ve ekspresyonunu ele alır.

5.2.3. Güvenlik çalışmaları

Güvenlik çalışmaları aşağıdaki alanları ele alacaktır:

- (a) Replikasyon yetisi olan vektörün ortaya çıkması,
- (b) Yeni suşların ortaya çıkması,
- (c) Mevcut genom diziliminin tekrar sıralanması,
- (ç) İnsersiyonel mutajenisite nedeniyle neoplastik proliferasyon.

5.3. Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler

5.3.1. Etki şeklinin tanımlanan aktif biyomolekülün üretimine bağlı olduğu somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri

Etki şeklinin tanımlanan aktif biyomolekülün üretimine bağlı olduğu somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri için, bu moleküllerin farmakokinetik profili (özellikle dağılım, süre ve ekspresyon miktarı) makul olması halinde, ele alınır.

5.3.2. Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri bileşenlerinin biyodağılımı, persistansı ve uzun dönem greftlenmesi

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri bileşenlerinin biyodağılımı, persistansı ve uzun dönem yamanması klinik gelişim sırasında ele alınır.

5.3.3. Güvenlilik çalışmaları

Güvenlilik çalışmaları aşağıdaki alanları ele alır:

- (a) Uygulamanın ardından dağılım ve greftlenme,
- (b) Ektopik greftlenme,
- (c) Onkojenik transformasyon ve hücre/doku soy aslına uygunluğu.

5.4. Biyomühendislik ürünlerine ilişkin özel gereklilikler

5.4.1. Farmakokinetik çalışmalar

Geleneksel farmakokinetik çalışmaların biyomühendislik ürünleriyle ilişkili olmadığı durumlarda, biyomühendislik ürünleri bileşenlerinin biyodağılımı, persistansı ve bozunması klinik gelişim sırasında ele alınır.

5.4.2. Farmakodinamik çalışmalar

Farmakodinamik çalışmaları tasarlanır ve biyomühendislik ürünlerinin özelliklerine uygun hale getirilir. Hedeflenen rejenerasyonu, onarımı ya da replasmanı sağlamak için “kavram kanıtlama”nın ispatı ve ürünün kinetikleri sunulur. Planlanan fonksiyon ve yapıya ilişkin uygun farmakodinamik markerlar dikkate alınır.

5.4.3. Güvenlilik çalışmaları

Kısım 5.3.3 uygulanır.