**Ek-5**

**DOKU VE HÜCRE ÜRÜNLERİ İÇİN BAŞVURU DOSYASI**

**HAZIRLANMASINA İLİŞKİN OTD KILAVUZU**

**Giriş**

Her bir doku ve hücre ürünü için bu Kılavuz kapsamında ayrı bir ruhsat başvurusu yapılır. Başvurular, mevcut ve güncel olan tüm verileri içerir. Ruhsat başvurusu kapsamında Kuruma ibraz edilen bilgi ve belgeler, söz konusu doku ve hücre ürünlerinin güvenlilik ve etkinliği bakımından değerlendirilir. Modül 2 kapsamındaki bilgi ve belgeler, başvuru sahibi tarafından uygun şekilde ibraz edilir.

Modül 2.3, 2.4 ve 2.5’te, başvuru sahibi tarafından, doku ve hücre ürününe ait kalite, işlevsellik ve riskler kısaca özetlenir, tartışılır ve değerlendirilir.

Modül 2.6 ve 2.7’de, başvuru sahibinin kendi araştırmalarının yanı sıra diğer bilimsel verilerden elde edilen anlamlı klinik öncesi ve klinik çalışmalar ile birlikte sonuçları, tablo şeklinde gösterilir. Başvuru sahibi hangi verilerin kendi araştırmalarına hangilerinin diğer araştırmalara ait olduğunu açık şekilde ifade eder.

Modül 4, yalnızca klinik öncesinde elde edilen anlamlı verilerin gösterilmesi amacıyla sunulur (örneğin üretici tarafından yürütülen araştırmalar, üretilen doku ve hücre ürününe ait klinik öncesi sonuçlara dair sonradan aktarılan değerlendirmeler gibi bilimsel yöntemlere göre hazırlanan tıbbi deney sonuçları).

Başvuru modüllerinde söz konusu ürüne ilişkin olmayan bölümlerin bulunması durumunda bu durum gerekçelendirilir ve “uygulanmaz” olarak not düşülür. Örneğin, kemik kaynaklı ürünler için farmakokinetiğin genel anlamda önem taşımadığı durumlarda, farmakodinamik ile ilgili bilgiler önemli olabilmektedir. Başvuru modüllerinde söz konusu ürüne ilişkin bölümlerin bulunamaması durumunda bu bilgiler ayrı bir Bölümde “Ek Bilgiler” altında gösterilerek açıklanır.

Diğer ayrıntılı açıklamalar ilgili bölümlerde belirtilmiştir.

**MODÜL 1: İDARİ BİLGİLER**

**1.0 Kapak Yazısı**

**1.1 İçindekiler Tablosu**

**1.2 Başvuru Formu**

|  |
| --- |
| **MODÜL 1.2 KAPSAMINDAKİ DOKU VE HÜCRE ÜRÜNÜ RUHSAT BAŞVURU FORMLARI** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **TAAHHÜTNAME VE İMZA** | | |
|  | | |
| **BAŞVURUYA KONU DOKU VE HÜCRE ÜRÜNÜ İLE İLGİLİ AÇIKLAMA:** |  |  |
|  |  |
|  |  |
| **BAŞVURU SAHİBİ:** | | |
| Merkez Sorumlusu ve Firma Adı\*: |  | |
| Adres: |  | |
| Telefon: |  | |
| Faks: |  | |
| E-posta: |  | |
|  | | |
| **BAŞVURU SAHİBİ YETKİLİ KİŞİSİ: \*\*** | | |
| Adı: |  | |
| Görevi: |  | |
|  | | |
| Başvuru sahibi;   * Başvurusunda, kalite, işlevsellik, güvenlilik ve etkinlik ile aynı zamanda doku veya hücre ürünü kullanımından doğacak riskleri tanımlayan risk değerlendirmesi ile ilgili, amacına uygun bilgileri ve belgeleri eksiksiz olarak ibraz ettiğini, * Doku veya hücre ürününü, firma olarak, kendi adı altında piyasaya sürmek istediğini teyit eder. | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **BAŞVURU SAHİBİ VEYA YETKİLİ KİŞİ:** |  | | |
|  | İmza | | |
|  |  | | |
|  | Adı | | |
|  |  | |  |
|  | Yer | | Tarih |
| \* |  | Ticari sicil kaydı sureti için bkz. **Ek 4.1** | |
| \*\* |  | Başvuru vekaleti için bkz. **Ek 4.2** | |
|  | | | |

**1.2.1** Başvuru şekli

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **BAŞVURU ŞEKLİ** | |
|  | **DOKU VE HÜCRE ÜRÜNLERİNE İLİŞKİN TAM BAĞIMSIZ BAŞVURU**  Doku veya hücre ürününe ait çalışmalar ve toplanan bilgiler; dayanıklılık, işlevsellik, riskler, mikrobiyolojik, kimyasal ve fiziksel denetimler ile ilgili idari bilgi ve belgeleri içeren tam dosya başvurusu. |
|  | **İTHALAT FAALİYETLERİ KAPSAMINDAKİ DOKU VE HÜCRE ÜRÜNLERİ İÇİN UYGUNLUK SERTİFİKASI BAŞVURUSU**  Doku veya hücre ürünlerinin piyasaya sürülmesi ile ilgili olarak üretim, ithalat-ihracat veya depolama-dağıtım ile ilgili faaliyet yapan kuruluşların faaliyetlerini, 27/10/2010 tarih ve 27742 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren “İnsan Doku ve Hücreleri ve Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik” uyarınca ve ilgili diğer mevzuat metinleri kapsamında yürüttüklerine dair Kurumdan uygunluk sertifikası alınmasına dair başvuru. |
|  | |

**1.2.2** Doku ve hücre ürününe ait bilgiler

|  |  |
| --- | --- |
| **2.** | **DOKU VE HÜCRE ÜRÜNÜNE AİT BİLGİLER** |
|  |  |
| **2.1** | **TOPLANAN DOKU VE HÜCRE ÜRÜNÜNE ETKİLİ BİLEŞEN(LER)İ İLE**  **BİLEŞEN(LER)İN TANIMI:** |
|  |  |
| **2.1.1** | **TOPLANAN DOKUNUN TANIMI** |
|  | Cilt dokusu |
|  | Lütfen belirtin |
|  | Kardiyo-vasküler |
|  | Damarlar: Lütfen belirtin |
|  | Kalp kapakçıkları: Lütfen belirtin |
|  | Perikard |
|  | Diğer: Lütfen belirtin |
|  | Kas- İskelet dokusu |
|  | Tüm kemikler |
|  | Kemik ürünü |
|  | Femur |
|  | Spongiosa |
|  | Kortikalis |
|  | Diafiz |
|  | Diğer: Lütfen belirtin |
|  | Tibia |
|  | Spongiosa |
|  | Kortikalis |
|  | Diafiz |
|  | Diğer: Lütfen belirtin |
|  | Kulak kemikçiği |
|  | Diğer: Lütfen belirtin |
|  | Yumuşak Doku |
|  | Sinirler: Lütfen belirtin |
|  | Fasya: Lütfen belirtin |
|  | Diğer: Lütfen belirtin |
|  | Tümör dokusu |
|  | Plasenta |
|  | Amnion |
|  | Hücre Ürünü |
|  | Diğer: Lütfen belirtin |
|  |  |
| **2.1.2** | **DOKU VE HÜCRE ÜRÜNÜ ETKİLİ BİLEŞEN(LER)İ VEYA ETKİLİ DOKUNUN TANIMI:** |
|  | Lütfen açıklayın/belirtin. |
|  |  |
| **2.1.3** | **TÜR VE MİKTARA GÖRE BİLEŞİM:**  **(ETKİLİ BİLEŞEN(LER) VE YARDIMCI MADDELER İLE İLGİLİ BİLGİLER VE TANIMLAR)** |
|  | Lütfen açıklayın/belirtin. |
|  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **2.2** | **TOPLANAN DOKU, DONÖR İLE İLGİLİ TESTLER, DOKU TESTLERİ, DOKU VE HÜCRE ÜRÜNÜ İŞLEME YÖNTEMİ, SAKLAMA KOŞULLARI VE DEPOLAMA İLE İLGİLİ ÖZET BİLGİLER** |
|  | Avital ürünler için; nükleik asit testi (NAT) ile birlikte HIV (AIDS), HCV (Hepatit C virüs), HBV (Hepatit B virüs), CMV (sitomegalo virüs), TPHA (*Treponema pallidium*) ve Kurum tarafından gerekli görülen durumlarda HTLV I ve II (insan T-lenfotropik virüsü) testleri dahil olmak üzere, AATB kriterlerine uygun laboratuvar testleri ve Kurumun gerekli gördüğü durumlarda talep edilecek diğer laboratuvar testlerinin uygulandığına dair belgeler, toplumların epidemiyolojik özelliklerine göre taşıyabilecekleri hastalıklara karşı diğer nükleik asit amplifikasyon test belgeleri ve testlerin yapıldığı laboratuvarın iyi laboratuvar uygulamaları çerçevesinde analiz yaptığını gösteren belgenin aslı veya aslı gibi olduğunu gösteren suretleri.  Vital ürünler için; nükleik asit testi (NAT) ile birlikte Kurum tarafından gerekli görülen durumlarda, HIV (AIDS), HCV (Hepatit C virüs), HBV (Hepatit B virüs), CMV (sitomegalo virüs), TPHA (*Treponema pallidium*) ve HTLV I ve II (insan T-lenfotropik virüsü) testleri dahil olmak üzere, AATB kriterlerine uygun laboratuvar testleri ve/veya Kurumun gerekli gördüğü durumlarda talep edilecek diğer laboratuvar testlerinin uygulandığına dair belgeler, toplumların epidemiyolojik özelliklerine göre taşıyabilecekleri hastalıklara karşı diğer nükleik asit amplifikasyon test belgeleri ve testlerin yapıldığı laboratuvarın iyi laboratuvar uygulamaları çerçevesinde analiz yaptığını gösteren belgenin aslı veya aslı gibi olduğunu gösteren suretleri. |
| **2.2.1** | **DOKU VE HÜCRE KAYNAĞI İLE İLGİLİ BİLGİLER** |
|  | Ölüden bağışlanan |
|  | Donörün rızası ile. |
|  | Diğer kişilerin rızası ile. |
|  | Kaynak doku veya hücre ülkesine ait ulusal mevzuat gereğince, itiraz düzenlemesi ile başka ülkelerden dışalım (İnsan Doku Ve Hücre Yönetmeliği Uygunluk Taahhütnamesi). |
|  | Canlı donörlerden alma |
|  | Bilgilendirilmiş olur formu ile doku veya hücre alınması. |
|  | Reşit olmayan kişilerden alınan kemik iliği. |
|  | Özel durumlarda alınan dokular. |
|  | Otolog geri aktarım için doku veya hücre alınması. |
|  | Kaynak doku ülkesine ait ulusal mevzuat gereğince, itiraz düzenlemesi ile başka ülkelerden dışalım. |
|  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **2.2.2** | **DONÖR BİLGİLERİ İLE BİRLİKTE DOKU VE HÜCRE TESTLERİ HAKKINDA BİLGİLER** |
|  | 27/10/2010 tarih ve 27742 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren “İnsan Doku ve Hücreleri ve Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik” gereğince belirlenen donör seçimi kriterleri. |
|  | 27/10/2010 tarih ve 27742 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren “İnsan Doku ve Hücreleri ve Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik” gereğince yürütülen serolojik testler. |
|  | Nükleik asit testi (NAT) ile birlikte HIV (AIDS), HCV (Hepatit C virüs), HBV (Hepatit B virüs), CMV (sitomegalo virüs) TPHA (*Treponema pallidium* hemaglutinasyon) ve Kurum tarafından gerekli görülen durumlarda HTLV I ve II (insan T-lenfotropik virüsü) testleri dahil olmak üzere, AATB kriterlerine uygun laboratuvar testleri ve Kurumun gerekli gördüğü durumlarda talep edilecek diğer laboratuvar testlerinin uygulandığına dair belgeler, toplumların epidemiyolojik özelliklerine göre taşıyabilecekleri hastalıklara karşı diğer nükleik asit amplifikasyon test belgeleri ve testlerin yapıldığı laboratuvarın iyi laboratuvar uygulamaları çerçevesinde analiz yaptığını gösteren belgenin aslı veya aslı gibi olduğunu gösteren suretleri ve testlerin yapıldığı laboratuvarın iyi laboratuvar uygulamaları çerçevesinde analiz yaptığını gösteren belge. |
|  | Mikrobiyolojik- Enfeksiyon Teşhisi. |
|  | Diğer: Lütfen belirtin. |
|  |  |
| **2.2.3** | **ÖN HAZIRLIK VE İŞLEME YÖNTEMİ İLE İLGİLİ BİLGİLER:** |
|  | Lütfen doku ve hücre ürünü üretimi ile ilgili işleme yöntemini, **4.3**’e ek olarak kısaca belirtiniz. |
|  | Fiziksel işlem (örneğin termik işlem, iyonize ışınlar ile işlem, v.s.): Lütfen belirtin. |
|  | Kimyasal işlem: Lütfen belirtin. |
|  | Biyokimyasal/ biyolojik işlem: Lütfen belirtin. |
|  | Sterilizasyon prosedürü: Lütfen belirtin. |
|  | Lütfen doku alma, işleme tekniği aşamaları ve denetimi ile ilgili akış şemasını, **4.4**’e ek olarak açıklayınız. |
|  | Doku ile ilgili çalışma/işlem, endüstriyel prosedür ile gerçekleştirilmektedir. |
|  |  |
| **2.2.4** | **SAKLAMA KOŞULLARI İLE İLGİLİ BİLGİLER:** |
|  | Avital doku, doku iskelesi içerisinde saklanmıştır. |
|  | Çözelti/taşıyıcı içerisinde saklanmıştır Lütfen belirtin. |
|  | Koruyucu madde ilavesi Lütfen belirtin. |
|  | Şoklama yöntemiyle kurutulmuştur. |
|  | Dondurularak saklanmıştır. |
|  | Sıvı azot içerisinde saklanmıştır. |
|  | Diğer: Lütfen belirtin. |
|  |  |
|  |  |
| **2.3** | **TİCARİ ŞEKLİ** |
|  | Katı Maddesi / Jel, Pasta veya benzeri / Bone Morphogenic Protein /  Çözelti, Süspansiyon değişmeyen yapı (Örneğin Kalp kapakları) |
|  | Kemik malzemesi için: |
|  | Minerallerinden arındırılmamış kemik matriksi. |
|  | Minerallerinden arındırılmış kemik matriksi (DBM). |
|  | Şekil tanımı (örneğin yuvarlak, yarı yuvarlak, kalem, küp)  Lütfen belirtin. |
|  | Yapı tanımı (örneğin granül, kemik kiti, kemik, matriks, toz vs.)  Lütfen belirtin. |
|  | Diğer: Lütfen belirtin. |

|  |  |
| --- | --- |
| **2.4** | **KULLANIM ŞEKLİ VE SÜRESİ** |
|  | Sürekli ve sabit. |
|  | Diğer: Lütfen belirtin. |

|  |  |
| --- | --- |
| **2.5** | **AMBALAJ BOYUTU** |
|  | İç ambalaj |
|  | Diğer: Lütfen belirtin. |
|  | İç ambalajın niteliği. |
|  | Dış ambalaj |
|  | Diğer: Lütfen belirtin. |
|  | Diğer iç veya dış ambalajlar |
|  | Diğer: Lütfen belirtin. |
|  | İç veya dış ambalaj kutusu. |
|  |  |
| **2.6** | **SON KULLANMA TARİHİ İLE İLGİLİ BİLGİLER** |
|  |  |
| **2.6.1** | **SON KULLANMA TARİHİ/ÜRÜN GEÇERLİK SÜRESİ** |
|  | Diğer: Lütfen belirtin. |
|  |  |
| **2.6.2** | **AMBALAJ AÇILDIKTAN SONRAKİ SON KULLANMA TARİHİ/ÜRÜN GEÇERLİK SÜRESİ** |
|  | Cerrahi girişim ile süresiz kullanım |
|  | Diğer: Lütfen belirtin. |
|  |  |
| **2.6.3** | **HİDRATASYON SONRASINDA SON KULLANMA TARİHİ/ÜRÜN GEÇERLİK SÜRESİ** |
|  | Süresiz kullanım. |
|  | Diğer: Lütfen belirtin. |
|  |  |
| **2.7** | **SAKLAMA KOŞULLARI** |
|  | °C +/- Depolama |
|  | Diğer Bilgiler: |
|  |  |
|  |  |
| **2.8** | **SEVKİYAT KOŞULLARI** |
|  | °C +/- Sevkiyat |
|  | Diğer Bilgiler: |
|  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **2.9** | **ÖDEME ŞEKLİ** |
|  | Reçeteyle satılır. |

|  |  |
| --- | --- |
| **2.10** | **DİĞER ÜLKELERDEKİ RUHSAT/İZİN DURUMU** |
|  | Ürünün diğer ülkelerdeki ruhsat/izin durumu. |

|  |  |
| --- | --- |
| **2.11** | **ÜRÜN VE HASTA SİGORTALARI** |
|  | Yurt dışından ithal edilen ürünlerin üretici firması tarafından verilmiş sorumluluk sigorta poliçesi başvuru sahibi tarafından Kuruma sunulur  Yurt dışından gelen ürünler için ilave olarak başvuru sahibi tarafından taşıma, depolama ve personel hatalarını da kapsayan ürün risk sigorta poliçesi de yaptırılır. |

**1.2.3** Merkez sorumluları, üretim yerleri, denetleme laboratuvarları.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **3. MERKEZ SORUMLULARI, ÜRETİM YERLERİ, DENETLEME LABORATUVARLARI** | | |
|  |  | |
| **3.1** | **27/10/2010 TARİH VE 27742 SAYILI RESMİ GAZETEDE YAYIMLANARAK YÜRÜRLÜĞE GİREN “İNSAN DOKU VE HÜCRELERİ VE BUNLARLA İLGİLİ MERKEZLERİN KALİTE VE GÜVENLİĞİ HAKKINDA YÖNETMELİK” GEREĞİNCE ATANAN MERKEZ SORUMLUSU** | |
|  | Kişi adı: |  |
|  | Ünvanı: |  |
|  | Adres: |  |
|  | Telefon: |  |
|  | Faks: |  |
|  | E-posta: |  |
|  | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **3.2** | **ÜRETİCİ DOKU/HÜCRE MERKEZİ, DENETLEME LABORATUVARLARI, İŞLEME TEKNİĞİ** | | |
|  | | | |
| **3.2.1** | **ÜRETİLEN DOKUNUN/DOKULARIN PİYASAYA SÜRÜLMESİNE İZİN VEREN ÜRETİCİ DOKU MERKEZİ:** | | |
|  | Kişi adı/Firma: | |  |
|  | Adres: | |  |
|  | Ülke: | |  |
|  | Telefon: | |  |
|  | Faks: | |  |
|  | E-posta: | |  |
|  |  | |  |
|  |  | Üretim yeri izni bkz.ek **4.7** | |
|  | | | |
| **3.2.2** | **ÜRETİCİ DOKU/HÜCRE MERKEZ(LER)İ, GEREKLİ DURUMLARDA ÜRETİM İLE İLİŞKİLİ DİĞER ÜRETİCİ DOKU MERKEZ(LER)İ** | | |
|  | Kişi adı/Firma: | |  |
|  | Adres: | |  |
|  | Ülke: | |  |
|  | Telefon: | |  |
|  | Faks: | |  |
|  | E-posta: | |  |
|  | İlgili üretici doku/hücre merkezinde uygulanan üretim şeklinin kısa tanımı: | | |
|  |  | | |
|  |  | Ek **4.8** içerisinde yer alan, üretim prosesine katılan üretici doku/hücre merkezlerinin sıralı planı. | |
|  |  | Ek **4.9** içerisinde yer alan, doku merkezi ruhsat ve çalışma izni suret(ler)i. | |
|  |  |  | |
|  | **TÜRKİYE DIŞINDAKİ ÜRETİCİ DOKU/HÜCRE MERKEZLERİ:** | | |
|  |  | Ek **4.10** içerisinde yer alan, doku/hücre ve ilgili doku/hücre ürününe ilişkin ithalat izin ve sertifika suret(ler)i. | |
|  |  |  | |
| **3.2.3** | **ÖRNEKLEME TESİSLERİ** | | |
|  |  | Örnekleme tesisleri listesi için bkz. EK **4.11** | |
|  |  | Doku alımı ve laboratuvar testi izinleri için bkz. Ek **4.12** | |
|  |  | | |
| **3.2.4** | **DENETLEME LABORATUVAR(LAR)I** | | |
|  | Kişi adı/Firma: | |  |
|  | Adres: | |  |
|  | Ülke: | |  |
|  | Telefon: | |  |
|  | Faks: | |  |
|  | E-posta: | |  |
|  |  | | Doku/hücre alımı ve laboratuvar testi izinleri için bakınız Ek **4.13** |
|  |  | |  |
|  | **TÜRKİYE DIŞINDAKİ ÜRETİCİ DOKU MERKEZLERİ:** | | |
|  |  | GMP (iyi imalat uygulamaları)-Sertifikası veya laboratuvar denetiminde uygun eşdeğerler sureti için bkz. Ek **4.14** | |
|  |  |  | |
| **3.2.5** | **ORTAK ÜRETİCİ** | | |
|  | Kişi adı/Firma: | |  |
|  | Adres: | |  |
|  | Ülke: | |  |
|  | Telefon: | |  |
|  | Faks: | |  |
|  | E-posta: | |  |
|  | | | |

**1.2.4** Ekler listesi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **4. EKLER LİSTESİ** | | |
|  | 4.1 | Ticari sicil kaydı sureti. |
|  | 4.2 | Başvuru vekâleti. |
|  | 4.3 | İşleme yöntemine ait kısa özet. |
|  | 4.4 | Doku ve hücre alma, işleme tekniği aşamaları ve denetimi ile ilgili akış şeması. |
|  | 4.5 | Merkez sorumlusu ile ilgili doku merkezi arasındaki sözleşme. |
|  | 4.6 | Merkez sorumlusunun Kurum tarafından onaylandığına dair belge. |
|  | 4.7 | Ürünleri piyasaya süren üreticiye ait üretim yeri izin belgesi. |
|  | 4.8 | Üretim prosesine katılan üretici doku merkezlerinin sıralı planı. |
|  | 4.9 | Doku ve hücre merkezi ruhsat ve çalışma izni suret(ler)i (Üretim yerleri). |
|  | 4.10 | Doku/hücre ve ilgili doku/hücre ürününe ilişkin ithalat izin ve sertifikalarına ait suret(ler). |
|  | 4.11 | Örnekleme tesisleri listesi. |
|  | 4.12 | Doku ve hücre alımı ve laboratuvar testi izinleri (Örnekleme Tesisleri). |
|  | 4.13 | Doku ve hücre alımı ve laboratuvar testi izinleri (Denetleme Laboratuvarları). |
|  | 4.14 | GMP-Setifikası veya laboratuvar denetiminde uygun eşdeğerler sureti. |
|  | 4.15 | Diğer ekler. |
|  |  |  |

**1.3 Ürün Bilgisi**

**1.3.1** KÜB, KT, ambalaj

**1.3.2** Ambalaj-etiket taslakları

**1.4 Uzmanlar Hakkında Bilgi**

**1.4.1** Kalite Sorumlusu

İşbu belgeyi imzalayan uzman, ilgili uzmanlık alanı gereğince, bu uzman raporunu, **kalite** konusunda tanzim ettiğini tasdik eder.

**KALİTE:**

Uzman Adı: …………………………….. İmza:

Adres: ……………………………..

……………………………..

……………………………..

……………………………..

Tarih:

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği gereği, tanzim edilecek olan uzman raporu, ilgili alandaki bilgi birikimi, uzmanlık eğitimi ve pratik çalışma tespiti ile ilgili kısa özet eklenir.

**1.4.2 Klinik Danışman**

**1.4.2.1** Klinik Öncesi (Validasyon Gerektiren Durumlarda)

İşbu belgeyi imzalayan uzman, ilgili uzmanlık alanı gereğince, bu uzman raporunu, **klinik öncesi** konusunda tanzim ettiğini tasdik eder.

**KLİNİK ÖNCESİ:**

Uzman adı: …………………………….. İmza:

Adres: ……………………………..

……………………………..

……………………………..

……………………………..

Tarih:

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği gereği, tanzim edilecek olan uzman raporu, ilgili alandaki bilgi birikimi, uzmanlık eğitimi ve pratik çalışma tespiti ile ilgili kısa özet eklenir.

**1.4.2.2** Klinik

İşbu belgeyi imzalayan uzman, ilgili uzmanlık alanı gereğince, bu uzman raporunu, **klinik** konusunda tanzim ettiğini tasdik eder.

**KLİNİK:**

Bilirkişi Adı: …………………………….. İmza:

Adres: ……………………………..

……………………………..

……………………………..

……………………………..

Tarih:

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği gereği, tanzim edilecek olan uzman raporu, ilgili alandaki bilgi birikimi, uzmanlık eğitimi ve pratik çalışma tespiti ile ilgili kısa özet eklenir.

**MODÜL 2: GENEL ÖZETLER**

**2.1 İçindekiler Tablosu**

**2.2 Giriş**

Genel giriş yazısında, ürünün etki mekanizması ve amaçlanan klinik uygulama kısaca belirtilir. Bu metin en fazla 1-2 sayfadır.

**2.3 Genel Kalite Özeti**

Genel olarak “Genel kalite özeti (GKÖ)”, Modül 3 kapsamında ayrıntılı şekilde gösterilen verilere ilişkin özettir. GKÖ içerisinde, Modül 3 veya başvurunun diğer bölümlerinde bulunan bilgileri, verileri veya gerekçeli açıklamaları içermemelidir.

Modül 3 ile ilgili uygun bir özet sağlanabilmesi amacıyla, GKÖ kapsamında, Modül 3 altındaki her bölümde yeterli açıklamalar yapılır (bkz. aşağıdaki alt maddeler). İşleme yöntemi, doku ve hücre ürünü üretimi kapsamındaki mikrobiyolojik, kimyasal ve fiziksel incelemelere ait sonuçlar ve kullanılan yöntemlerin özeti net şekilde açıklanır. Özellikle, işleme yönteminin, dokuyu klinik olarak etkisiz veya hastalar için zararlı şekle getirmediği net şekilde ifade edilir. Gerekli durumlarda önemli klinik öncesi veya klinik verilere işaret edilir.

GKÖ içerisinde ayrıca ürün ile ilgili kritik kod parametreleri sunulur. Kılavuzun maddelerine uygun olmayan durumlarda bu durum gerekçeli olarak açıklanır. Ayrıca doku ve hücre ürünü üretimindeki en önemli kalite bakış açısı anlatılır. Ek olarak, örneğin toksikolojik incelemeler ile ortaya çıkan kirliliğin kalifikasyonu gibi Modülü 3, 4 ve 5 içerisindeki bilgiler birleştirilir. Diğer modüller ile ilgili belirli çapraz uyarıların burada belirtilmesi gerekir. Doku ve hücre ürünü üretimindeki önemli işlem ve çalışma prosedürlerinin, 27/10/2010 tarih ve 27742 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren “İnsan Doku ve Hücreleri ve Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik” hükümlerine uygunluğu açıklanır.

Varsa etkin maddenin jenerik (cins) adı, jenerik olmayan adı, Avrupa kodeksine göre adı ve yaygın kullanılan adı ifade edilmelidir.

**2.3.S** Etkin madde.

**2.3.S.1** Genel bilgi (ad, üretici).

**2.3.S.2** Üretim (ad, üretici).

**2.3.S.3** Tanımlama (ad, üretici).

**2.3.S.4** Etkin maddenin kontrolü (ad, üretici).

**2.3.S.5** Referans standartlar veya materyaller (ad, üretici).

**2.3.S.6** Kap kapak sistemi (ad, üretici).

**2.3.S.7** Stabilite (ad, üretici).

**2.3.P** Bitmiş ürün (ad, anatomik sınıf ve dozaj formu).

**2.3.P.1** Bitmiş ürünün tanımı ve bileşenleri (ad, anatomik sınıf ve dozaj formu).

**2.3.P.2** Bitmiş ürün geliştirme (ad, anatomik sınıf ve dozaj formu).

**2.3.P.3** Üretim (ad, anatomik sınıf ve dozaj formu).

**2.3.P.4** Yardımcı maddelerin kontrolü (ad, anatomik sınıf ve dozaj formu).

**2.3.P.5** Bitmiş ürünün kontrolü (ad, anatomik sınıf ve dozaj formu).

**2.3.P.6** Referans standartlar veya materyaller (ad, anatomik sınıf ve dozaj formu).

**2.3.P.7** Kap kapak sistemi (ad, anatomik sınıf ve dozaj formu).

**2.3.P.8** Stabilite (ad, anatomik sınıf ve dozaj formu).

**2.3.A.1** Tesisler ve donanım (ad, üretici)

**2.3.A.2** Yabancı kimyasal maddelerin güvenlilik değerlendirilmesi (ad, anatomik sınıf ve dozaj formu)

**2.3.A.3** Yardımcı maddeler

**2.3.R** Bölgesel bilgi

**2.4 Klinik Öncesi Genel Özet**

**Doku ve hücre ürününün işlevselliğinin ve risklerin tespiti için klinik öncesi genel özet:**

Klinik öncesi genel özet, doku ve hücre ürününe ait farmakolojik, farmakokinetik ve toksikolojik incelemeleri eksiksiz ve kritik değerlendirme ile anlatır.

Ürünün işlevselliği ve riskler ile ilgili klinik öncesi sonuçlar kısaca belirtilir. Ürünün klinik öncesinde tanımlanması, özellikle immünojenisite, lokal tolerans ve biyomekanik stabilite durumuna ait temel unsurlar kısaca belirtilir. Ayrıca, klinik öncesi ile ilgili olarak, belirli bir hastada kullanıma yönelik hazırlanan doku ve hücrenin güvenliliği ve uyumunu yeterli şekilde belgeleyebilmek amacıyla, diğer bilimsel verilere kısaca değinilir ve ilgili açıklamalar yapılır. Bu aşamada benzer ürünlere ait özellikler dikkate alınır. Başvuru sahibi tarafından uygulanan araştırmalar sonuçları yerine, daha önceden yayımlanan bilimsel literatür ve referansların kullanılması durumunda, bu durum ayrıntılı şekilde gerekçeleri ile birlikte açıklanır.

Klinik öncesi program gerekçeleri ile birlikte açıklanır. Araştırmaları kapsayan ilgili mevzuat metinlerine atıf verilir ve bu mevzuata göre farklılıklar gerekçeleri ile birlikte tartışılır. Sunulan araştırmalara ait iyi laboratuvar uygulaması (GLP) yapılandırması gösterilir. Araştırmalar kapsamında uygulanan işlemlere ait mevcut kalite verileri ve gerekli durumlarda, güncel üretim talimatlarına göre üretilen ve denetlenen işlemlerin kalitesi tartışılır. Klinik öncesi sonuçlar ve Doku ve hücre ürününe ait kalite, benzer ürünlerde ortaya çıkan klinik araştırma sonuçları ve bulgulardan elde edilen muhtemel bağlantılar ifade edilir.

Klinik öncesi genel özet içerisinde, Modül 2.6’da bulunan, tablo şeklindeki özetlere işaret edilir.

**2.4.1** Klinik öncesi denetleme strateji özeti

**2.4.2** Farmakodinamik

Farmakodinamik etkiler, etki mekanizması ve olası yan etkilerin gösterilmesine yönelik araştırmalar ve diğer bilimsel veriler açıklanarak değerlendirilir. Ayrıca, kritik noktalar uygun şekilde tartışılır.

**2.4.3** Farmakokinetik

Farmakokinetik incelemeler, prensipte, doku ve hücre ürünleri için önem teşkil etmemektedir. Ancak dokuların ve hücrelerin işlenmesi veya etkin ve yardımcı maddelerin modifikasyonu bu tür araştırmaları gerekli kılabilir. Bu durumda, kullanılan inceleme yöntemlerinin uygunluğu kanıtlanır.

**2.4.4** Toksikoloji

Muhtemel toksik etkilerin başlangıcı, şiddeti ve süresi, doza bağımlılığı ve geri dönüşüm (reversibilite) derecesi ile birlikte tür veya cinsiyete bağlı farklılıklar değerlendirilir ve tartışılır. İnsan üzerindeki uygulama ile ilgili klinik olmayan sonuçlar tartışılır.

**2.4.5** Ek bilgiler

Bu modülde bulunan bölümlere uymayan değerlendirmelere yönelik önemli diğer veriler ve bulgular burada gösterilerek değerlendirilir.

**2.4.6** Genel bakış ve sonuç

“Genel bakış ve sonuç” bölümünde, doku ve hücre ürününün klinik öncesi araştırmalara ait özellikleri net şekilde gösterir. Öngörülen klinik kullanım için, ürün güvenliği bakımından, kabul edilebilir ve doğru gerekçelendirilmiş sonuçlar sunulur. İnsanlarda, bitmiş ürünün güvenilir kullanımı bakımından, farmakolojik, farmakokinetik ve toksikolojik incelemelerden gelen klinik öncesi bulguların içeriği tartışılır.

**2.4.7** Literatür ve referanslar

**2.5 Klinik Genel Özet**

**Doku ve hücre ürününün işlevselliğinin ve risklerin tespiti için klinik genel özet:**

“Klinik genel özet” bölümünde, ruhsat başvurusunda ibraz edilen klinik verilere yönelik kritik analiz sunulur. Doku ve hücre işlevselliği ve riskleri, bu kapsamda doku ve hücrenin etkinliği, yan etkiler, kullanım alanları ve kullanım şekli, bilimsel verilerle gösterilmelidir. Bunun için, üreticinin kendi araştırma sonuçlarından elde edilen ve ayrıca bilimsel literatürden sağlanan veriler ve aynı şekilde hazırlanan Doku ve hücre ürünlerine ait klinik sonuçlara ilişkin sonradan kaydedilen değerlendirmeler dâhil edilebilir. Doku ve hücre ürününe ait yarar-risk ilişkisi tartışılır.

Modül 2.7 içerisinde bulunan klinik özetlerin Modül 5 kapsamında ifade edilen klinik özetlere ait ayrıntılı özeti içermesi durumunda, bilgiler tekrarlanmamalıdır. Burada, diğer tüm önemli bilgilere (örn. klinik içerik, hayvan veya ürün kalite sorunları) ait tartışma ve açıklama bulunur. Bu durumda, “Klinik özetler” içerisinde gösterilen kullanım, verilere, araştırma raporlarına ve diğer önemli raporlara dayandırılır.

Özet içerisinde ayrıca, gelişim programına ve araştırma sonuçlarına ait güçlü ve zayıf noktalar ifade edilir. Bitmiş ürünün öngörülen kullanımına yönelik yarar ve riskler, araştırma sonuçları, spesifik kullanıma ait ön bilgiler gerekçeleri ile sunulur, analiz edilir ve tanımlanır.

Bu amaçlara uygun olarak klinik özette bulunması gereken bilgiler aşağıdaki gibidir:

• Araştırma tasarımı ile ilgili stratejik kararlar dâhil olmak üzere, Doku ve hücreye ait klinik geliştirme programına yönelik açıklamalar

• Araştırma tasarımı ve araştırma sürecine ait kalite değerlendirmesi ve iyi klinik uygulamalar (GCP)’a uygunluğu kanıtlayan ifadeler

• Önemli sınırlamalar dahil olmak üzere, klinik bulgular hakkında kısa özet (örn. önemli ölçüm aletleri ile karşılaştırma yapmaya yönelik veriler, belirli bir hasta popülasyonu hakkında bilgiler, bitmiş ürün veya kombinasyon tedavisi çerçevesinde ürünün kullanımına ilişkin önemli açıklamalar).

• Önemli klinik araştırmalar temelinde, yarar ve risklerin açıklamalı değerlendirmesi, güvenlilik ve etkinlik ile ilgili sonuçlar, önerilen dozu ve endikasyon(lar), gerekçeleri ile açıklanır. Değerlendirme çerçevesinde, bitmiş ürünün kullanımı, uzmanlık bilgileri veya diğer önlemlerin, pozitif yarar-risk ilişkisini sağladığı kanıtlanır.

• Doku ve hücrenin güvenlilik ve etkinliği bakımından, klinik geliştirme sürecinde ortaya çıkan sorular ve zorluklar tartışılır, çözüm yolları gösterilir.

• Çözümlenememiş sorunlara değinilir ve bu sorunların ruhsat başvurusunda sorun teşkil etmediği açıklanır. Bu planların, bu problemlerin incelenmesi ve açıklığa kavuşturulması açıklanmalıdır.

• Kullanıma yönelik önemli veya farklı ön bilgiler açıklanır.

Klinik özetteki ifadeler ayrıntılı şekilde açıklanır. Uygun durumlarda diyagram ve metin içerisinde dar çerçeveli tablolar, kısa ve öz anlatım sağlanması bakımından eklenir. Başvurunun diğer bölümlerinde tam kapsamlı olarak sunulan veriler bu bölümde sunulmaz. Modül 2.7 ve/veya 5 kapsamında ifade edilen ayrıntılı veri ve bilgilerle çaprazlama yapılır.

**2.5.1** Klinik gelişim stratejisi ve programı

**2.5.2** Klinik farmakoloji özeti

**2.5.3** Etki/ İşlevsellik özeti

**2.5.4** Güvenlik özeti

**2.5.5** Kullanıma bağlı risk değerlendirmesi

**2.5.6** Ek bilgiler

**2.5.7** Literatür ve referanslar

**2.6 Klinik Öncesi Yazılı ve Çizelgeli Özet**

**Doku ve hücre ürününün işlevselliğinin ve risklerin tespiti için klinik öncesi verilerin tablo şeklinde özeti:**

Modül 2.6 içerisinde mevcut olan klinik öncesi veriler özetlenerek tablo şeklinde gösterilir. Veriler, üreticinin araştırmalarından veya aynı şekilde üretilen diğer Doku ve hücre ürünleri ile ilgili yayınlardan veya klinik öncesi özellikler gibi diğer bilimsel verilere ait mevcut araştırmalardan seçilebilir. Bu veriler Doku ve hücre işlevselliği ve olası risklerin değerlendirilmesi bakımından uygun olmalıdır. Burada özellikle ürüne ait olası immünojenisite ve lokal tolerans, biyokimyasal/biyomekanik stabilite özellikleri, ayrıca yardımcı madde eklenmesi sonucunda meydana gelebilecek önemli ve olası toksikolojik bulgular da dikkate alınmalıdır.

Araştırmaların laboratuvar ortamında yürütüldüğü durumlarda, bu araştırmalar, organizma üzerinde doğal koşullarda yapılan araştırmalardan önce sıralanır. Farmakokinetik veya toksikoloji gibi benzer araştırmalar tablo şeklinde gösterilir ve araştırmalarda kullanılan hayvan türü, kullanım şekli ve süresi (öncelikle en kısa süre) sırayla belirtilir.

Kullanılan hayvan modellerin seçimi özet şeklinde gerekçelendirilerek farklı hayvan modellerinin kullanılması durumunda, tür ve spesifik farklılıklar karşılaştırmalı olarak gösterilir.

Bitmiş ürün veya klinik öncesi incelemelerdeki etkili bileşenler veya yardımcı maddelerin dozu, insanda öngörülen tedavi dozu bakımından tanımlanır.

Mevcut veriler tablo şeklinde yansıtılır. İlgili sunum, aşağıdaki örnek tablolara göre yapılmalıdır. Verilerin farklı bir format gerektirmesi durumunda, tablolar uygun şekilde uyarlanır. Gerekli durumlarda veya verilerin karmaşıklığı nedeniyle, kısa metin açıklamaları eklenebilir.

**2.6.1** Farmakodinamik

**2.6.2** Farmakokinetik

**2.6.3** Toksikoloji

**2.6.4** Ek bilgiler

**Klinik öncesi inceleme/sonuçların sunumu ile ilgili örnek tablolar:**

**Tablo 1.1: Önemli yayınların özeti**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kaynak | Başlık | Kullanılan hayvan türü, cinsiyet, yaş, ağırlık… | Kullanılan doku ve işleme yöntemi | Deney tasarımı | Araştırılan konu | Sonuç(lar) |
|  |  |  |  |  |  |  |

**Tablo 1.2: Klinik öncesi araştırmaların özeti**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Üretici tarafından yürütülen araştırmalar | | | | | | |
| Araştırmanın adı | Başlık | Kullanılan hayvan türü, cinsiyet, yaş, ağırlık… | Kullanılan doku ve işleme yöntemi | Uygulanan dokunun türü | Araştırma başlangıç tarihi  (gün.ay.yıl) | Araştırmanın tamamlanma tarihi  (gün.ay.yıl) |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Diğer araştırmalar | | | | | | |
| Araştırmanın adı | Başlık | Kullanılan hayvan türü, cinsiyet, yaş, ağırlık… | Kullanılan doku ve işleme yöntemi | Uygulanan dokunun türü | Araştırma başlangıç tarihi  (gün.ay.yıl) | Araştırmanın tamamlanma tarihi  (gün.ay.yıl) |
|  |  |  |  |  |  |  |

**Tablo 2: Yürütülen araştırmalar veya önemli yayınlara ait sonuçlar**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Araştırma adı/ Başlık 1 | Araştırma adı/ Başlık 2 |
| Deney tasarımı  (tek/tekrarlamalı doz vs.) |  |  |
| Kullanılan hayvan türü |  |  |
| Hayvan sayısı |  |  |
| Uygulanan doku türü |  |  |
| Kullanıldıysa, ölçüm aleti |  |  |
| Kullanım şekli |  |  |
| Sonuç(lar)  (Farmakodinamik, lokal tolerans, immünojenisite, toksitite vs.) |  |  |
| Başvuruya esas Doku ve hücre bakımından önemi |  |  |
| Diğer |  |  |

Yukarıdaki tablo, Farmakoloji, Toksikoloji ve diğer verilerin araştırılmasında, aşağıdaki sıraya uygun şekilde doldurulur. Doldurma alanlarının yetersiz kalması durumunda, her bir araştırma için farklı bir tablo oluşturulabilir.

**2.7 Klinik Özetler**

**Doku ve hücre ürününün işlevselliğinin ve risklerin tespiti için klinik verilerin tablo şeklinde özeti:**

Klinik özet, tüm klinik verilerin ayrıntılı, somut, kısa özetidir. Doku ve hücre ile ilgili olarak üreticiye veya meta-analiz, yayın ya da klinik araştırmalar/gözlemsel çalışmalar gibi diğer bilimsel verilere ait mevcut araştırmalar, sonuçlar dahil olmak üzere, tablo şeklinde gösterilir. Değerlendirilecek olan doku ve hücre ürününün etkinlik/işlevselliği ve olası risklerin değerlendirilmesinde önem teşkil eden tüm veriler belirtilir. Modül 2.7’de yer alan verilere genel bakış sağlayan bu metin, klinik veriler ile ilgili tartışmaları veya yorumları içermez.

Mevcut veriler tablo şeklinde yansıtılır. İlgili sunum, aşağıdaki örnek tablolara göre yapılmalıdır. Verilerin farklı bir format gerektirmesi durumunda, tablolar uygun şekilde uyarlanır. Gerekli durumlarda veya verilerin karmaşıklığı nedeniyle, kısa metin açıklamaları eklenebilir.

**2.7.1** Klinik farmakoloji çalışma özeti

**2.7.2** Klinik etkinlik özeti

**2.7.3** Güvenlilik özeti

**2.7.4** Literatürler (SCI ve benzeri indekslerde kayıtlı bilimsel yayınlar)

**2.7.5** Ek bilgiler – Bireysel çalışmaların özeti

**Klinik araştırma verilerinin sunumu ile ilgili örnek tablolar:**

**Tablo 1.1: Yürütülen ve tamamlanan klinik araştırmaların özeti**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Araştırma no.su | Eudra-CT (varsa) | Araştırma Başlığı | Ulusal/ Uluslararası | Merkez sayısı | Dahil edilen hasta sayısı | Araştırma başlangıcı örn. FPFV | Araştırmanın tamamlanması örn. LPLV |
| 1 |  |  |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |  |  |

**Tablo 1.2: Devam eden klinik araştırmaların özeti**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Araştırma no.su | Eudra-CT (varsa) | Araştırma Başlığı | Ulusal/ Uluslararası | Merkez sayısı | Dahil edilen hasta sayısı | Araştırma başlangıcı örn. FPFV | Araştırmanın tamamlanması örn. LPLV |
| 1 |  |  |  |  |  |  |  |
| … |  |  |  |  |  |  |  |

Tablo 2. Doku ve hücre etkinlik/işlevselliğinin incelenmesi

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Araştırma başlığı** | **Araştırma 1/ Literatür referansı** | **Araştırma 1/ Literatür referansı** | **Araştırma 1/ Literatür referansı** |
| Hedef |  |  |  |
| Endikasyon |  |  |  |
| Doku ve hücre, işleme tekniği, doz, vs. |  |  |  |
| Ölçüm aleti |  |  |  |
| Araştırma tasarımı |  |  |  |
| Sabit parametreler |  |  |  |
| Hasta popülasyonu  Sayı, yaş, cinsiyet, ağırlık, anamnez, vs. |  |  |  |
| Dahil etme kriterleri |  |  |  |
| Hariç tutma kriterleri |  |  |  |
| Sonlanma noktaları  Birincil, ikincil |  |  |  |
| Tedavi |  |  |  |
| Sonuç örn. ITT (*intention-to-treat*), ATP (*according-to-protocol*) |  |  |  |
| Değerlendirme |  |  |  |
| Not |  |  |  |
| Araştırmadan ayrılan kişi sayısı |  |  |  |

Doku ve hücre ürününe göre, diğer tablolar gerekli durumlarda düzenlenebilir.

**Tablo 3: Doku ve hücre ürününün güvenlilik ve riskleri bakımından yürütülen araştırmalar**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **İstenmeyen olayların (*undesired effects*) belirlemesi (Araştırma sonuçları)** | | | |
|  | **Araştırma 1/ Literatür referansı** | **Araştırma 2/ Literatür referansı** | **Araştırma 3/ Literatür referansı** |
| **Genel hasta popülasyonu** |  |  |  |
| **Genel komplikasyonlar (%)** |  |  |  |
| **Verum grubu araştırma sonuçları (%, n/N)** |  |  |  |
| **Kontrol grubu araştırma sonuçları**  **(%,n/N, )** |  |  |  |
| **Ciddi istenmeyen olayların (*serious undesirable effects*) ortaya çıkması**  **(Araştırma sonuçları)** | | | |
| **Verum grubu araştırma inceleme sonuçları**  **(%, n/N, )** |  |  |  |
| **Kontrol grubu araştırma sonuçları**  **(n/N, %)** |  |  |  |

**Tablo 4: Doku ve hücre ürününün güvenlilik ve riskleri bakımından yapılan testler**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Enfeksiyonların belirlemesi** | | | |
|  | **Araştırma 1/ Literatür referansı** | **Araştırma 2/ Literatür referansı** | **Araştırma 3/ Literatür referansı** |
| **Genel hasta popülasyonu** |  |  |  |
| **Genel enfeksiyon** |  |  |  |
| **Enfeksiyon türü ve şiddeti** |  |  |  |
| **Mikrobiyolojik bulgu** |  |  |  |
| **Bitmiş ürün ile nedensellik ilişkisi** |  |  |  |
| **Not** |  |  |  |

**Tablo 5: Doku ve hücre ürününün güvenlilik ve riskleri bakımından yapılan incelemeler**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **İstenmeyen olay sıklığı** | | | |
|  | **Araştırma 1/ Literatür referansı** | **Araştırma 2/ Literatür referansı** | **Araştırma 3/ Literatür referansı** |
| Genel hasta popülasyonu |  |  |  |
| Genel enfeksiyon |  |  |  |
| Hematom |  |  |  |
| Derin ven trombozu |  |  |  |
| Lüksasyon |  |  |  |
| Vida veya implantların gevşemesi/kırılması |  |  |  |
| Refraktür |  |  |  |
| Diğer |  |  |  |

\* Belirtilen araştırma (UAW) örnek amaçlı olup ilgili doku ve hücre ürününe uyarlanır.

**MODÜL 3: KALİTE**

27.10.2010 tarih ve 27742 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren “İnsan Doku ve Hücreleri ve Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik” uyarınca ve ilgili diğer mevzuat metinleri kapsamında üretim, ithalat-ihracat ve/veya depolama-dağıtım ile ilgili faaliyet yapan kuruluşların, Doku ve hücre ürünlerinin piyasaya sürülmesi ile ilgili olarak yaptıkları ruhsat başvurularında ibraz edilen veriler, Doku ve hücre ürününün başvuru çerçevesinde yeterli şekilde değerlendirilmesine izin vermelidir.

Modül 3 içerisinde bulunan, ilgili Doku ve hücre ürününe ait kalite verileri, 27.10.2010 tarih ve 27742 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren “İnsan Doku ve Hücreleri ve Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik” uyarınca ve ilgili diğer mevzuat metinleri kapsamında yürütülen üretim, ithalat-ihracat ve/veya depolama-dağıtım ile ilgili faaliyetleri gereğince gösterilerek daha önceden verilen sıralamaya uygun şekilde ibraz edilir. Bu sıralamada yalnızca, ilgili bilgilerin nereye ekleneceği gösterilir (metin, tablo, akış şeması vs.). Ancak bu kısımda ne ticari şekil ne de özel destekleyici verilerin kapsamı ele alınır.

Başvuru modüllerinde söz konusu ürüne ilişkin olmayan bölümlerin bulunması durumunda bu durum gerekçelendirilir ve “uygulanmaz” olarak not düşülür. Başvuru modüllerinde söz konusu ürüne ilişkin bölümlerin bulunamaması durumunda bu bilgiler ayrı bir Bölümde “Ek Bilgiler” altında gösterilerek açıklanır. Varsa etkin maddenin jenerik (cins) adı, jenerik olmayan adı, Avrupa kodeksine göre adı ve yaygın kullanılan adı ifade edilmelidir.

Başvuru sahibi, ruhsat başvurusunu önemli ilgili mevzuatı dikkate alarak hazırlar ve referansları belirtir. Referansların özeti, 3.2 S ve 3.2 P bölümlerinde ek olarak gösterilir.

**3.1** İçindekiler tablosu

Modül 3 için içindekiler bölümü düzenlenir.

**3.2** Hazırlanan doku kalitesi ile ilgili veriler ve tanımı

**Doku ve hücrenin kalite özelliklerine ilişkin veriler:**

**3.2.S** Etkin madde (ad, üretici[ler])

**3.2.S.1** Genel bilgiler

**3.2.S.1.1** Adlandırma

Etkin maddenin adlandırılmasına dair bilgiler verilir (örneğin, önerilen INN [uluslararası patentsiz ad]), tanımı, kodeks/kimyasal tanımı, firma/laboratuvar kodu veya diğer adlandırmalar).

**3.2.S.1.2** Yapısı

İlgili bitmiş ürün geliştirme sürecine ait mevcut veriler sunulur. Doku ve hücre için, özellikle dokunun yapısı, şekli, ağırlığı ve genel fiziksel durum ibraz edilir.

**3.2.S.1.3** Genel özellikler

Doku ve hücre ürününün kalitesi veya işlevselliği ile ilgili gelişmelerin görülmesi durumunda, özellikle yapısı, bileşenler, partikül (tanecik) boyut dağılım özellikleri, ayrıca biyolojik aktivitesi ve fonksiyonu anlatılır.

Bilinen fizikokimyasal ve diğer önemli özellikler liste halinde gösterilir.

**3.2.S.2** Üretim

**3.2.S.2.1** Üretici

Üreticinin adı ve adresinin birden fazla olması durumunda, tüm üretim yerlerinin ad ve adresleri ve ayrıca üretimin kamuya açılması ile ilgili yükümlülük belirtilir. Gerekli durumlarda, ithalatçı/ithalatçıların ad ve adresi ibraz edilir.

**3.2.S.2.2** Üretim prosesi ve proses kontrolünün tanımı- Sağlık Hizmetlerinde kayıtlı olduğuna dair belge.

Özet proses tanımı ve sırasıyla tüm proses basamaklarına (*up-stream/down-stream*) ait akış şeması gösterilir. Burada, proses kontrolü ayrıntılı şekilde belirtilir. Proses kontrolü, başlangıç materyallerinden başlanarak açıklanır. Miktar tanımı yapılır.

|  |  |
| --- | --- |
| ***Örnek:*** | |
| ***3.2.S.2.2 Üretim prosesi ve proses kontrolünün tanımı*** | |
| ***Üretim akış şeması ve başlangıç materyalinin kontrolü*** | |
| ***Süreç*** | ***Doküman/Proses-Kontrol*** |
| **Temel esaslar** | * *Örn. Dışarıdan bir hastane ile yapılan anlaşma/sözleşme* * *Doku merkezinin idaresi ile ilgili mevzuat* * *SUY* * *Kontrol Listesi* |
| *Bağış Yeterliği* | * *Denetleme Yönergesi* * *Soru anketi “Doku bağışçılarına ait anamnez”* |
| ***Hekim tarafından alınan kan*** | * *SUY* * *Kontrole ilişkin mevzuat* * *Depolama kutusu içerisinde ısı kontrolü* |
| *Hekim tarafından alınan doku* | * *SUY* * *Malzeme protokolü* |
| *Saklama koşulları* | * *SUY* * *Belgeler* * *Isı ölçüm kaydı; gözetim tesisi* |
| *Sevkiyat, Depolama* | * *SUY* * *Belgeler (Sevkiyat belgesi)* * *Isı ölçüm kaydı; gözetim tesisi* |
| ***Enfeksiyon parametresi için kan testi*** | * *Kontrole ilişkin mevzuat* * *SUY* |
| ***Enfeksiyon parametresi için dokunun test edilmesi*** | * *Kontrole ilişkin mevzuat* * *SUY* |
| ***Ruhsat*** | * *Kontrole ilişkin mevzuat* * *Kontrol protokolü* * *Isı ölçüm kaydı; gözetim tesisi* |
| Cihaz özellikleri: | |
| *• Örn. Kan alma gereçleri (dışarıdaki hastanenin verdiği ön bilgilere göre)* | |
| *• Örn. Kıkırdak frezi v.s.* | |
| *• Sevkiyat ve depolama kutusu* | |
| *• Derin dondurucu ( -18 °C altında), ısı kontrollü* | |
| *• Derin dondurucu (-70 ± 5°C), ısı kontrollü* | |
| *• Ameliyat (aseptik çalışma alanı), güvenlik çalışması merkezi (Steril oda sınıfı A) vs.* | |

**3.2.S.2.3** Materyallerin kontrolü

Doku ve hücre ürünü ile ilgili özet menşe, üretim tarihi ve tesis bilgileri ibraz edilir. Doku ve hücre kaynağına ait hammadde ve başlangıç maddeleri belirtilir, yabancı temsilciler açısından gümrükleme değerlendirmesine ait evrak (bakteri kontrolü, mikoplazma, mantar ve virüs güvenliği) ek olarak verilir.

Örnek*:*

*3.2.S.2.3 Materyallerin kontrolü*

## 

## 3.2.S.2.3.1 Bağışta bulunan insanlar

*Başlangıç materyalinin incelenmesinde temel ilke, klinik muayene ve ayrıca bağışçının kanının enfeksiyon parametreleri üzerine yapılan testler haricinde, bağış yapan kişinin anamnezinin araştırılmasıdır (anket). Burada, Türk Tabipleri Birliği’ne ait ilgili mevzuat esas alınır.*

### *3.2.S.2.3.1.1 Doku bağışında bulunanlar hakkında, anamnezi araştırması ile ilgili anket*

*“Tarafınızca bağışlanmak istenen doku, hastalık yapıcı virüsler içermediği takdirde, başka bir insana nakil edilebilir. Bunu sağlayabilmek için bir kaç soruyu cevaplamanızı ve kanınızla ilgili bir kaç muayenenin yapılması amacıyla, rızanızı rica ediyoruz. Yanıtlarınıza ek olarak laboratuvar sonuçları, dokunun nakledilmek için uygun olup olmadığına karar verilmesi amaçlıdır. İlgili veriler, bağışlanan dokudan üretilen doku kalite belgesinin bir parçasıdır. Verdiğiniz bilgiler gizli tutulmakla beraber, veri korumasına tabii olacaktır. Laboratuvar testleri özellikle, cinsel veya kan teması (örn. intravenöz uyuşturucu madde alımı) yoluyla ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar ile ilgilidir (sifiliz, hepatit B ve C, HIV). Ayrıca belirli ülkelerde (özellikle Asya, Afrika, Güney Amerika) Hepatit B ve C ve HIV enfeksiyonu (AIDS) geniş ölçüde yayılmış olup burada bulaştırılmaktadır. Laboratuvar testlerinde, bu tür bölgesel özellikler dikkate alınarak bağışçının geldiği kültüre göre çeşitli özel testler uygulanabilmektedir. Doku bağışında bulunarak hasta ve yardıma muhtaç insanlara yardım etmekle kalmıyor, ayrıca kendiniz için de bir şey yapmış oluyorsunuz. Bağış sırasında, tedavi edilmesi gereken veya planlanan ameliyatlarda dikkate alınması gereken bedensel bozukluklar ortaya çıkarılmaktadır.”*

*İlgili yerleri lütfen işaretleyiniz.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Genel topluma karşı, Hepatit B veya C ya da HIV (AIDS)ile ilgili yüksek enfeksiyon riski ile kendini gösteren belirli davranış şekilleri ortaya çıkmış mı?*  *Son altı ay içerisinde, bu gibi risk davranışları gösteren kişilerle veya özel coğrafyalardan gelen kişilerle (özellikle Afrika Güneyinde kalan Sahra, Karibik, Güney Doğu Asya, Güney Amerika) teması olmuş mu?* | *EVET* | *HAYIR* |
| *Daha önceden HIV enfeksiyonu (AIDS) tespit edilmiş mi?* |  |  |
| *Karaciğer iltihaplanması (hepatit virüsü) rahatsızlığı var mı/geçirmiş mi ya da hepatitiz halen kronik şekli devam ediyor mu?*  *Eğer evet ise, hepatitine zamandan beri devam ediyor ve alt tipi nedir: ………………………………………* |  |  |
| *Sıtma (malarya) hastalığı geçirmiş mi veya son 12 ay içerisinde sıtma bulaşma riski taşıyan bölgelerde bulunmuş mu ya da böyle bir bölgede doğmuş ve/veya büyümüş mü?*  *Tropikal bölgede bulunduğu sürede son 12 içerisinde nedeni bilinmeyen ateşlenmeler geçirmiş mi?* |  |  |
| *Diğer ağır enfeksiyon hastalıkları (örn. frengi, , Malta humması, riketsiya, tifo, paratifo, toksoplasmoz, lepra, tularemi, nükseden ateşlenme, kemik iliği iltihabı vb.) nedeniyle tedavi görmüş mü?*  *Sürekli salmonella salgısı (ifrazat) üretiyor mu?*  *Protozon kaynaklı bir hastalık (örn. babeziyos enfeksiyonu, rodezya uyku hastalığı, çıban, sıtma) nedeniyle tedavi görmüş mü?* |  |  |
| *Tüberküloz hastalığı tedavisi görmüş mü?* |  |  |
| *Kendisinde veya ailesinde Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJD) teşhis edilmiş mi veya bununla ilgili bir şüphe ifade edildi mi?* |  |  |
| *1980 – 1996 yılları arasında 6 aydan uzun süre İngiltere veya Kuzey İrlanda da kalmış mı?* |  |  |
| *Parkinson hastalığı, multiple sklerosis (MS) veya diğer bir ağır sinir sistemi hastalığı (örn. menenjit, beyin iltihabı, Alzheimer, polinevrit) var mı?* |  |  |
| *Kanser (Kötü huylu tümör) hastalığı var mı veya kanser geçirmiş mi?* |  |  |
| *Çocukluğundan beri Diabetes Mellitus (şeker hastalığı) var mı?* |  |  |
| *Düzenli hemodiyaliz görmek zorunda mı?* |  |  |
| *Diğer bir insandan veya hayvanlardan alınan dokunun kullanıldığı bir ameliyat (örn. kornea nakli, sert kornea nakli, beyin/beyin zarı ameliyatı) geçirmiş mi?* |  |  |
| *İnsan kaynaklı hipofiz hormonları ile (örn. büyüme hormonu) tedavi edilmiş mi?* |  |  |
| *Son 6 ay içerisinde kan bileşenleri veya plazma türevleri (allojenik insan kaynaklı albümin) almış mı?* |  |  |
| *Özellikle bağışıklık sistemini etkileyen sürekli ilaç kullanımı var mı? Eğer evet ise belirtiniz:..............................................................................* |  |  |
| *Son 6 ay içerisinde döğme, akupunktur veya takı ya da diğer yabancı nesnelerin takılması amacıyla, piercing yaptırmış mı? Son 6 ay içerisinde kan ile bulaşan, iğne ile yaralanma geçirmiş mi?* |  |  |
| *Son 12 ay içerisinde kuduz aşısı olmuş mu veya hayvansal kaynaklı kan almış mı?* |  |  |
| *Son 4 hafta içerisinde ateşli hastalık veya ishal geçirmiş mi?* |  |  |
| *Son haftada küçük çaplı ameliyat geçirmiş mi?*  *Eğer evet ise belirtiniz:..............................................................................* |  |  |
| *Son 4 haftada canlı aşı maddeleri (kızamık, kabakulak, çiçek, çocuk felci, tifo, kolera, tüberküloz) ile aşı olmuş mu? Burada, difteri, tetanos, grip, hepatite karşı cansız aşı maddeleri kastedilmemektedir. Son 3 hafta içerisinde hepatit B’ye karşı aşı olmuş mu?* |  |  |

### *3.2.S.2.3.1.2 Enfeksiyon belirtileri üzerine yapılan incelemeler*

***Enfeksiyon belirtilerinin incelenmesi*** *kapsamında, aşağıdaki parametreler test edilmektedir (İnceleme talimatı-çıkış malzemesi). Bağış yapmak isteyen herkes, Doku ve hücre üretiminden önce, aşağıdaki parametreler bakımından muayene edilecektir. Kan örneği alımı, mümkün olduğu kadar, dokunun alındığı zamanla aynı olmalıdır (ancak kan alımı cerrahi müdahaleden 7 gün önce veya 24 saat sonra da mümkündür).*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Enfeksiyon işareti* | *Kontrol yöntemi* | *Beklenen sonuç* |
| *HBsAg* | *SUY-xy gereğince* | *negatif* |
| *Anti-HBc\** | *SUY-xy gereğince* | *negatif* |
| *Anti-HCV* | *SUY-xy gereğince* | *negatif* |
| *Anti-HIV-1/2* | *SUY-xy gereğince* | *negatif* |
| *Anti-CMV (opsiyonel)* | *SUY-xy gereğince* | *Bağış için önem teşkil etmemekte ancak bağışıklığa bağlı kullanım için önem taşımaktadır.* |
| *HIV-RNA-NAT* | *SUY-xy gereğince* | *negatif* |
| *HBV-DNA-NAT* | *SUY-xy gereğince* | *negatif* |
| *HCV-RNA-NAT* | *SUY-xy gereğince* | *negatif* |
| *TPHA* | *SUY-xy gereğince* | *negatif* |

*\* Anti-HBc reaktif ancak HBV-genom negatif, anti-HBc-IgM negatif ve*

*anti-HBs >100 IE/l ise doku kullanılabilir.*

## 

## 3.2.S.2.3.1.3 Ret Kriterleri

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *EVET* | *HAYIR* |
| * *Bağış için 75 üstü yaş* |  |  |
| * *Septik-piyemik durumlar* |  |  |
| * *Bilinmeyen nedenden kaynaklı ishal* |  |  |
| * *Florid veya geçirilen protozonoz (babeziyoz, rodezya uyku hastalığı , çıban, sıtma)* |  |  |
| * *Sıtma belirtileri* |  |  |
| * *Florid veya geçirilen frengi* |  |  |
| * *Florid veya geçirilen Malta humması, riketsiyoz, cüzzam nüks eden ateşlenme, tularemi* |  |  |
| * *Anamnezde kesinleşen tüberküloz* |  |  |
| * *Salmonella varlığı* |  |  |
| * *Kemik dokusu: eksplant dokuda kemik iliği iltihabı* |  |  |
| * *Amnion: peripartal enfeksiyonlar, doğumda bebeğin ölmesi* |  |  |
| * *Florid mantar enfeksiyonları (sistemik miyokozlar)* |  |  |
| * *Virüs kaynaklı enfeksiyonlar (Pandemik)* |  |  |
| * *Hepatit A şüphesi veya teşhisi* |  |  |
| * *Geçirilen hepatit B, C, A-dışı, B-dışı, florid veya kronik hepatit, bilinmeyen etiyolojide karaciğer sirozu* |  |  |
| * *Son 6 içerisinde enfeksiyon hastaları (örn. kızamık, kabakulak) ile temasta bulunma* |  |  |
| * *Son 4 hafta içerisinde canlı aşı ile bağışıklık kazanma (örn. difteri, tetanos, grip gibi ölü aşı maddeleri dışında, çocuk felci, kabakulak, kızamık), son 3 hafta içerisinde yapılan hepatit-B aşısı* |  |  |
| * *Son hafta içerisinde komplike olmayan enfeksiyonlar ve küçük çaplı ameliyatlar* |  |  |
| * *Doku alımından önceki 12 ayda, ekspozisyonel sonrası kuduz aşısı veya hayvan kaynaklı serum alınması* |  |  |
| * *HIV ve/veya HCV enfeksiyonu ile ilgili klinik veya serolojik belirti* |  |  |
| * *Risk gruplarına üye aile bireyleri (cinsel temaslar, uyuşturucu madde kullanımı/suistimal, HIV, HBV, HCV ve diğer benzer hastalıkların bulunduğu bölgelerden göç etme, hemofil, politransfüzyon, prostitüsyon, kan hastaları) veya bu kişilerin cinsel temasta bulundukları eşleri ve diğer kişiler* |  |  |
| * *\*Son altı 6 içerisinde akupunktur (aseptik şartların tespit edildiği durumlar hariç), döğme, kulak ve buruna piercing, kan bulaşan, iğne veya aletler ile yaralanma ve ayrıca kan bileşeni ve/veya plazma türevi kullanımı* |  |  |
| * *Creutzfeldt-Jakob Hastalığına (CJD) yakalanma ve şüphesi ya da yeni CJD türleri (Bağış yapan kişi ve ailesinde)* |  |  |
| * *1980 – 1996 yılları arasında 5 aydan uzun süreyle İngiltere veya Kuzey İrlanda da bulunmuş olma* |  |  |
| * *Progresif merkezi sinir sistemi hastalıkları (örn. Alzheimer hastalığı, Gerstmann-Sträußler-Scheinker-Sendromu, ciddi ailesel uykusuzluk, MS, Polinevrit, gelişimde kaynağı bilinmeyen bunaklık) veya beyin iltihabı, menenjit* |  |  |
| * *Göze çarpan psikiyatrik durumlar* |  |  |
| * *Ekzisyon (yerinden çıkararak tedavi) ile başarılı şekilde tedavi edilen, primer bazal cilt hücre tümörleri ve ayrıca merkezi sinir sisteminde primer neoplazmalar hariç, habis hastalıklar ve sistem hastalıkları (karsinom, sarkom, miyejelozlarlenfajiyo, M. Hodgkin vs.* |  |  |
| * *Oto-bağışıklık hastalıkları, kesinleşen kollajen ve kompleks bağışıklık hastalıkları (örn. pcP, sLE, poliarteritis nodoza, sarcoidose, çizgili kas hastalığı, Mb. Basedow, [akut romatizmalı ateşlenme])* |  |  |
| * *Alınacak dokuyu etkilemiş olabilen toksik maddelere karşı maruz kalma* |  |  |
| * *Öngörülen alma bölgesinde spesifik doku hastalıkları veya alıcıda riske neden olabilecek farklı kronik hastalıklar* |  |  |
| * *Sürekli tedaviden sonra, klinik olarak görülebilen steroidal yan etkiler (örn. Cushing, osteoporoz vb.)* |  |  |
| * *Düzenli hemodiyaliz* |  |  |
| * *İmmunosüpresif veya teratojen ilaçları verilmesi sonucu gelişen durumlar (örn. retinoid)* |  |  |
| * *Bilinmeyen etiyolojideki hastalıklar* |  |  |
| * *Jüvenil Diabetes Mellitus (şeker hastalığı)* |  |  |
| * *Metabolik kemik hastalıkları* |  |  |
| * *İnsan ve/veya hayvan organ ya da doku nakli alıcıları (kornea, dura mater) veya konsantreler (örn. insan hipofizlerinden elde edilen büyüme hormonları)* |  |  |

*\*Doktorun/ Kontrol edenin kişisel kararına göre, kan bileşenleri/plazma türevi türüne göre*

**3.2.S.2.4** Kritik basamakların ve geçiş ürünlerinin kontrolleri

Kritik üretim basamakları için uygulanan proses kontrolleri belgelenir. Uygulanan kalite kontrolleri dahil olmak üzere geçiş ürünleri de belirtilmelidir.

Geçiş ürünleri için saklama koşulları ve son kullanma tarihinin öngörülmesi durumunda, saklama süresi ve saklama koşulları belirtilmeli ve uygun şekilde onaylanmalıdır.

***Örnek:***

***3.2.S.2.4 Kritik basamakların ve geçiş ürünlerinin kontrolleri***

# *3.2.S.2.4.1 Kan alma*

***Tanımı:***

***Kontrol mekanizmaları / Kalite güvencesi, örn.***

* *Dokuyu toplamadan önceki sevkiyat/eğitim.*
* *Proses yerinde yapılan kontroller ile hastanenin yılda 1 kere denetlenmesi.*
* *Kontrol laboratuvarına teslim edilmeden önce, düzene uygun beyanat ve çubukların sağlamlığının incelenmesi.*

# *3.2.S.2.4.2 Spesifik doku ön hazırlığı*

***Tanımı:***

***Kontrol mekanizmaları / Kalite güvencesi, örn.***

* *Dokuyu toplamadan önceki sevkiyat/eğitim.*
* *Proses yerinde yapılan kontroller ile hastanenin yılda 1 kere denetlenmesi.*
* *Üretimde proses kontrolü (SUY-XYZ).*

# *3.2.S.2.4.3 Sevkiyat ve ara depolama*

***Tanımı:***

***Kontrol mekanizmaları/ Kalite güvencesi, örn.***

* *Dokuyu karantinaya sevkiyatı/eğitim.*
* *Derin dondurucu dolapların yerinde yapılan kontroller ile merkezin yılda 1 kere denetlenmesi.*
* *Sevkiyat ısısının (örn. logger) gözlemlenmesi, bkz. ayrıca SUY-XY.*
* *Karantina depolama dolabı ısısının gözlemlenmesi (Doku merkezinin ilgili biriminin yardımı ile düzenli olarak).*

**3.2.S.2.5** Proses validasyonu ve/veya değerlendirme

Proses validasyonu ile ilgili bilgiler ibraz edilir.

**3.2.S.2.6** Üretim süreci gelişimi

Üretim süreci gelişimi ile ilgili bilgiler ibraz edilir.

**3.2.S.3** Özellikler

**3.2.S.3.1** Yapısı ve diğer özellikleri

Yapı ve biyolojik aktivitenin tespiti ile ilgili mevcut olan tüm bilgiler özetlenir. Özelliklerin belirlenmesi için kullanılan yöntemler açıklanır.

**3.2.S.3.2** Yabancı maddeler

Yabancı maddelerle ilgili durum kantitatif olarak tespit edilir. Bu durumda, prosesten kaynaklanan safsızlık durumları, örneğin hücre kültüründen (malzeme unsurları, antibiyotik gibi), temizleme prosesinden (virüslerin inaktif hale getirilmesinden geriye kalan unsurlar gibi) ve bu gibi etkin madde kaynaklı bozunma ürünleri, fragmanlar veya agregat oluşumu gibi durumlar dikkate alınmalıdır. Benzer safsızlık durumları için, yalnızca kalitatif verilerin bulunması durumunda, bu durum gerekçeleri ile açıklanır. İlgili safsızlık durumları için, temizleme prosesine ait tükenme potansiyel değerlendirilmesi uygulanır.

Doku ve hücre ürününün üretiminde kirliliğe yol açan hücre veya doku kalıntıları karakterize edilerek, şematik olarak açıklanabilir duruma getirilir.

**3.2.S.4** Etkin madde kontrolleri (ad, üretici[ler])

**3.2.S.4.1** Spesifikasyonlar

İlgili doku ve hücre ürününe ait spesifikasyonlar, kontrol yöntemleri ve uygun kabul kriterlerin belirtilmesi kapsamında açıklanır. Safsızlık durumu için üst sınır değerler belirtilir. Bu sınır değerlerin sıralanmasında, kullanım güvenilirliği dikkate alınır.

Aseptik koşullarda üretilen ürünlerin üretimi amacıyla işlenmeye devam eden etkin maddelerde, mikrobiyolojik kalite için kabul kriteri tayin edilir.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Örnek:*** | | |
| ***3.2.S.4 Etkin madde kontrolü*** | | |
| ***3.2.S.4.1 Spesifikasyonlar (niteliklerin belirtilmesi)*** | | |
| ***Kontrol Protokolü (Başlangıç malzemesi)*** | | |
| *Kontrol parametresi* | *Kontrol talimatı* | *Sonuç* |
| *Anamnezi* | *Kontrol talimatı*  *Başlangıç malzemesi* | *Kontrendikasyon yok* |
| *Yaş* | *Kontrol talimatı*  *Başlangıç malzemesi* | *<76 yaş* |
| *Anti-HIV* | *Kontrol talimatı*  *Başlangıç malzemesi* | *Negatif* |
| *Anti-HCV* | *Kontrol talimatı*  *Başlangıç malzemesi* | *Negatif* |
| *Anti-HBcore* | *Kontrol talimatı*  *Başlangıç malzemesi* | *Negatif\** |
| *HBsAg* | *Kontrol talimatı*  *Başlangıç malzemesi* | *Negatif* |
| *TPHA* | *Kontrol talimatı*  *Başlangıç malzemesi* | *Negatif* |
| *HIV-, HBV-, HCV-Genom\*\** | *Kontrol talimatı*  *Başlangıç malzemesi* | *Negatif* |
| *\*\* anti-HBc reaktif ancak HBV-Genom negatif, anti-HBc-IgM negatif ve anti-HBs >100 IE/l ise bu doku kullanılabilir* | | |

**3.2.S.4.2** Analitik yöntemler

Etkin madde veya doku ve hücre ürünü üzerinde kullanılan yöntemler belirtilir ve özet şeklinde tanımlanır.

**3.2.S.4.3** Analitik prosedürlerin onaylanması

Analitik prosedürün uygunluğu kısa özetle açıklanır. İlgili kontrol yöntemi için öngörülen kabul sınırları (örn. parametrenin onaylanması, safsızlık durumların tayin sınırı) uygunluk belgesi ve onaylama parametreleri (örn. özellik, doğrusallık, çalışma alanı, kesinlik, hassasiyet, tespit ve tayin sınırları) tablo şeklinde gösterilir. ICH kılavuzlarında tanımlanan yöntemler dikkate alınır.

**3.2.S.4.4** Seri analizleri (miktar tayini)

Madde miktarı, kullanımı, spesifikasyonları ile ilgili bilgiler, son iki yıla ait üretim prosesi, miktar tanımı ve boyutu, kontrol yöntemleri, kabul kriterleri ibraz edilir.

**3.2.S.4.5** Spesifikasyonun doğrulanması

Spesifikasyonlar gerekçeleri ile birlikte kısaca anlatılır.

**3.2.S.5** Referans standartlar veya malzemeler (ad, üretici[ler])

Etkin madde miktarının primer referans standardı olarak belirlenmesi durumunda, bu etkin madde miktarı ile ilgili karakteristik özellikler belirtilir. İlgili durumlarda, içerik tayini ve saflık incelemesi çalışma standartlarının yerleştirilmesi için bilgiler verilir.

**3.2.S.6** Kap kapak sistemi (ad, üretici[ler])

Etkin madde veya doku ve hücre ürününde kullanılan primer ambalaj malzemesi gösterilir.

***Örnek:***

***3.2.S.6 Kap kapak sistemi***

*İçindekiler*

# 

# *3.2.S.6.1 Tanımı*

*Esas ambalaj*

*Sevkiyat kutusu*

# *3.2.S.6.2 Ambalajın şekli (grafik)*

# 

# *3.2.S.6.3 Spesifikasyonlar*

## 

## 3.2.S.6.3.1 Kontaminasyon

### *3.2.S.6.3.1.1 Toplam hücre sayısı*

### *3.2.S.6.3.1.2 Sevkiyat kutusunun sterilizasyonu*

## 

## 3.2.S.6.3.2 Malzemeler

# 

# *3.2.S.6.4 Analiz sertifikaları*

## 

## 3.2.S.6.4.1 Kontaminasyon

### *3.2.S.6.4.1.1 Toplam hücre sayısı*

### *3.2.S.6.4.1.2 Sevkiyat kutusunun sterilizasyonu*

## 3.2.S.6.4.2 Malzemeler

## 

## 3.2.S.6.5 Uygunluk Taahhütnamesi

**3.2.S.7** Stabilite (ad, üretici[ler])

Doku ve hücre ürününe ait stabilite için gerekli olan parametreler tespit edilerek ifade edilir. Mevcut stabilite verileri tablo şeklinde özetlenir. İşleme devam edilmesine kadar geçen depolama süresi, seçilen depolama koşullarını karşılamalıdır.

**3.2.S.8** Ek bilgiler

**3.2.S** Ek

**3.2.P** Bitmiş ürün (ad, anatomik sınıf, dozaj formu)

**3.2.P.1** Bitmiş ürünün tanımı ve bileşenleri(ad, anatomik sınıf, dozaj formu)

Bitmiş ürünün eksiksiz kalitatif ve kantitatif bileşenleri belirtilir. Benzer yardımcı maddelerin işlevsellik bilgisi dahil, ürünün ticari adı özet şeklinde tanımlanır.

# *Örnek:*

***3.2.P.1 Bitmiş ürünün tanımı ve bileşenleri***

# *3.2.P.1.1 Ticari şeklinin adı*

*“İnsan femur başı”*

# *3.2.P.1.2 Bileşenler*

*Ürün, örn. femur başı, “insan spongiosa kemiği” etkin maddesinin aktif olmayan virüs biçimidir.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Bileşenler* | *Çap* | *İşlevsellik* | *Kalite standardı* |
| *İnsan spongiosa kemiği* | *≤ 56 mm* | *Etkin madde* | *Kemik merkezinin idaresi ile ilgili mevzuat* |

# *3.2.P.1.3 Kap kapak sistemin tanımı*

*Primer ambalaj içerisinde mevcut olan:*

*Dış ambalaj içerisinde mevcut olan: :*

**3.2.P.2** Farmasötik gelişim (ad, anatomik sınıf, dozaj formu)

Formülasyon ile ilgili ürün ve ayrıca üretim prosedürünün gelişimi, daha önceden belirtilen başlıklar yardımı ile bu bölümde, kısaca gösterilir. Bu durumda yeni ticari sunum şeklinin adı veya yeni yardımcı maddeler gerekçelendirilir. İlgili durumlarda, olası rekonstrüksiyon veya çözücü maddeler ya da ek karışımlar ile uyumluluk belgelendirilir.

|  |  |
| --- | --- |
| ***Örnek:*** | |
| ***3.2.P.2 Farmasötik gelişim*** | |
| ***İçindekiler:*** |  |
| *3.2.P.2.1* | *Farmasötik bileşenler* |
| *3.2.P.2.1.1* | *Etkin madde* |
| *3.2.P.2.1.2* | *Yardımcı maddeler* |
| *3.2.P.2.2* | *Bitmiş ürün* |
| *3.2.P.2.2.1* | *Formülasyon* |
| *3.2.P.2.2.2* | *Fazlalıklar* |
| *3.2.P.2.2.3* | *Fizikokimyasal ve biyolojik özellikler* |
| *3.2.P.2.3* | *Üretim prosesi ve gelişimi* |
| *3.2.P.2.4* | *Kap kapak sistemi* |
| *3.2.P.2.5* | *Mikrobiyolojik veriler* |
| *3.2.P.2.6* | *Uyumluluk* |

**3.2.P.2.1** Bitmiş ürün içeriği

**3.2.P.2.1.1** Etkin madde(ler)

Etkin madde bileşenleri, daha önceden 3.2.P.1 altında belirtildiği gibi, kısaca özetlenir. Su içeriği, çözünürlük, parçacık büyüklüğü vs. şeklindeki fizikokimyasal etkiler burada açıklanarak gerekli durumlarda tartışılır.

**3.2.P.2.1.2** Yardımcı maddeler(ler)

Tercih edilen yardımcı maddelerin adı, konsantrasyonu ve özellikleri burada gösterilerek gerekli durumlarda işlevsellik ve etkinlik bakımından doku ve hücre ürünü üzerine olan etkileri tartışılır.

**3.2.P.2.2** Bitmiş ürün

***Örnek:***

***3.2.P.2.2 Bitmiş ürün***

*Ürüne ait olası parametreler eklenir. Örneğin, aşağıdaki hususlarda bilgi verilir:*

*- Immünojenisite .*

*- İşlem sonrasında fizikokimyasal ve biyomekanik stabilitenin sağlanması (ürün sağlamlığı).*

*- “Biyolojik değeri.”*

**3.2.P.2.2.1** Farmasötik geliştirme

Farmasötik geliştirme, planlanan kullanım ve ayrıca verilme şekli bakımından kısaca belirtilerek açıklanır.

**3.2.P.2.2.2** Eksez doz (üretimde katkı maddesi**)**

Bitmiş ürünün üretiminde kullanılan üretim ek maddeleri kısaca belirtilerek açıklanır.

**3.2.P.2.2.3** Fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri

Bitmiş ürün ile ilgili fizikokimyasal ve biyolojik özellikler kısaca belirtilerek açıklanır.

**3.2.P.2.3** Üretim yönteminin geliştirilmesi

Üretim yönteminin geliştirilmesi burada kısaca özetlenir. Özellikle alıcının sağlığının korunmasına yönelik mikrobiyal güvenliğin sağlanabilmesi amacıyla yürütülen prosesler ortaya konur.

***Örnek:***

***3.2.P.2.3 Üretim yönteminin geliştirilmesi***

*- Doku alıcısı için enfeksiyon riskleri?*

*- Kemik dokusuna ait enfeksiyon güvenliği?*

*- Validasyon (Fiziksel veya kimyasal prosedür).*

**3.2.P.2.4** Kap kapak sistemi

***Örnek:***

***3.2.P.2.4 Kap kapak sistemi***

*- Örnekleme şartları.*

*- Oda koşulları.*

*- Ambalaj (sitotoksitite testleri vs.).*

*- Depolama.*

**3.2.P.2.5** Mikrobiyolojik özellikler

***Örnek:***

***3.2.P.2.5 Mikrobiyolojik özellikler***

*Örn. Kemik dokusu: Sterilite kontrolü; örneğin yıkama çözeltileri, birincil ambalaj ile ilgili mikrobiyolojik testler.*

*Örn. İnsan femur başı: Avrupa Farmakopesi gereğince, ürünün sterilite, mikrobiyolojik testlerle denetlenir. Prosese ait net süreç 3.2.P.3.3 içerisinde tanımlanmıştır.*

*Örn. Birincil ambalaj: Mikrop bulaşması ile ilgili incelemeler (bakteri sayısı tayini – environmental monitoring).*

**3.2.P.2.6** Geçimlilik

***Örnek:***

***3.2.P.2.6 Geçimlilik***

*Uyumluluk; örneğin temizleme çözeltileri, tampon vs.*

**3.2.P.3** Üretim (ad, anatomik sınıf, dozaj formu)

**3.2.P.3.1** Üretim yer(ler)i

Üretim ve kontrol aşamalarına katılan işletme yerlerinin ad ve adresleri belirtilir. Bitmiş ürünün üretiminde birden fazla katılımcı üreticinin söz konusu olduğu durumda, ilgili yükümlülükler net şekilde ifade edilir.

***Örnek:***

***3.2.P.3.1 Üretim***

*Adres*

# *3.2.P.3.1.1 Üretim yer(ler)i*

*Adres*

# *3.2.P.3.1.2 Denetim laboratuvarları*

*Katılımcı laboratuvarın ad ve adresleri*

**3.2.P.3.2** Seri formülü

Üretime ait seri formülü ibraz edilir. Üretim boyutu değişiklikleri süreleri ile birlikte belirtilir.

**3.2.P.3.3** Üretim prosesinin ve proses kontrollerinin tanımlanması

# Sınır değerler ve ilgili faktörlerin kullanımı dahil olmak üzere, benzer üretim adımları ve proses kontrollerin görülebileceği akış şeması ibraz edilir. Ayrıca üretim prosesine ait kısa tanım eklenir.

***Örnek:***

*3.2.P.3.3 Üretim prosesinin ve proses kontrollerinin tanımlanması*

# *3.2.P.3.3.1 Üretim prosesine ait akış şeması*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Üretim ve Kontrol Akış Şeması*** | | |
| ***Süreç*** | ***Doküman/Proses Kontrolü*** | |
|  | | |
| ***Üretim*** | | |
|  | |  |
| ***Hazır ürün kontrolleri*** | | |
|  | |  |
| ***İzin/ruhsat*** | | |
| ***Basım/ Sürüm*** | | |
|  | |  |

# *3.2.P.3.3.2 Üretim prosesinin metin şeklinde tanımı*

## 3.2.P.3.3.2.1 Cihazların tanımı

*Temiz oda gereksinimi.*

*Reaktifler.*

*Cihazlar.*

## 3.2.P.3.3.2.2 Üretim prosesin tanımı

*Aşağıda, üretim talimatlarına ait önemli açıklamalar gösterilmektedir (SUY). Bu SUY, …………..üretim talimatı olarak geçerlidir.*

### *3.2.P.3.3.2.2.1 Prosedür esasları*

*Malzeme.*

### *3.2.P.3.3.2.2.2 Reaktifler ve Cihazlar.*

***3.2.P.3.3.2.2.2.1 Reaktifler***

***3.2.P.3.3.2.2.2.2 Cihazlar***

***3.2.P.3.3.2.2.2.3 Kalite Kontrol***

***3.2.P.3.3.2.2.2.4 Yaklaşım şekli • Örnekleme, Sevkiyat, ara depolamalar***

*• Üretime hazırlık*

*• Hazırlama*

*• Dezenfeksiyon*

### *3.2.P.3.3.2.2.3 Ürünün depolanması ve sevkiyatı*

**3.2.P.3.4** Kritik aşamaların ve geçiş ürünlerinin kontrolleri

Kritik üretim safhaları için uygulanan proses kontrolleri belgelenir. Uygulanan kalite denetimleri dahil, ara ürünler de belirtilir. Ara ürünler için saklama koşulları ve son kullanma tarihinin öngörülmesi durumunda, saklama süresi ve saklama koşulları belirtilerek uygun şekilde gerekçelendirilir.

**3.2.P.3.5** Proses validasyonu ve/veya değerlendirmesi

Proses validasyonu ile ilgili veriler belirtilir.

**3.2.P.4** Yardımcı maddelerin kontrolü (ad, anatomik sınıf, dozaj formu)

**3.2.P.4.1** Spesifikasyonlar

Yalnızca yardımcı maddelerin kullanıldığı durumlarda tamamlanır.

**3.2.P.4.2** Analitik prosedürler

Yalnızca yardımcı maddelerin kullanıldığı durumlarda tamamlanır.

**3.2.P.4.3** Analitik prosedürlerin validasyonu

Yalnızca yardımcı maddelerin kullanıldığı durumlarda tamamlanır.

**3.2.P.4.4** Spesifikasyonların doğrulanması

Yalnızca yardımcı maddelerin kullanıldığı durumlarda tamamlanır.

**3.2.P.4.5** İnsan veya hayvan orijinli yardımcı maddeler

Yalnızca yardımcı maddelerin kullanıldığı durumlarda tamamlanır.

**3.2.P.4.6** Yeni yardımcı maddeler

Yalnızca yardımcı maddelerin kullanıldığı durumlarda tamamlanır.

**3.2.P.5** Bitmiş ürünün kontrolü

**3.2.P.5.1** Spesifikasyonlar

Tercih edilen spesifikasyonlar, denetleme metotlarının ve uygun kabul kriterlerin belirtilmesi kapsamında ifade edilir. Safsızlık durumu için üst sınır değerler belirtilir. Bu sınır değerlerin sıralanmasında kullanım güvenilirliği dikkate alınır.

**3.2.P.5.2** Analitik prosedürler

Analitik prosedürler belirtilir (örn. laboratuvar ortamında etkin maddenin serbest bırakılmasının tayin edilmesindeki yöntem). Kompleks, yeni ticari sunum şekilleri için, daha ayrıntılı açıklamalara gerek olabilir.

**3.2.P.5.3** Analitik prosedürlerin validasyonu

Analitik prosedürlerin validasyonu belgelenir. Validasyon raporlarına ait özetler ibraz edilir.

**3.2.P.5.4** Seri analizleri

Madde miktarı, kullanımı, spesifikasyonları ile ilgili bilgiler, son iki yıla ait üretim prosesi, miktar tanımı ve boyutu, kontrol yöntemleri, kabul kriterleri ibraz edilir.

**3.2.P.5.5** Safsızlıkların özellikleri

Bu bölümün 3.2.S.3.2 altındaki bilgilerden farklı olması durumunda, safsızlık durumları belgelenir.

**3.2.P.5.6** Spesifikasyonların doğrulanması

Tercih edilen spesifikasyonlar gerekçeleri ile birlikte kısaca açıklanır. Daha önceden verilenlere karşı spesifikasyonlarda meydana gelen değişiklikler açıklanır.

**3.2.P.6** Referans standartlar veya materyaller (ad, anatomik sınıf, dozaj formu)

Etkin madde miktarının primer referans standardı olarak belirlendiği durumlarda, bu etkin madde miktarı ile ilgili karakteristik özellikler belirtilecektir. İlgili durumlarda ise, 2.1.P.5.4 altında belirtilen, içerik tayini ve saflık incelemeleri çalışma standartlarının yerleştirilmesi için bilgiler verilecektir.

İlgili durumlarda, bu bölümün 2.1.S.5 maddesine işaret edilebilir.

**3.2.P.7** Kap kapak sistemi

Bitmiş ürün ve gerekirse rekonstrüksiyon sıvıları için gerekli olan kap kapak sistemi belirtilir. Avrupa Farmakopesi, Avrupa Farmakopesine kayıtlı olmaması halinde herhangi bir ulusal otoriteye ait Farmakope içerisinde tanımlanan malzemelerin kullanıldığı durumlarda, ilgili tanımlamalar ve spesifikasyonlar eklenir.

**3.2.P.8** Dayanıklılık

Doku ve hücre ürününe ait kritik parametrelerin dayanıklılığı tespit edilerek gösterilir. Mevcut stabilite parametreleri tablo şeklinde özetlenir. Depolama süresi, işlemin devam etmesine kadar geçen sürede, seçilen depolama koşullarına ait verilerle karşılanır.

***Örnek:***

***3.2.P.8 Dayanıklılık***

***İçindekiler:***

***3.2.P.8.1*** *Uzun süreli stabilite çalışmaları.*

***3.2.P.8.1.1*** *Uzun süreli depolama ile ilişkili biyomekanik inceleme.*

***3.2.P.8.1.1.1*** *Stabilite çalışmasının tasarımı.*

***3.2.P.8.1.1.2*** *Uzun süreli depolama ve ayrıca sonuçlara ilişkin biyomekanik inceleme özeti.*

***3.2.P.8.1.1.2.1*** *Araştırma altındaki seriler.*

***3.2.P.8.1.1.2.2*** *Çalışma tasarımı.*

***3.2.P.8.1.1.2.3*** *Özet ve sonuçlar.*

***3.2.P.8.1.1.3*** *Stabilite sonuçlarının özeti ve genel sonuç.*

**3.2.P.9** Ek bilgiler.

**3.2.P** Ek

**3.2.A** Ekler

**3.2.A.1** Fiziksellik ve Donanım

**3.2.A.2** Yabancı maddelerin güvenlilik bakımından değerlendirilmesi

Bakteri, Mikoplazma ve Mantarlar Kontrolü

Bakteri, mikoplazma ve mantarlar ile olası safsızlıkların önlenmesi ve kontrolü, biyolojik maddelerin kullanımı kapsamında belgelenir. Önemli bilgiler, ana bölümde, özellikle üretim prosesi altında belirtilebilir.

Virüs Güvenliği

Nükleik asit testi (NAT) ile birlikte HIV (AIDS), HCV (Hepatit C virüs), HBV (Hepatit B virüs), CMV (sitomegalo virüs), HTLV I ve II (insan T-lenfotropik virüsü), CJD (Crutzfeld-Jacob hastalığı), HPV B19 (İnsan Parvo Virüsü), BVDV (Bovin Viral Diyare Virüsü), *Treponema pallidum* enfeksiyonu (sifiliz-frengi) ve toplumların epidemiyolojik özelliklerine göre taşıyabilecekleri hastalıklara karşı diğer nükleik asit amplifikasyon testleri gibi tüm diğer laboratuvar testlerinin uygulandığına dair bilgiler verilir.

Biyolojik kaynaklı maddeler

Üretim sürecinde bitmiş ürün ile temasa geçen tüm biyolojik hammaddeler ve başlangıç maddeleri ya da biyolojik kaynaklı maddeler (yardımcı madde ve üretimde kullanılan yardımcı maddeler dahil) tespit edilerek tanımlanır. Bu maddeler ayrıca, üretim sürecinde olası virüslerin etkisiz hale getirilmesi veya ortadan aldırılması açısından değerlendirilmeli ve bu maddelerin yardımı ile virüslere ait olası risk durumu tartışılır.

Bağışçıların ve biyolojik kaynaklı maddelerin test edilmesi

İnsan kanı veya başka insan dokuların kullanılmasında, bağışçılara ait seçim kriterleri ve testler tanımlanır (bkz. bölüm 3.2.S.2.3.1.1, 3.2.S.3.1.2 ve 3.2.S.4.1). Bu durumda, doku kültüründe veya dokuların saklanmasında, biyolojik kaynaklı yardımcı maddeler ile bulaşan enfeksiyonlar dikkate alınır (örn. Kan veya diğer taşıyıcılar).

Doku testi

Hammaddelerin ve geçiş ürünlerinin test edilmesinde, bağışçılarda daha önceden uygulanan testler ve doku kültürünün alınması sırasında olası enfeksiyon bulaşmasına bağlı olarak, malzeme ile ilgili başka testler gerekli görülebilir. (Nükleik asit testi (NAT) ile birlikte HIV (AIDS), HCV (Hepatit C virüs), HBV (Hepatit B virüs), CMV (sitomegalo virüs), HTLV I ve II (insan T-lenfotropik virüsü), CJD (Crutzfeld-Jacob hastalığı), HPV B19 (İnsan Parvo Virüsü), BVDV (Bovin Viral Diyare Virüsü), Treponema pallidum enfeksiyonu (sifiliz-frengi) ve toplumların epidemiyolojik özelliklerine göre taşıyabilecekleri hastalıklara karşı diğer nükleik asit amplifikasyon testleri gibi tüm diğer laboratuvar testleri).

Bitmiş ürün testi

Yukarıda ifade edilen sınıflandırma veya hammadde ve başlangıç maddelerin kontrol edilmesi ya da virüsün etkisiz hale getirilmesi/uzaklaştırılması ile virüs enfeksiyonlarının önlenebildiği durumlarda, Doku ve hücre ürününde virüs testlerinin uygulanması gerekli değildir.

Virüslerin etkisiz hale getirilmesinde veya uzaklaştırılmasında uygulanan prosedür

Virüslerin azaltılması ile ilgili etkili prosedür (etkisiz hale getirme veya uzaklaştırma) bilinen ve bilinmeyen virüslere karşı bitmiş ürün güvenliliği bakımından önemli bir bakış açısı sağlar ve dolayısıyla mümkün olduğu durumlarda sürekli olarak uygulanır. Bu gibi bir prosedürün uygulanmasının mümkün olmadığı durumlarda, gerekçeli açıklama yapılır.

Virüslerin azaltılmasındaki üretim kapasitesi, örnek deneyler (validasyon çalışmaları) ile kantitatif olarak tayin edilir.

**3.2.A.3** Yardımcı maddeler

**3.3** Literatür ve referanslar

Doku ve hücre ruhsat başvurusunda özellikle dikkate alınması gereken mevzuat metinleri ile ilgili öneriler aşağıda yer almaktadır. *(Gerekli durumlarda güncel metinler dikkate alınacaktır.)*

* Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği.
* Organ ve Doku Nakli Kanunu.
* Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği.
* [Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği](http://www.titck.gov.tr/Default.aspx?sayfa=iegm_mevzuat&thelawtype=4&lang=tr-TR&thelawId=463).
* [İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu](http://www.titck.gov.tr/Default.aspx?sayfa=iegm_mevzuat&thelawtype=6&lang=tr-TR&PageNo=2&thelawId=378)
* İnsan Doku ve Hücreleri ve Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik.
* İnsan Doku ve Hücrelerinin Üretim, İthalat-İhracat ve Depolama-Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Doku Ve Hücre Merkezleri Hakkında Tebliğ.

**MODÜL 4: KLİNİK ÖNCESİ ÇALIŞMALARA AİT RAPORLAR**

Doku ve hücre ruhsat başvurusu gereğince, başvuruya ait Modül 4’te yalnızca önemli klinik öncesi verilerin gösterilmesi amaçlanır. İlgili ürüne ait olarak bu bölüm, daha önceden de ifade edildiği gibi, üretici araştırmaları, bitmiş ürüne ait klinik öncesi sonuçlara dair sonradan aktarılan değerlendirme verileri gibi bilimsel yöntemlere göre hazırlanan tıbbi verilerden oluşabilir.

“Klinik öncesi veriler” bölümü, daha önceki Modül 2 içerisindeki “Özet” (özellikle Modül 2.4 ve 2.6) kısmında gösterilen ve tartışılan verilerinin aslını veya suretini kapsar ve Modül 2 içerisinde özellikle farmakodinamik, farmakokinetik ve toksikoloji ile ilgili açıklamalarla birlikte Doku ve hücre ürününün güvenliliği ve uyumunu yeterli şekilde belgeler. Veriler bu durumda, ruhsat başvurusunda (bkz. aşağıya), uygun sıraya göre sınıflandırılarak gösterilmelidir.

Burada gösterilen tüm sonuçlar, Modül 2’nin “Özet” bölümünde hazırlanmış ve tartışılmış olmalıdır. Yeni bilgiler eklenmez, önceden Modül 2 içerisinde sunulan verilerin özeti yapılır.

**4.1** İçindekiler tablosu

Tüm klinik öncesi araştırma raporları, yayınlara ait veriler, sonradan kayda geçen değerlendirmeler ve açıklama/bilgiler listelenerek düzenlenir.

**4.2** Çalışma raporları

Doku ve hücre özellikleri ile ilgili klinik öncesi sonuçlar, mümkün ve ilgili olduğu ölçüde burada ifade edilen veya Modül 2’de gösterilen sırada sunulur. Başvuru modüllerinde söz konusu ürüne ilişkin olmayan bölümlerin bulunması durumunda bu durum gerekçelendirilir ve “uygulanmaz” olarak not düşülür.

**4.2.1** Farmakodinamik

**4.2.1.1** Temel farmakodinamik özellikler

**4.2.1.2** İkincil farmakodinamik özellikler

**4.2.1.3** Kesinlik bakımından farmakodinamik özellikler

**4.2.1.4** Farmakodinamiği değiştiren etkenler

**4.2.2** Farmakokinetik

**4.2.2.1** Analitik süreçlere ait analitik prosedür ve geçerliliği

**4.2.2.2** Emilim

**4.2.2.3** Dağılım

**4.2.2.4** Metabolizma

**4.2.2.5**  Atılım

**4.2.2.6** Farmakokinetik etkileşmeler

**4.2.2.7** Diğer farmakokinetik çalışmalar

**4.2.3** Toksikoloji

**4.2.4** Ek Bilgiler

**4.3** Literatür ve referanslar

Atıf yapılan dokümanların fotokopileri, ayrıca yayımlanan makaleler, resmi görüşmelere ait protokoller veya diğer önemli kılavuzlar bu bölümde sunulur. Burada ayrıca klinik özette aktarılan tüm uyarılara ait belgeler ve teknik raporların suretleri de dahil edilir. Her kaynak her seferde yalnızca bir kere gösterilmeli ve aktarılmalıdır. Burada işaret edilmeyen uyarılara ait belgeler, Kurumun talebi üzerine derhal ibraz edilir.

**Modül 4’e Ek**

**Mevzuat metinleri listesi**

Başvurunun kimyasal, farmasötik ve biyolojik bölümünün düzenlemesinde başvuru sahiplerine yardımcı olabilmek amacıyla, Avrupa Birliği’nin ilgili mevzuatı aşağıda belirtilmiştir. Dosya başvurusunun düzenlenmesinde, önemli mevzuat metinlerinin dikkate alınmasına dair sorumluluk başvuru sahibinindir.

***Avrupa Birliği metinleri***

|  |  |
| --- | --- |
| Yönerge 2001/83/EG | İnsan ilaçlarına ait ortak bir kodeks oluşturabilmek amacıyla, 6 Kasım 2001 tarihli Avrupa Parlamentosu ve Komisyonu. |
| Yönerge 2004/23/EG | İnsan dokusu ve hücresi bağışı, temini, testi, işlemi, muhafaza edilmesi, depolanması ve dağılımı ile ilgili kalite ve güvence standartların belirlenmesi amacıyla 31 Mart 2004 tarihli Avrupa Parlamentosu ve Komisyonu. |
| Yönerge 2006/17/EG | İnsan dokusu ve hücresi bağışı, temini, testi ile ilgili teknik mevzuatlar açısından Avrupa Parlamentosu ve komisyonuna ait 2004/23/EG yönergesinin uygulanması için 8 Şubat 2006 tarihli Komisyon. |
| Yönerge 2006/86/EG | Ağır ara olayların tekrar izlenebilmesi talep edilebilirliği, ağır ara olayların bildirimi ve istenmeyen tepkiler ayrıca insan dokusu ve hücresi ile ilgili kodlama, işlemi, muhafaza edilmesi, depolanması ve dağılımı ile ilgili belirli teknik talepleri açısından Avrupa Parlamentosu ve Komisyonuna ait 2004/23/EG yönergesinin uygulanması amacıyla, 24 Ekim 2006 tarihli Komisyon. |

**MODÜL 5: KLİNİK ARAŞTIRMA RAPORLARI**

Doku ve hücre ruhsat başvurusu gereğince, başvuruya ait Modül 4’te yalnızca önemli klinik verilerin gösterilmesi amaçlanır. İlgili ürüne ait olarak bu bölüm, daha önceden de ifade edildiği gibi, üretici araştırmaları, bitmiş ürüne ait klinik öncesi sonuçlara dair sonradan aktarılan değerlendirme verileri gibi bilimsel yöntemlere göre hazırlanan tıbbi verilerden oluşabilir.

“Klinik veriler” bölümü, daha önceki Modül 2 içerisindeki “Özet” (özellikle Modül 2.5 ve 2.7) kısmında gösterilen ve tartışılan verilerinin aslını veya suretini kapsar ve Modül 2 içerisinde özellikle farmakodinamik, farmakokinetik ve toksikoloji ile ilgili açıklamalarla birlikte doku ve hücre ürününün güvenliliği ve uyumunu yeterli şekilde belgeler. Veriler bu durumda, ruhsat başvurusunda (bkz. aşağıya), uygun sıraya göre sınıflandırılarak gösterilmelidir.

Burada gösterilen tüm sonuçlar, Modül 2’nin “Özet” bölümünde hazırlanmış ve tartışılmış olmalıdır. Yeni bilgiler eklenmez, önceden Modül 2 içerisinde sunulan verilerin özeti yapılır.

**5.1** İçindekiler tablosu

Tüm klinik öncesi araştırma raporları, yayınlara ait veriler, sonradan kayda geçen değerlendirmeler ve açıklama/bilgiler listelenerek düzenlenir.

**5.2** Tüm klinik çalışmaların çizelgeli listesi ve klinik çalışma raporları

Doku ve hücre özellikleri ile ilgili klinik öncesi sonuçlar, mümkün ve ilgili olduğu ölçüde burada ifade edilen veya Modül 2’de gösterilen sırada sunulur. Başvuru modüllerinde söz konusu ürüne ilişkin olmayan bölümlerin bulunması durumunda bu durum gerekçelendirilir ve “uygulanmaz” olarak not düşülür.

**5.2.1** Biyofarmasötik araştırmalara ait raporlar.

**5.2.1.1** Biyolojik mevcudiyeti ile ilgili araştırma raporları.

**5.2.1.2** Karşılaştırılabilir Biyolojik mevcudiyeti ve doku eşdeğerliği araştırma raporları.

**5.2.1.3** *In vivo/in vitro* korelasyonu ile ilgili araştırma raporları.

**5.2.1.4** İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, biyoanalitik ve analitik yöntemler ile ilgili raporlar.

**5.2.2** Farmakokinetik için önem teşkil eden insana ait biyolojik malzeme ile yapılan araştırmalara ait raporlar.

**5.2.2.1** Plazma protein ilişkisi üzerine yapılan araştırma raporları.

**5.2.2.2** Karaciğer metabolizması ve Doku ve hücrelerin değişken etkileri üzerine yapılan araştırma raporları.

**5.2.2.3** İnsanda diğer biyomateryaller ile yapılan araştırma raporları.

**5.2.3** İnsanlarda farmakokinetik araştırmalara ait raporlar.

**5.2.3.1** Farmakokinetik ve hastalarda başlangıç uyumu sağlama üzerine yapılan araştırma raporları.

**5.2.3.2** Farmakokinetik ve hastalarda başlangıç uyumu sağlama üzerine yapılan araştırma raporları.

**5.2.3.3** Farmakokinetikte içsel faktörler hakkında araştırma raporları.

**5.2.3.4** Farmakokinetikte dışsal faktörler hakkında araştırma raporları.

**5.2.3.5** Popülasyonda farmakokinetik araştırma raporları.

**5.2.4** İnsanda, farmakodinamik araştırma raporları.

**5.2.4.1** Farmakodinamik ile sağlıklı ve hasta popülasyonlarda karşılaştırmalı farmakokinetik/farmakodinamik araştırma raporları.

**5.2.4.2** Farmakodinamik ve hasta popülasyonlarda karşılaştırmalı farmakokinetik/farmakodinamik araştırma raporları.

**5.2.5** Etkinlik ve güvenlilik ile ilgili araştırma raporları.

**5.2.5.1** Önerilen endikasyon için önem teşkil eden klinik araştırma inceleme raporları.

**5.2.5.2** İncelenmeyen klinik araştırmalara ait raporlar.

**5.2.5.3** Birçok araştırmaya ait verilere ilişkin analiz raporları.

**5.2.5.4** Diğer klinik araştırma raporları.

**5.2.6** Ruhsat sonrası elde edilen deneyimlere ait raporlar.

**5.2.7** Hastalara ait vaka raporları ve benzer listeler.

**5.3** Literatür ve referanslar

Atıf yapılan dokümanların fotokopileri, ayrıca yayımlanan makaleler, resmi görüşmelere ait protokoller veya diğer önemli kılavuzlar bu bölümde sunulur. Burada ayrıca klinik özette aktarılan tüm uyarılara ait belgeler ve teknik raporların suretleri de dahil edilir. Her kaynak her seferde yalnızca bir kere gösterilmeli ve aktarılmalıdır. Burada işaret edilmeyen uyarılara ait belgeler, Kurumun talebi üzerine derhal ibraz edilir.

**Modül 5’e EK**

**Mevzuat metinleri listesi**

Başvurunun kimyasal, farmasötik ve biyolojik bölümünün düzenlemesinde başvuru sahiplerine yardımcı olabilmek amacıyla, Avrupa Birliği’nin ilgili mevzuatı aşağıda belirtilmiştir. Dosya başvurusunun düzenlenmesinde, önemli mevzuat metinlerinin dikkate alınmasına dair sorumluluk başvuru sahibinindir.

***Avrupa Birliği Metinleri***

|  |  |
| --- | --- |
| Yönerge 2001/83/EG | İnsan ilaçlarına ait ortak bir kodeks oluşturabilmek amacıyla, 6 Kasım 2001 tarihli Avrupa Parlamentosu ve Komisyonu. |
| Yönerge 2004/23/EG | İnsan dokusu ve hücresi bağışı, temini, testi, işlemi, muhafaza edilmesi, depolanması ve dağılımı ile ilgili kalite ve güvence standartların belirlenmesi amacıyla 31 Mart 2004 tarihli Avrupa Parlamentosu ve Komisyonu. |
| Yönerge 2006/17/EG | İnsan dokusu ve hücresi bağışı, temini, testi ile ilgili teknik mevzuatlar açısından Avrupa Parlamentosu ve komisyonuna ait 2004/23/EG yönergesinin uygulanması için 8 Şubat 2006 tarihli Komisyon. |
| Yönerge 2006/86/EG | Ağır ara olayların tekrar izlenebilmesi talep edilebilirliği, ağır ara olayların bildirimi ve istenmeyen tepkiler ayrıca insan dokusu ve hücresi ile ilgili kodlama, işlemi, muhafaza edilmesi, depolanması ve dağılımı ile ilgili belirli teknik talepleri açısından Avrupa Parlamentosu ve Komisyonuna ait 2004/23/EG yönergesinin uygulanması amacıyla, 24 Ekim 2006 tarihli Komisyon. |

\* İlgili mevzuat metinleri.