**GİRİŞ**

İleri tedavi tıbbi ürünlerine ilişkin ruhsat başvurusunda yer alması gereken kalite verileri, preklinik veriler ve klinik verilerin kapsamına karar vermek için risk temelli yaklaşım uygulanabilir. Risk analizi uygulanırken ilişkili bilgilerin ruhsat başvurusunun içinde yer alması ve detaylı olarak açıklanması gerekmektedir. Bu durumda izlenen yöntemle belirlenen risk temelli yaklaşımın geliştirme ve değerlendirme programına yönelik sonuçları ele alınmalıdır. Risk analizi sonuçları nedeniyle bu Kılavuzda belirtilen özel gereklilikler yerine getirilmiyorsa nedeni açıklanır.

İleri tedavi tıbbi ürünleri için risk analizi, geliştirme sürecinin tamamını kapsayabilir. Değerlendirilecek risk faktörleri arasında şu maddeler yer alır:

* Otolog, allojenik veya ksenojenik olmak üzere hücrelerin kaynağı, çoğalma ve/veya farklılaşma ve bağışıklık yanıtı başlatma potansiyeli,
* Hücre manipülasyon düzeyi, hücrelerin biyoaktif moleküllerle veya yapısal maddelerle kombinasyonu,
* Gen tedavisi tıbbi ürünlerinin yapısı, in vivo olarak kullanılan virüs veya mikroorganizmaların replikasyon yeteneği,
* Nükleik asit dizilimleri veya genlerin genoma entegrasyon düzeyi, uzun süreli işlevsellik, onkojenisite riski ve uygulama yolu veya kullanım şekli,
* Risk analizinde ilgili diğer ileri tedavi tıbbi ürünlerine ait mevcut preklinik veriler ve klinik verilere dair deneyimler birlikte değerlendirilir.

Bir ileri tedavi tıbbi ürünün doğasına özgü nedenlerle bu Kılavuzda yer almayan kısa ürün bilgisi, iç-dış ambalaj, etiket ve kullanma talimatı gerekliliklerine Kurum ayrıca karar verebilir.

**Modül 0**

Bu modül bir ürünün ileri tedavi tıbbi ürün olup olmadığına karar vermek ve ileri tedavi tıbbi ürün ise hangi sınıf ileri tedavi tıbbi ürün olduğunu belirlemek amacıyla başvuru sahiplerine yardımcı olmak üzere hazırlanmıştır. Başvuru sahiplerinin eksiksiz doldurulmuş sınıflandırma başvuru formu ve ekleri ile Kuruma başvuru yapmaları gerekmektedir.

**Modül 1**

Bu modül, başvuru için rehber niteliğindedir. daha sonraki işlemleri kolaylaştırmak için, başvuru anında mevcut tüm bilgiler Modül 1'in ilgili kısmında gösterilmelidir. Resmi incelemenin bir parçası olarak, Kurum diğer tüm gerekli bilgileri, o bilgiler için oluşturulmuş modüllerde talep etmektedir.

Modül 1'de ileri tedavi tıbbi ürününün güvenliliği için sistematik izlemeye dair bilgiler beklenmektedir. Hâlihazırda uygulanan sistemle ilgili tüm bilgiler izlemeye yönelik olarak belirtilmelidir.

Ayrıca, Kurum resmi internet sayfasında (www.titck.gov.tr) ileri tedavi tıbbi ürünlerine yönelik duyurular dikkate alınmalıdır.

1. **Kapak Yazısı**

Başvurudaki kapak yazısı burada yer almalıdır.

Gerektiğinde, bir “İnceleyenler İçin Notlar” (Notes to Reviewers) dokümanı, kolaylıkla yol göstermek için daha fazla bilgi temin etmek üzere kapak yazısına ek olarak sunulur (örneğin, üst düzey bağlantı, ciltlerin tanıtımı vs.).

**1.1 İçindekiler**

Ruhsat başvurusu için verilen dosyanın Modül 1’e uygun olarak kapsamlı içindekiler listesinin sunulması gerekir.

**1.2 Başvuru Formu**

Başvuru sahibinin bu Kılavuzun 6 ncı maddesinde belirtilen mesleklere ait diploma veya noter onaylı sureti veya Yükseköğretim Kurulu’ndan alınan mezuniyet belgesi; başvuru sahibinin, başvuruyu yapmaya yetkili olduğunu gösteren onaylı belge; başvuru sahibinin tüzel kişi olması durumunda, şirketin kuruluş amaçlarını, ortaklarını ve sorumlu kişilerin görev ve unvanlarını belirten ticaret sicil gazetesi sunulur.

Başvuru konusu olan tıbbi ürün, farmasötik formu, uygulama yolu, dozu ve ambalajı da dahil olmak üzere son sunum şekli ile adı ve içindeki etkin madde/maddelerin adı ile birlikte tanımlanmalıdır.

Başvuru sahibinin adı ve adresi, ve etkin madde/maddelerin ve bitmiş ürünün üreticileri de dahil olmak üzere, imalatın farklı aşamalarında yer alan imalatçı ve imalathanelerin adları ve adresleri ve ithalat söz konusu olduğunda ithalatçının adı ve adresi bildirilmelidir.

Başvuru sahibi ürünün türünü tanımlamalı ve eğer varsa numuneleri de sunmalıdır.

İdari bilgilere ek olarak, 21/10/2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği"nde belirtildiği üzere imalat yeri ruhsatının/ izninin kopyası, başvurusu yapılan ürün için, ruhsat başvurusu yapılmış diğer ülkelerin listesi ile birlikte ürünün pazara sunulduğu diğer ülke veya ülkelerin yetkili otoritelerince verilmiş onaylı farmasötik ürün sertifikaları ve kısa ürün bilgilerinin kopyaları sunulur.

Başvuru formunda ana hatları belirtildiği üzere başvuru sahipleri, başvurusu yapılacak beşeri tıbbi ürüne ilişkin önerilen ruhsat başvuru sahibi ve üretim yeri bilgisi dâhil olmak üzere, ürünün pediyatrik gelişim programında olması gibi spesifik konulara ilişkin detaylı bilgileri sunar.

**1.3.1 İleri Tedavi Tıbbi Ürününün Temel Özelliklerine İlişkin Özet**

**1.3.1.1 Kısa Ürün Bilgileri**

Bir ileri tedavi tıbbi ürününün kısa ürün bilgileri 31 nci maddesi doğrultusunda hazırlanır.

**KISA ÜRÜN BİLGİSİ**

1. **İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**

 *Yitiliği ve dozaj şekli ile birlikte İTTÜ'nün ismi ({Ürünün (ticari) adı <dozu><farmasötik formu>})*

### KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

***Ürünün genel tanımı***

***Ürünün uygun kullanımı, uygulama yolu veya implantasyonu için bilinmesi gereken, ürünün etkin maddeler ve diğer bileşenler bakımından kalitatif ve kantitatif bileşimi***

*Ürünün hücre ve doku içerdiği durumlarda, bu hücre ve dokuların ve bunların spesifik menşelerinin ve insan kaynaklı olmayan ürünlerde ise canlı türünün ayrıntılı tanımını bulundurunuz*

Yardımcı maddeler için 6.1’ bakınız.

### FARMASÖTİK FORM

1. **KLİNİK ÖZELLİKLER**

*Bilginin klinik uygulamalara mı yoksa hayvanlar üzerinde elde edilen verilere mi dayalı olduğuna ilişkin bilgi*

* 1. **Terapötik endikasyonlar**
	2. **Pozoloji ve uygulama şekli**

*Uygulamanın, ürüne özel uzmanlığa sahip bir doktor tarafından yapılması gerektiğini unutmayın.*

*Gerekli durumlarda açıklayıcı çizim ve resimlerle birlikte, yetişkinler, çocuklar ve diğer özel popülasyonlar için kullanım, uygulama yolu, implantasyon veya hastaya verilmesine yönelik pozoloji ve ayrıntılı kullanım yolları*

* 1. **Kontrendikasyonlar**
	2. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

*Bu ürünlerle ilgilenen, bunları uygulayan veya bu ürünlerin hastalara uygulanmasından sorumlu kişiler ve hastalar tarafından alınması gereken her türlü önlem*

* 1. **Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**
	2. **Gebelik ve laktasyon**
	3. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri**
	4. **İstenmeyen etkiler**
	5. **Doz aşımı ve tedavisi**

### FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

* 1. **Farmakodinamik özellikler**
	2. **Farmakokinetik özellikler**
	3. **Klinik öncesi güvenlilik verileri**

### FARMASÖTİK BİLGİLER

* 1. **Yardımcı maddelerin listesi**

 *Koruyucu sistemler dâhil olmak üzere*

* 1. **Geçimsizlikler**
	2. **Raf ömrü**

*Gerekli görüldüğü durumlarda tıbbi ürünün yeniden hazırlanmasından veya iç ambalaj ilk açıldıktan sonraki raf ömrü,*

* 1. **Saklamaya yönelik özel uyarılar**
	2. **Ambalajın niteliği ve içeriği**

*Gerekli durumlarda açıklayıcı çizim ve resimlerle birlikte, ambalaj bileşenlerinin ve kullanımda, uygulamada veya implantasyonda gerekli olan özel donanımın yapısı ve bileşimi,*

* 1. **Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

 *Uygun ve gerekli durumlarda açıklayıcı çizim ve resimlerle birlikte, kullanılmış ileri tedavi tıbbi ürününün veya bu üründen meydana gelen atık maddelerin taşınması ve imhasına yönelik özel önlemler ve talimatlar,*

*Uygunsa:*

*Çözelti, kullanımdan önce görsel olarak kontrol edilmeli ve yalnızca berrak ise ve çökelme yoksa kullanılmalıdır.*

*Çevresel tehlikeleri önlemek için İTTÜ ya da ondan kaynaklanan atık malzemeler imha edilmelidir.*

* 1. **RUHSAT SAHİBİ**
	2. **RUHSAT NUMARASI**
	3. **İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
	4. **KÜB’ün YENİLENME TARİHİ**
	5. **SATIŞ SINIRLANDIRMASI**

Sadece reçete ile satılır.

Kişiye özel üretilen ürün bilgisi (Geçerli olduğu durumlarda)

**1.3.1.2 Kullanma Talimatı**

Bir ileri tedavi tıbbi ürününün kullanma talimatı Kılavuzun 31 nci maddesi doğrultusunda hazırlanır.

Aşağıda yer alan hususlar Beşeri Tıbbi Ürünler Ambalaj ve Etiketleme Yönetmeliği’nde düzenlendiği gibi kullanma talimatında yer almalıdır. Bilgiler alternatif başlıklar altında verilebilir. Bazı tıbbi ürünler için konuların tümü geçerli olmayabilir, bu durumda ilgili başlık dahil edilmemelidir.

Kullanma Talimatı hastanın okuyabileceği gibi olmalıdır; Tıbbi Ürünlerin Ambalaj, Etiket ve Kullanma Talimatı Okunabilirliği ve Anlaşılabilirliği ile ilgili kılavuz doğrultusunda hazırlanmalıdır.

Tüm metin içinde, “X” tıbbi ürünün (ticari) adı yerine geçmektedir.

Bununla birlikte, kullanma talimatı metni ulusal gereklere uymak zorunda olduğundan, Beşeri Tıbbi Ürünler Ambalaj ve Etiketleme Yönetmeliği’ne atıfta bulunulmalıdır.

**KULLANMA TALİMATI**

<Bu ilacı <almaya> <kullanmaya> başlamadan önce bu kullanma talimatı’nın tümünü dikkatlice okuyunuz.

* Bu kullanma talimatını muhafaza ediniz. Tekrar okumanız gerekebilir.
* Eğer başka sorularınız varsa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza sorunuz.
* Bu ilaç yalnızca size reçete edilmiştir, başkalarına vermemelisiniz. Semptomları sizinkilerle aynı olsa bile, onlara zarar verebilir.>

<Bu kullanma talimatının tümünü dikkatlice okuyunuz çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

Bu ilaç reçetesiz satılmaktadır. Bununla birlikte, ondan en iyi sonucu elde etmek için X’i yine de dikkatlice kullanmanız gerekir.

* Bu kullanma talimatını muhafaza ediniz. Tekrar okumanız gerekebilir.
* Eğer daha fazla bilgi veya tavsiyeye ihtiyaç duyarsanız eczacınıza sorunuz.
* Eğer <{gün sayısı} gün sonra> semptomlarınız kötüleşir ya da düzelmezse bir doktora görünmelisiniz.

**Bu kullanma talimatında:**

1. X nedir ve ne için kullanılır
2. X’i <almaya> <kullanmaya> başlamadan önce
3. X nasıl <alınmalı> <kullanılmalı>
4. Olası yan etkileri
5. X’in saklanması
6. Diğer bilgiler

{(Ticari) adı, dozu ve farmasötik formu}

{Etkin madde}

- Etkin madde: ...

- Diğer bileşenler: ...

Ürünün hücre veya doku içerdiği durumlarda, bu hücre ve dokuların tanımları ve özel menşelerine yönelik açıklama ve insan kaynaklı olmayan menşei söz konusu olduğunda hayvanın türü belirtilir.

Ürünün tıbbi cihaz veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz içerdiği durumlarda, bu cihazlara ve menşelerine ait tanım yapılır.

{Ruhsat Sahibi}

<{İmalatçı}>

**1. X nedir ve ne için kullanılır**

<Bu tıbbi ürün yalnızca diagnostik kullanım içindir.>

**2. X’i <almaya> <kullanmaya> başlamadan önce**

**Aşağıdaki durumlarda X’i <almayınız> <kullanmayınız>:**

-<Eğer {etkin madde}’ye veya X’in herhangi bir bileşenine aşırı duyarlıysanız (alerjik)>

-<Eğer ...>

**Aşağıdaki durumlarda X’i özellikle dikkatle kullanınız:**

-<Eğer ...>

-<Eğer ...>

**X’in besinlerle ve içeceklerle birlikte <alınması> <kullanılması>**

**Gebelik**

<Herhangi bir ilacı almadan önce doktorunuza ya da eczacınıza danışınız.>

**Emzirme**

<Herhangi bir ilacı almadan önce doktorunuza ya da eczacınıza danışınız.>

**Araç ve makine kullanma:**

<Araç kullanmayınız çünkü...>

<Herhangi bir alet veya makine kullanmayınız.>

**X’in bazı bileşenleri hakkında önemli bilgiler:**

**Diğer ilaçları <almak> <kullanmak>**

<Eğer reçete edilmemiş ilaçlar olsa dahi başka ilaçları alıyorsanız ya da kısa süre önce almışsanız lütfen bunu doktorunuza veya eczacınıza bildiriniz.>

**3. X nasıl <alınmalı> <kullanılmalı>**

<X’i alırken/ kullanırken her zaman doktorunuzun talimatlarına kesin olarak uyunuz. Emin olmadığınızda doktorunuza veya eczacınıza sorunuz.> <Olağan doz ...>

<Eğer X’in etkisinin çok güçlü ya da çok zayıf olduğu izlenimine sahipseniz, doktorunuzla ya da eczacınızla konuşunuz.>

**Eğer almanız gerekenden fazla X <alır> <kullanırsanız>:**

**Eğer X’i almayı/ kullanmayı unutursanız:**

<Unuttuğunuz dozu tamamlamak için çift doz almayınız.>

**X ile tedavi kesildiğinde görülen etkiler:**

**4. Olası yan etkileri**

Tüm ilaçlar gibi, X’in de yan etkileri olabilir.

*[Eğer gerekirse, alınması gereken önlemleri açıklayın. Eğer hastanın acilen yardım alması gerekiyorsa, <derhal> terimini kullanın; daha az acil durumlar için, <mümkün olan en kısa sürede> ifadesini kullanın.]*

Eğer bu kullanma talimatında değinilmeyen herhangi bir yan etki fark ederseniz, lütfen doktorunuza ya da eczacınıza bildiriniz.

**5. X’in saklanması**

**6. Diğer bilgiler**

Bu tıbbi ürün hakkında herhangi bir bilgi için, lütfen Ruhsat Sahibi ile temasa geçiniz.

Ruhsat Sahibi Adı:

Adresi:

Tel:

Faks:

e-mail:

Bu Kullanma Talimatının Son Onay (Tarihi):

<Aşağıdaki bilgi yalnızca tıp veya sağlık personeli için hazırlanmıştır:>

**1.3.2 İç Ambalaj ve Varsa Dış Ambalaj Bilgileri**

Bir ileri tedavi tıbbi ürününün iç ve dış ambalajı Kılavuzun 32 nci ve 33 üncü maddeleri doğrultusunda hazırlanır.

1. **RUHSAT SAHİBİNİN İSMİ VEYA ŞİRKETİ VE ADRESİ**

 *Varsa bildirim yaptığı yerel temsilcinin ismi ve telefon numarası*

1. **İTTÜ'NÜN İSMİ VE YİTİLİĞİ**

*Olası uyarı: "İnsan kökenli ürün"*

1. **ALICI KİMLİĞİ**

 *Soyad, ad, doğum tarihi*

1. **TANIMA NUMARASI**

 *Parti numarası ile 27/10/2010 tarihli ve 27742 sayılı İnsan Doku ve Hücreleri İle Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik’te belirtilen bağış kimliği ve özgün bağış kimlik numarası*

1. **FARMASÖTİK FORM**
2. **İÇERİK**

*Ağırlık, hacim ve adede göre*

1. **UYGULAMA TÜRÜ**

*Kullanım, uygulama veya implantasyon yöntemi ve gerekli durumlarda uygulama şekli belirtilir. Gerekiyorsa önerilen dozun gösterilmesi için boş alan*

1. **SON KULLANMA TARİHİ**

*Şu tarihe kadar kullanılabilir: AA/YYYY, GEREKTİĞİNDE GG/AA/YYYY; varsa saati*

*Gerekliyse ek olarak: Sulandırıldıktan sonra veya birincil ambalajın ilk açılışında ya da anında kullanım için uyarı*

1. **TÜR VE MİKTARINA GÖRE ETKİN MADDELER VE DİĞER BİLEŞENLER**

*Varsa, lütfen hücre bilgilerini belirtiniz veya üretimde kullanılan genetiği değiştirilmiş organizma hakkında veya hücre hattı hakkında bilgi veriniz.*

1. **ÖZEL UYARILAR**

*"Yalnızca reçete ile satılır"*

*"Yalnızca otolog kullanım için"*

*“İlaç, yalnızca hastane muafiyeti kullanımı içindir”*

*Kullanılmayan tıbbi ürünlerin imha edilmesine yönelik özel önlemler veya etkilenmemiş kişilerin sağlığı ve çevre için tehlikeleri önlemek adına diğer özel önlemler ya da iade için bilgiler*

1. **SAKLAMA VE TAŞIMA**
2. **RUHSAT NUMARASI**

**1.4 Uzmanlar Hakkında Bilgi**

**1.4.1 Kalite**

İlaç kalitesini değerlendiren:

İsim:

Adres:

Tarih ve imza:

Uzmanın eğitiminin, mesleki gelişiminin ve özel uzmanlık alanının açıkça belirtildiği özgeçmişeklenmelidir.

**1.4.2 Preklinik Çalışmalar**

İleri tedavi tıbbi ürününe ait preklinik çalışmalarını değerlendiren (Farmakoloji, Farmakokinetik, Toksikoloji):

İsim:

Adres:

Tarih ve imza:

Uzmanın eğitiminin, mesleki gelişiminin ve özel uzmanlık alanının açıkça belirtildiği özgeçmiş eklenmelidir.

**1.4.3 Klinik**

İTTÜ'nin klinik özelliklerini değerlendiren:

İsim:

Adres:

Tarih ve imza:

Uzmanın eğitiminin, mesleki gelişiminin ve özel uzmanlık alanının açıkça belirtildiği özgeçmiş eklenmelidir.

**1.5 İleri Tedavi Tıbbi Ürününün Güvenliği İçin Sistemler**

**1.5.1 Farmakovijilans Sistemi**

Farmakovijilans sisteminin açıklaması kronolojik olarak sunulmalıdır.

Farmakovijilans için kalifiye kişiye dair bilgiler

(Yetkili temsilci)

İsim:

Adres:

İletişim:

24 saat iletişim:

Özgeçmiş

İş yeri Temsil etme yetkisi

Şüpheli yan etki vakalarının nasıl tespit edildiği, değerlendirildiği ve bildirildiğine yönelik prosedürlerin açıklanmalıdır. Ayrıca, farmakovijilans ile ilgili olduğu sürece (Klinik test arayüzü, kalite yönetimi, vb.), diğer bölümlerle / alanlarla yapılan işbirliği sunulmalıdır.

**Organizasyon bilgileri:**

Farmakovijilans etkinlikleriyle (ulusal) yürütülen organizasyonların isimleri ve adresleri:

Farmakovijilans verilerinin toplandığı ve bu verilere erişilebilen Türkiye’deki yerler:

Farklı farmakovijilans departmanlarının ve diğer ilgili bölümlere olan bağlantılarının organizasyon şemaları

Her bir bölümün farmakovijilans aktivitelerinin kısa tanımı

Şüpheli yan etki olgusu bildirimlerinin işlenmesinde sürece dair akış şeması

Konum ve sorumluluklara ilişkin ayrıntılar da dahil olmak üzere, belgelerin dosyalanmasına yönelik prosedürünün kısa açıklaması

Kalite, güvence ve denetim sorumluluğu hakkında bilgiler

**Yazılı prosedürler hakkında bilgiler:**

Çeşitli farmakovijilans aktivitelerinin tanımlandığı firmaya özel prosedürlerin listesi

Yetkili temsilcinin görevleri

Toplama, işleme, kalite kontrol, kodlama, sınıflandırma, şüpheli yan etki olgularının tıbbi olarak değerlendirilmesi ve bildirilmesi

Farklı kaynaklardan (Raporlama kaynakları) raporlar

Kayıp bilgi ve daha ileriki sürece dair bildirimlerin takip edilmesi

Bildirim yinelemelerinin tespiti

15 günlük raporlar ve elektronik iletim de dahil olmak üzere, raporlama görevinin yerine getirilmesi

Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporlarının oluşturulması, kalite kontrolü ve gözden geçirilmesi

Onay verilen tıbbi ürünlerin güvenlilik profilinin sürekli izlenmesi ve risk/fayda dengesinde değişiklik olması durumunda düzenleyici otoritelerin ve kullanıcıların bilgilendirilmesi

Sinyal tespiti

Fayda/risk değerlendirmesi

Yetkili makamların sorgularına verilecek cevaplar

Veri tabanı/tabanları

Acil güvenlilik bilgileri veya diğer güvenlilikle ilgili değişikliklerin nasıl ele alınacağının kısa açıklaması

Kuruma karşı yükümlülüklere nasıl uyulacağının sunulması

Farmakovijilans sisteminin iç denetim dokümantasyonu

Personelin eğitim dokümantasyonu

**Veri tabanları:**

Varsa, şemalar ve validasyon bilgileri ile birlikte, farmakovijilans alanında kullanılan veri tabanı sisteminin listesi ve ayrıntılı açıklaması (birden fazla sistemin kullanılması durumunda, varsa tüm sistemlerin tanımı)

Veri Tabanı Kriz Yönetimi: Sorumlulukların ve kısıtsız çalışmanın nasıl sürdürüleceğine dair kısa açıklama

**Diğer kuruluşlar ile bağlantılar:**

Özellikle raporlama yükümlülükleriyle ilgili olarak farmakovijilans yüklenicileri ile yapılan anlaşmalara dair kısa açıklama

**Eğitimler:**

Eğitim sistemlerinin kısa tanımı ve eğitim raporlarının, öz geçmişlerin ve iş yeri tanımlarının tutulmasına dair bilgiler

**Dokümantasyon:**

Orijinal belgelerin arşivlenmesinin kısa tarifi

**Kalite güvence sistemi:**

Kalite güvence sisteminin özet gösterimi

**1.5.2 Risk Yönetimi Sistemi**

Risk yönetiminin tanımı, bir versiyon numarası ile birlikte verilmeli ve tarih eklenmelidir.

İleri tedavi tıbbi ürünlerine özgü risk yönetim sisteminin açıklaması. Güvenlilik spesifikasyonuna ek olarak, özellikle, İTTÜ'nün güvenliliği adına (Ör. alt popülasyonlarda, risk gruplarında) tanımlanmalı ve potansiyel risklerin ve eksik verilerin nasıl inceleneceği ve risk minimize edici önlemlerin alınması gerekip gerekmediği açıklanmalıdır. Bu önlemler detaylı şekilde sunulmalıdır. EMA önerisi de dikkate alınmalıdır (Dok. Ref. EMEA/149995/2008). Adepte edilen Kurumun güvenlilik yönetmeliğine atıfta bulunularak silinecek.

**1.5.2.1 Ürün bilgisi**

Tıbbi ürünlerin tanımı, endikasyon, uygulama şekli ve dozajına ilişkin özet

**1.5.2.2 Bölüm I**

**1.5.2.2.1 Güvenlilik Spesifikasyonu**

**1.5.2.2.1.1 Klinik Öncesi**

Spesifikasyon şunlar hakkında bilgi içermelidir:

Toksikoloji

Farmakoloji

Etkileşimler

Tanımlanmış riskler

Eksik verilerin neler olduğu (Risk temelli yaklaşım uygulandığında)

Geçerli değilse lütfen kısa bir gerekçelendirme yazın.

**1.5.2.2.1.2 Klinik**

Klinik bilgiler aşağıdaki önemli noktalara değinmelidir:

Güvenlilik veri tabanının sınırlandırılması;

Klinik çalışmalar

Diğer klinik veriler

Popülasyonlar, incelenmemiş, özel;

Çocuklar, Yaşlılar, Hamileler ve Emziren Kadınlar, Aynı hastalık, diğer ciddi hastalıklar, Genetik polimorfizm, Etnik köken

Uygulama sonrası deneyim

Yan etkiler

Güvenlilik ile ilgili hususlar;

tanımlanmış riskler

potansiyel riskler,

potansiyel etkileşimler

ölüm durumları

İlgili yan etkiler, riskler, komorbiditeler dahil olmak üzere hastalığın epidemiyolojisi

Benzer İTTÜ'lerin yan etkileri ("Sınıf Etkisi", ör. benzer vektörlü İTTÜ)

Doz Aşımı

Açık yanlış kullanım sebebiyle yan etkiler

Etiket dışı kullanım (çocuklar, aynı zamanda yetişkinler)

Özel yönler;

Virüs güvenliliği, dökülme, mikrobiyolojik güvenlilik

Farmakovijilan görüşüne göre revize edilecek İlgili İTTÜ için, uygulanabilirse, İTTÜ'ye yönelik özel gereklilikler ile birlikte EMA “İleri Tıbbi Ürünlerin Güvenlilik ve Etkililiğine Dair Devam Eden Risk Yönetimi Kılavuzu” (EMEA/149995/2008) da dikkate alınmalıdır.[[1]](#footnote-1)

Güvenlilik ile ilgili hususlar[[2]](#footnote-2);

Canlı donörlere yönelik riskler

Ürünün kalite özelliklerine bağlı hastalara yönelik riskler

Ürünün saklanması ve dağıtımı ile ilgili hastalara yönelik riskler

Uygulama prosedürleri ile ilgili hastalara yönelik riskler

Ürünün ve hastanın etkileşimi ile ilgili riskler

Gen terapisi tıbbi ürünlerinde kullanılan vektörlerin neden olacağı enfeksiyona bağlı riskler

Yapı, matris ve biyomateryaller ile ilgili riskler

Hastada ürünün sürekliliği ile ilgili riskler

Yeniden uygulamaya yönelik riskler

Yakında bulunan kişilere yönelik riskler

Spesifik ebeveyn-çocuk riskleri

**1.5.2.2.2 Farmakovijilans planı**

Ek farmakovijilans aktivitelerinin belirtilmesi (lütfen ayrıca önemli gelişmeleri ve tarihleri belirtin):

Ör. özel yan etki anketleri

Olası yan etkilerin araştırılması ile ilgili plan

Uzun süreli etkililiğe dair plan

Tanımlanmış ve potansiyel riskleri araştırmak için detaylı eylem planı

Güncellemelerde:

Yeni verilerin özetlenmesi

 Güvenlilik planlamasında olası değişiklikler

**1.5.2.3 Bölüm II**

**Riskleri minimize edici önlemlere duyulan ihtiyacın değerlendirilmesi**

Eksik bilgi ve muhtemel diğer güvenlilik endişeleri açısından tanımlanan tüm potansiyel riskler için risk minimize edici önlemlerin gerekliliğinin açıklaması.

**Riskleri minimize etme planı**

Eksik bilgi ve diğer olası güvenlilik hususları açısından tanımlanan tüm potansiyel riskler için alınan önlemlerin sunulması (ör. kontrendikasyonlar, uyarılar, kullanıcılar için özel eğitim materyali, Hasta Uyarı Kartı [diğer tedavi eden doktorları olası tedavi risklerine karşı uyarmak için], özel muayene yöntemleri, vb.).

Önerilen önlemler gerekçelendirilmelidir. Özellikle etkililiği bakımından önlemlerin nasıl izlendiği sunulmalıdır ve son teslim tarihleriyle birlikte raporlamalara dair bilgiler belirtilmelidir.

**Kan ürünleri ve doku bileşenlerindeki özel hususlar**

İlgili risklerin açıklanması suretiyle tıbbi ürünün kalitesi ve güvenliliği için özellikle kritik olan ekstraksiyon, üretim ve test aşamalarındaki tüm adımların tanımlanması.

**1.6 İleri Tedavi Tıbbi Ürünü Çevresel Risk Değerlendirmesi**

**1.6.1 Non-GDO (Genetiği Değiştirilmemiş Organizmalar) (Geçerli olduğu durumlarda)**

Ruhsat başvuruları, Modül 1 içinde, söz konusu tıbbi ürünün çevre için yarattığı tüm potansiyel riskleri gösteren bir belgeyi içermelidir. Bu zorunluluk özellikle yeni etkin maddeler ve canlı aşılar için geçerlidir.

 Yeni etkin maddeler için yapılan başvurular, sunulan dokümantasyonda, standart fizikokimyasal testlere ve duyarlı türlerdeki bazı testler de dahil olmak üzere, tüm uygun biyodegredasyon testlerine gönderme yapılan ilgili çevresel tehlikelere ilişkin bir belgeyi de içerebilir.

Canlı aşılar için yapılan başvurular, virüs saçma, sürvi ve yayılma kapasitesi gibi konuları dikkate almalıdır.

**1.6.2 GDO (Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar)**

GDO’ları içeren tıbbi ürün için ruhsat başvuruları Modül 1’de bir çevresel risk değerlendirmesi içermelidir.

GDO, genetik materyalin, doğal çiftleşme ve/ veya doğal rekombinasyon gerçekleşmeyecek şekilde değiştirilmiş olduğu bir organizma anlamına gelmektedir.

Çevresel risk değerlendirmesi, insan sağlığı ve çevre (bitki ve hayvanları içermektedir) için GDO ya da GDO içeren ürünlerin salıverilmesiyle bağlantılı olarak ortaya çıkan riskin değerlendirilmesi anlamına gelmektedir.

Bilgi, Tarım Bakanlığı’nın ilgili mevzuatı ve buna yönelik yayımlanan rehber ve belgeler sunum sırasında dikkate alınmalıdır (2001/18/EC sayılı Direktif şartlarına göre Direktifin yürütülmesiyle bağlantılı olan komisyon tarafından basılan rehber dokümanları dikkate alarak sunulmalıdır).

Bu bilgi aşağıdakileri içermelidir:

Bir giriş,

Tarım ve Orman Bakanlığı’nın ilgili mevzuatı gereğince ( 2001/18/EC sayılı Direktif, Bölüm B) şart koşulan durumlara, GDO araştırma ve geliştirme amacıyla kasti olarak çevreye salıverilmesi konusunda yetkili makamların yazılı onay veya onaylarının bir kopyası,

Tarım Bakanlığı’nın ilgili mevzuatı gereğince, (2001/18/EC sayılı Direktifin II-IV ekleri arasında istenen bilgiler ) tespit ve tanımlama metotları GDO’nun kendine özgü kodu ve GDO veya çevresel riski değerlendirmeye imkan tanıyacak ilgili ürüne dair tüm ek bilgileri de içerecek şekilde olmalıdır,

Tarım Bakanlığı’nın ilgili mevzuatı gereğince, (2001/18/EC sayılı Direktif, Ek II, III ve IV’de) talep edilen bilgileri ve bu bilgilerden elde edilen çevresel risk değerlendirmesini sağlayan tam teknik dosya,

Yukarıda belirtilen bilgi ve çevresel risk değerlendirmesini de dikkate alarak, GDO ve ilgili ürüne dair pazarlama sonrası denetim planı ve KÜB, etiket ve kullanma talimatında yer alması gereken özel unsurları da içeren bir uygun risk yönetim stratejisi öneren sonuç raporu,

Halkı bilgilendirmek için uygun ölçümler.

Yetkilinin tarihli imzası, öğrenim geçmişi, eğitim ve mesleki deneyimi ve başvuruyu yapan bu kişinin konumu belirtilmelidir**.**

**Modül 3A**

3A modülü başvuru için kılavuz niteliğindedir. Modül 3'ün bu versiyonu, somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri, doku mühendisliği ürünleri ve gen tedavisi tıbbi ürünlerinin ruhsat için sunulacak belge gerekliliklerini açıklar. Hücre bazlı gen tedavisi tıbbi ürünleri için, hücre bazlı beşeri tıbbi ürünlerin gereklilikleri de dikkate alınmalıdır.

Verilen bölümlerden birine ilişkin bilgilerin geçerli olmadığı durumlarda veya herhangi bir veri mevcut değilse belirtilmeli ve gerekçelendirilmelidir.

Temelde donördeki işlevlerin aynısını alıcıda gerçekleştirmesi amaçlanmayan ve böylece İTTÜ olarak görülen, kemik iliği veya kandan alınan önemli ölçüde işlenmemiş hücre preparatlarının ruhsatlandırılabilmesi için şablon olarak 3B başvuru modülü kullanılabilir. Akış şemaları ve son ürün özellikleri, talep edilen ilacın özelliklerine uyarlanacaktır.

Etkin madde ve bitmiş ürün hemen hemen aynıysa veya beşeri tıbbi ürün sürekli bir üretim prosesinde üretiliyorsa, etkin madde (S) ve müstahzar (P) kısmı ayrı olarak sunulmalı ve ilgili bölümlere atıf yapılmalıdır.

Ayrıca, Kurum resmi internet sayfasında (www.titck.gov.tr) İTTÜ’lere yönelik duyurular dikkate alınmalıdır.

**Gen tedavisi tıbbi ürünlerinin bitmiş ürün, etkin madde ve başlangıç malzemelerinde;**

Rekombinant nükleik asit dizilimi veya genetiği değiştirilmiş mikroorganizma veya virüs içeren gen tedavisi tıbbi ürünü için aşağıdaki hükümler geçerlidir:

1. Bitmiş ürünün iç ambalajında, hedeflenen tıbbi kullanıma yönelik formüle edilmiş nükleik asit dizilimleri veya genetiği değiştirilmiş mikroorganizmalar veya virüsler bulunur. Bitmiş ürün, tıbbi cihazla veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihazla kombine halde bulunabilir.
2. Etkin madde, nükleik asit dizilimleri veya genetiği değiştirilmiş mikroorganizmalar veya virüsler içerir.

Genetiği değiştirilmiş hücreler içeren gen tedavisi tıbbi ürünü için aşağıdaki hükümler geçerlidir:

1. Bitmiş ürün iç ambalajında, hedeflenen tıbbi kullanıma yönelik formüle edilmiş genetiği değiştirilmiş hücreler bulunur. Bitmiş ürün, tıbbi cihazla veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihazla kombine halde bulunabilir.
2. Etkin madde, nükleik asit dizilimleri veya genetiği değiştirilmiş mikroorganizmalar veya virüsler biri tarafından genetiği değiştirilmiş hücreler içerir.

Virüs veya viral vektör içeren ürünler söz konusu olduğunda başlangıç maddeleri, viral vektörün kaynağını oluşturan bileşenlerdir. Bu bileşenler, ambalaj hücrelerinin transfeksiyonu için kullanılan ana virüs vektörü çekirdeği ya da plazmidlerin ve hücre hattının ana hücre bankasıdır.

Virüsler veya viral vektörler dışında kalan plazmidler, viral olmayan vektörler ve genetiği değiştirilmiş mikroorganizmalardan oluşan ürünler için plazmid, konakçı bakteri ve rekombinant mikrobiyal hücrelerin ana hücre bankası gibi başlangıç maddeleri, üretim yapan hücreler elde etmek için kullanılan bileşenlerdir.

Genetiği değiştirilmiş hücreler için başlangıç maddeleri; vektörü üreten başlangıç maddeleri, vektörün kendisi ve insan veya havyan hücreleri gibi genetiği değiştirilmiş hücreler elde etmek için kullanılan bileşenlerdir. İyi imalat uygulamalarına ait ilkeler, vektör üretmek için kullanılan banka sisteminden itibaren geçerlidir.

**Gen tedavisi tıbbi ürünlerine yönelik ek özel gereklilikler için aşağıdaki hükümler geçerlidir:**

1. İnsan veya hayvan hücrelerinin genetik modifikasyonu için gerekli ürünler ve varsa olası saflaştırma basamaklarının eksikliği göz önünde bulundurularak genetiği değiştirilmiş hücrelerin nihai kültürleri ve saklama koşulları gibi etkin maddenin üretiminde kullanılan tüm başlangıç maddelerine ilişkin bilgiler sunulur.
2. Mikroorganizma veya virüs içeren ürünler söz konusu olduğunda genetik modifikasyon, dizilim analizi, virülans atenüasyonu, özgün dokular ve hücre türlerine ait tropizm, mikroorganizma veya virüsün hücre döngüsü bağımlılığı, parental suşun patojenisitesi ve özellikleri hakkında veri sunulur.
3. Replikasyon yeteneğine sahip olmayan vektörler tasarlandığında, özellikle replikasyon yeteneği olan virüs bulaşıkları olmak üzere, işleme bağlı saflık dereceleri ve ürüne bağlı saflık dereceleri, dosyanın ilgili bölümlerinde açıklanır.

ç) Plazmidler için, ürünün raf ömrü boyunca farklı plazmid formlarının ölçümü bildirilir.

d) Genetiği değiştirilmiş hücreler için, hücrelerin genetik modifikasyon öncesi ve sonrası özelliklerinin yanı sıra nihai dondurma/saklama işlemlerinden önceki veya sonraki özellikleri test edilir.

Genetiği değiştirilmiş hücreler için, gen tedavisi tıbbi ürünlerine yönelik özel gerekliliklere ek olarak, somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerine yönelik kalite gereklilikleri uygulanır.

**Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünlerinin ve doku mühendisliği ürünlerinin bitmiş ürün, etkin madde ve başlangıç malzemelerinde;**

1. Beşeri tıbbi ürün, hedeflenen tıbbi kullanıma yönelik iç ambalajında formüle edilmiş etkin maddeyi ve nihai kombinasyonunda formüle edilmiş kombine ileri tedavi tıbbi ürününü içerir. Etkin madde, mühendislik ürünü hücre ve/veya dokulardan meydana gelir.
2. İşlem görmüş hücrelerle kombine şekilde bulunan doku iskelesi, matriks, cihaz, biyomalzeme, biyomolekül ve/veya diğer bileşenler gibi ek maddeler, biyolojik kökenli olup olmadıklarına bakılmaksızın başlangıç maddeleri olarak değerlendirilir. Kültür ortamı ve büyüme faktörleri gibi etkin maddenin imalatı sırasında kullanılan ve etkin maddenin bir bölümünü oluşturması hedeflenmeyen, malzemeler hammadde olarak değerlendirilir.

**Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerine yönelik ek özel gereklilikler için aşağıdaki hükümler geçerlidir:**

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerinde kullanılan başlangıç malzemeleri:

1. Başlangıç maddesi olarak kullanılan ve 27/10/2010 tarihli ve 27742 sayılı İnsan Doku ve Hücreleri İle Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmeliğe uygun olarak üretilen insan doku ve hücrelerinin bağışlanması, tedarik edilmesi ve test edilmesine ilişkin özet bilgiler sunulur. Başlangıç maddesi olarak kanserli dokular gibi sağlıksız hücre veya dokuların kullanımı durumunda, gerekçe belirtilir.
2. Allojenik hücre popülasyonlarının birleştirilmesi durumunda, havuzlama birleştirme stratejileri ve izlenebilirliği garanti eden basamaklar açıklanmalıdır.
3. İnsan veya hayvan doku ve hücreleri üzerinden ortaya konan değişkenlik potansiyeli, imalat sürecinin validasyonu, etkin madde ve bitmiş tıbbi ürün karakterizasyonu, yöntemlerin geliştirilmesi, teknik özelliklerin belirlenmesi ve stabilitenin bir bölümü olarak açıklanır.

ç) Ksenojenik hücre bazlı ürünler için, ilgili ürünün coğrafi kaynağı, yetiştirme koşulları ve yaş gibi hayvanlara ilişkin bilgiler, özel kabul kriterleri, kaynak/donör hayvanlardaki enfeksiyonları önleme ve izleme amaçlı tedbirler, doğrudan bulaşan mikroorganizmalar ve virüsler dâhil olmak üzere tüm enfeksiyon ajanları bakımından hayvanların test edilmesi ve hayvan tesislerinin uygunluğuna dair kanıtlar hakkında bilgi verilir.

d) Genetiği değiştirilmiş hayvanlardan elde edilen hücre bazlı ürünler için, hücrelerin genetik modifikasyonuna ilişkin belirleyici özellikleri açıklanır. Transgenik hayvanlara ilişkin üretim yöntemi ve özelliklerinin belirlenmesine dair ayrıntılı açıklama yapılır.

e) Hücrelerin genetik modifikasyonu için, gen tedavisi tıbbi ürünlerine özgü teknik gereklilikler karşılanır.

f) Doku iskelesi, matriks, cihaz, biyomalzeme, biyomolekül ve/veya diğer bileşenler gibi mühendislik ürünü hücrelerle kombine şekilde bulunan ek maddelerin test standartları tanımlanır ve bu standartların uygulanmasına dair gerekçeler sunulur.

g) Tıbbi cihaz veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz tanımı kapsamına giren doku iskelesi, matriks ve cihazlar için, kombine ileri tedavi tıbbi ürününe ait gereklilikleri karşılayan bilgiler sunulur.

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerinin üretim (üretim olarak değiştirilecek) süreçleri:

1. İmalat sürecinde farklı üretim serilerinin tutarlığı ile hücrelerin işlevsel bütünlüğünü garantilemek ve bu durumu nakil, uygulama, kullanma ya da uygun farklılaşma zamanına kadar korumak amacıyla imalat süreci validasyonu yapılır.
2. Hücrelerin doğrudan matriks, doku iskelesi veya cihazların içerisinde veya üzerinde çoğaltılması durumunda, bu birleşimin hücre çoğalması işlevi ve bütünlüğü açısından hücre kültürü süreçlerinin validasyonuna yönelik bilgiler sunulur.

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerinin özelliklerinin belirlenmesi ve kontrol stratejisi:

1. Ürün kimliği, öncül (adventif) mikrobiyal ajanlar ve hücre bulaşıkları gibi durumlar açısından saflık, canlılık, potensiyel, karyoloji, tümörleşme ve hedeflenen tıbbi kullanıma uygunluk bakımından hücre popülasyonu veya hücre karışımının özellikleriin belirlenmesine ait bilgiler sunulur. Hücrelerin genetik stabilitesi kanıtlanır.
2. İmalat sürecinde bozunma ürünleri oluşturma kapasitesine sahip tüm ürünlere ait bilgilerin yanı sıra ürüne bağlı ve prosese bağlı saflık derecelerine ait nitel (kalitatif) ve uygun durumlarda nicel (kantitatif) bilgiler sunulur. Saflık derecesi tayininin sınırları gerekçelendirilir. İmalat sürecinde bozunma ürünleri oluşturabilecek tüm ürünlerin bilgilerinin yanı sıra ürüne ve sürece bağlı saflık derecelerine ait nitel ve nicel bilgiler sunulur.
3. Etkin madde veya bitmiş tıbbi ürüne belli salım testlerinin uygulanamadığı ancak bu testlerin önemli ara maddelere uygulandığı ve/veya sürecin yürütüldüğü durumlarda, bu durum gerekçelendirilir.

ç) Biyolojik olarak etkin moleküllerin (büyüme faktörleri ve sitokinler gibi) hücre bazlı ürünün bileşenlerini oluşturduğu durumlarda, bu moleküllerin etkileri ve etkin maddenin diğer bileşenleriyle etkileşimleri gösterilir.

d) Üç boyutlu bir yapının hedeflenen işlevin bir parçası olması durumunda, farklılaşma zamanı, hücrelerin yapısal ve işlevsel organizasyonu ve uygun durumlarda oluşturulan hücre dışı matriks ile hücre bazlı ürünlerin özelliklerinin bir kısmını teşkil eder. Gerekli durumlarda, preklinik araştırmalar fiziko-kimyasal özelliklerini tamamlar.

Hücre veya doku bazlı tıbbi ürünlerde kullanılan taşıyıcı madde bileşenleri gibi yardımcı maddeler için, hücreler veya dokular ile yardımcı maddeler arasındaki etkileşime ilişkin verilerin bulunmaması durumunda, yeni yardımcı maddelere ait gereklilikler uygulanır.

Gelişim programının tanımı, malzeme ve süreç seçimini açıklayıcı nitelikte olmalıdır. Özellikle, tıbbi ürünün son halinde bulunan hücre popülasyonunun bütünlüğü ve uyumluluğu tanımlanır.

Etkin madde ve/veya bitmiş tıbbi ürün ile ilgili özellikler ve bu madde/ürüne özgü referans değerleri tanımlanır.

Modül 3A’nın tüm alt başlıkları yukarıda açıklanan genel çerçeve doğrultusunda hazırlanmış bilgileri içerir.

**3.1 İçindekiler**

Ruhsat başvurusu için verilen dosyanın Modül 3A’ya uygun olarak kapsamlı içindekiler listesinin sunulması gerekir.

**3.2 Müstahzar Kalitesini Açıklayıcı Bilgiler**

**3.2.S Etkin Madde**

**3.2.S.1** **Genel Bilgiler**

**3.2.S.1.1 İsimlendirme (Etkin maddenin adı)**

Bu kısımda, varsa, aktif maddenin ve tıbbi ürünün isimlendirmesi hakkında bilgi verilmelidir:

Ticari isim

INN (Uluslararası Tescilsiz İsim)

 Adlandırma, tanımlayıcı isim:

 Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerinin etkin maddelerinde:

 Hücre tipi ve kaynağıi hakkında bilgiler (otolog/allojenik).

 Gen tedavis tıbbi ürünlerinde:

 Terapötik genin adı ve/veya kullanılan vektörün ismi ve kaynağı ile ilgili bilgiler.

 Ex vivo gen transferinde:

 Genetik modifikasyon için amaçlanan hücre tipi hakkında bilgiler.

 Kısa isim

Firma/Laboratuvar bilgisi

**3.2.S.1.2 Yapı**

Bu kısımda, etkin maddenin etkililik belirleyici bileşenleri hakkında mevcut verilerin özet bir açıklamasına yer verilmelidir. Bu ayrıca biyolojik ve fizyokimyasal özellikler hakkında genel bilgiler içerir.

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerinde;

Ör. kaynak, fenotip, spesifik hücre belirteçleri, varsa mevcut biyoaktif moleküllerin (örneğin peptitler, CpG, haberci maddeler) ve/veya, eğer etkin maddelerin ana bileşenleri ise, yapısal bileşenlerin (ör., yapı maddeleri, tıbbi ürünler) kısa açıklaması. Yapısal bileşenlere dair bilgiler 3.2.R.1 kısmında eklenecektir.

Gen tedavisi tıbbi ürünlerde;

Kullanılan vektörün kısa açıklaması ve şematik gösterimi (varsa transgen, düzenleyici unsurlar, promotörler, seçim belirteçleri). Kullanılan vektöre ve transfer edilecek gen ile vektörün tüm sekansına dair ayrıntılı bilgiler 3.2.S.3.1 altında listelenmelidir.

**3.2.S.1.3 Genel Özellikler**

Amaçlanan klinik kullanımla ilgili biyolojik aktivite ve etkin maddenin özellikleri bilindiği kadarıyla bu kısımda açıklanmalıdır. Daha fazla ayrıntılı bilgi 3.2.S.3.1'de verilmiştir.

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerinde;

Ürünün kalitesi ile ilgili olması durumunda, bileşimin, biyolojik özelliklerin ve hücrelerin biyolojik aktivite ve işlevine dair kısa bir açıklama.

Gen tedavisi tıbbi ürünlerde;

Viral vektörler için, varsa parçacık sayısı, titre ve tropizm hakkında ve transgen ekspresyonunun özgüllüğü ve gücü hakkında bilgi.

**3.2.S.2 Üretim**

**3.2.S.2.1 Üretici**

Bu kısımda, üreticinin/üreticilerin ve etkin maddenin kontrolünde, serbest bırakılmasında rol alan tüm tesislerin isim ve adres bilgisi tesiler birbirinden farklı ise üretim yeri bilgisi ile etkin maddenin serbest bırakılmasına dair sorumluluğun belirtilmesi gerekir.

**3.2.S.2.2 Üretim prosesi**

Bu kısımda, bir akış şeması ve üretim prosesine dair özet bir açıklama sunulmalıdır. Bunlar, hücrelerin, dokuların veya biyolojik sıvıların üretimi dahil bütün proses aşamaları ile, ilgili ara ürünler, proses içi kontroller, kullanılan reaktifler ve onay spesifikasyonları ile ilgili bilgileri kapsar.

Kritik proses aşamaları 3.2.S.2.4'te ayrıntılı şekilde açıklanmalıdır. Etkin maddenin üretimi sırasında yapısal maddeler veya tıbbi ürünler kullanılırsa, ilgili üretim adımı, ayrıntıları ile belirtilmelidir. Nihai ilacın üretiminde yapısal maddeler veya tıbbi ürünler kullanılırsa, bu belgedeki ilgili bölüm için bir çapraz referans yeterlidir.

**3.2.S.2.3 Materyallerin kontrolü**

**Ham maddeler ve başlangıç malzemeleri:**

Birincil hücreler ve dokular:

Birincil insan hücreleri veya dokuları daha ileri seviye işleme işlemi için kullanılıyorsa donör seçimi kriterleri ve donör testleri hakkında bilgi gereklidir. Ayrıca, aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

 Başlangıç malzemelerini kontrol etmek için test yöntemleri hakkında bilgiler

 Enfeksiyon belirteçlerinin belirlenmesi için seroloji ve/veya NAT ile ilgili bilgiler (örn. üretici, sipariş numarası, CE işaretine dair bilgiler)

 Enfeksiyon belirteci testi için özetlenmiş bilgiler

 Firma içi NAT testlerinin kullanıldığı durumlarda, yöntem tam olarak tanımlanmalı ve test doğrulama verileri sunulmalıdır.

 Ticari CE işaretli test kitlerinin modifikasyonları için, üreticinin talimatlarından sapmalar tarif edilmeli ve bir doğrulama sunulmalıdır.

**Hücre bankası sistemleri**

(Ör. etkin madde hücre bankaları, vektörler için üretim hücre hatları, yay hücreler):

Bu kısımda, kullanılan hücre banka sistemlerinin kapsamı, kaynağı, tarihi, kuruluşu ve karakterizasyonu/nitelikleri ile bunların üretimi için kullanılan başlangıç materyallerine ve diğer yardımcı maddelere ait bilgiler gereklidir.

Banka sistemi için ayrıca, özellikle canlılık ve saflık kimliği ile ilgili olmak üzere fenotip ve genotip karakterizasyonuna dair belgeler sunulmalıdır. Ek olarak, yabancı madde (bakteri, mantar, mikoplazma, virüs, endotoksin kontrolü) güvenliliğinin değerlendirilmesine yönelik tüm belgeler ve sertifikalar sunulmalıdır. Karakterizasyon ve onay için yapılan testler, özellikler de dahil olmak üzere, tablo halinde sunulabilir. Tümörjenik potansiyelin analizi, Avrupa Farmakopesi bölüm 5.2.3'e (kontrol edilecek) dayalı olarak yapılmalıdır.

**Virüs bankaları:**

Bu kısımda, kimlik, virüs konsantrasyonu, saflık, aktarılan nükleik asitlerin sekansı ve genetik stabilite ile ilgili veriler gereklidir. Çoğalma kapasitesine sahip virüslerin varlığı ihtimal dışı bırakılmalıdır. Yabancı madde güvenliliğinin (bakteri, mantar, mikoplazma, virüslerin kontrolü) değerlendirilmesinin belgelenmesi de gereklidir. Karakterizasyon ve onay için yapılan testler, özellikler de dahil olmak üzere, tablo halinde sunulabilir.

**Bakteri bankaları:**

Bu kısımda, saptanan canlılık, kimlik (varsa biyokimyasal veya fizyolojik parametrelere dayanarak), genotip, fenotip, plazmid yapısına (örn. kısıtlama analizi ile) ilişkin veriler ve yabancı maddelerin var olmadığına dair veriler tablo halinde sunulmalıdır.

**Diğer başlangıç malzemeleri:**

Bu kısımda, üretim prosesinde kullanılan tüm hammaddeler ve başlangıç malzemeleri bir tabloda listelenecek ve kaliteleri hakkında bilgi verilecektir (Örneğin, Türk Farmakopesi, (yönetmeliğe göre yazılacak) Avrupa Farmakopesi, Birleşik Devletler Farmakopesi, Japon Farmakopesi). Farmakopede kayıtlı değilse bu maddelerin tıbbi ürünün imalatına uygunluğu başvuru sahibi tarafından gösterilmelidir. İnsan ve/veya hayvansal kaynaklı başlangıç materyali için, yabancı maddelerle (örneğin mikoplazma, bakteri, TSE riski, virüs güvenliliği) kontaminasyonu açısından maddelerin menşei ve güvenlilik bilgileri de gereklidir.

**3.2.S.2.4 Kritik üretim basamaklarının ve ara ürünlerin kontrolü**

Bu bölümde, kritik üretim aşamalarının olası proses içi kontrolleri ve ara ürünlerin tanımlanması için gerekli doküman sunulur. Bu, yapılan kalite kontrollerini, ve gerekli görülüyorsa ara ürünler için saklama süresinin ve saklama koşullarına ilişkin bilgi ve uygun gerekçelendirme de içerir.

**3.2.S.2.5 Proses validasyonu**

Bu kısımda, hâlihazırda gerçekleştirilen proses validasyonlarının bir açıklaması veya sunumu olmalıdır.

**3.2.S.2.6 Üretim prosesi gelişimi**

Bu bölümde, uygunsa üretim prosesinin başlangıcından itibaren gelişimi hakkında özetleyici bilgiler verilebilir.

Üretim prosesinde yapılan önemli değişiklikler nedenleri belirtilerek açıklanmalıdır. Üretim prosesinde her bir değişikliğin etkin maddenin etkililiği ve güvenliliği üzerine olan etkisi gösterilmelidir. Bu, örneğin klinik dışı incelemelerde veya daha önceki klinik uygulamalarda kullanılan ilaç partilerinin üretimindeki farklılıklar için önemli olabilir.

**3.2.S.3 Karakterizasyon**

**3.2.S.3.1 Yapı ve diğer özellikler**

Bu kısımda, etkin maddeyi ve etkin maddenin bileşimini yeterince tanımlayan mevcut bilgi ve sonuçlar sunulacaktır. Biyolojik aktivite ve/veya diğer biyolojik özellikler, kullanılan metotlar bildirilerek açıklanacaktır.

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerinde;

Bu kısımda, hücresel etkin maddenin ve olası diğer hücresel olmayan bileşenlerin açıklaması yer alır. Özellikle, fenotip, bileşim, farklılaşma durumu, aktivasyon durumu, canlılık ve biyolojik aktivite bu kısımda önemlidir.

Üretim prosesi, geniş farklılaşma ve/veya kültür adımlarını içeriyorsa, hücrelerin genetik stabilitesini göstermek için veriler gerekebilir.

Gen tedavisi tıbbi ürünlerinde;

Kullanılan gen transfer vektörünün yapısı ve özellikleri, düzenleyici sekanslar, paketleme sinyalleri, direnç ve/veya belirteç genler ve vektör iskeleti hakkında detaylı bilgi verilecektir. Ek olarak, bir vektör haritasının (genetik unsurların ayrı ayrı şematik gösterimi) ve tam vektör sekansına ilişkin sunum gereklidir. Ek olarak, transfer edilecek genlerin amaçlanan fonksiyonunun kısa bir açıklaması verilmeli ve koşullu olarak kopyalanan virüslerde attenüasyon açıklanmalıdır. Çoğalamayan bir vektör kullanılırsa, çoğalabilen virüslerin varlığını ihtimal dışı olarak değerlendiren analizler sunulmalıdır. Çoğalabilen vektörler ve virüsler için ayrıca genetik stabilite ve çoğalma kinetiğine dair veriler sunulmalıdır.

**3.2.S.3.2 Safsızlıklar**

Bu kısımda, proses ile ilgili safsızlıkar (Ör. ortam bileşenleri, antibiyotikler, büyüme faktörleri) ve etkin madde ile ilgili safsızlıklara (Ör. bozunma ürünleri, fragmanlar veya kümeler) ilişkin bilgiler ve özellikler gereklidir. Bazı safsızlıklar için henüz veri mevcut değilse, risk ör. ilgili safsızlık için öngörülen üretim prosesindeki tükenme potansiyelinin bir değerlendirmesi yapılarak gösterilmelidir.

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerinde;

Hücresel safsızlıkların karakterizasyonu ve miktarları hakkında bilgi (Ör. istenmeyen hücre popülasyonları, yaşamayan hücreler). Prosese ilişkin potansiyel safsızlıklar, ör. Besleyici hücreler veya biyoaktif moleküller açıklanmalıdır ve klinik uygulama açısından riskleri tartışılmalıdır.

**3.2.S.4 Etkin madde kontrolü**

**3.2.S.4.1 Spesifikasyonlar**

Bu kısımda, planlanan etkin madde serileri için miktar, tanıma, saflık ve biyolojik aktivite özellikleri; test yöntemi ve ilgili kabul kriterleri belirtilerek sunulmalıdır. Uygulama güvenliliğini dikkate alarak, safsızlıklar için üst sınır değerleri belirtilmelidir. Ayrıca mikrobiyolojik kalite için kabul kriterleri belirtilmelidir.

**3.2.S.4.2 Analitik prosedürler**

Bu kısımda, etkin maddenin test edilmesinde kullanılan analitik yöntemlerin, bunların uygulanmasının ve özelliklerinin gösterimi ve kısa açıklaması yapılır. Analizler Avrupa veya diğer monograflar uyarınca (Türk Farmakopesi (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi ve Japon Farmakopesi) yapılırsa, referans gösterilebilir. Sadece bilgi amaçlı yapılan ek analizler belirtilmelidir.

**3.2.S.4.3 Analitik prosedürlerin validasyonu**

Bu bölümde analitik prosedürlerin uygunluğu açıklanmalıdır. Doğrulama için mevcut olan veriler (kabul limitleri ve doğrulama parametreleri) tablo halinde sunulabilir.

Gen tedavisi tıbbi ürünlerinde;

Potansiyel olarak mevcut çoğalabilen virüsleri tespit etmekte kullanılan testler için, en azından tespit ve belirleme sınırına dair bilgiler sunulmalıdır.

**3.2.S.4.4 Seri analizi**

Bu kısımda, geçerli olduğu durumlarda, mevcut üretim prosesi kullanılarak üretilen etkin madde serilerinin kalite özelliklerinin tarif edilmesi öncelikli olarak gereklidir. Seri ismi, seri büyüklüğü ve miktarı, üretim yeri, üretim tarihi, test yöntemleri, kabul kriterleri ve test sonuçları ile ilgili veriler tablo halinde sunulacaktır. Farklı bir üretim prosesi ile üretilen ve klinik olmayan çalışmalarda ve/veya insanlarda hâlihazırda kullanılmış olması muhtemel etkin madde serilerine ait bilgiler de destekleyici olarak sunulabilir.

**3.2.S.4.5 Spesifikasyonların doğrulanması**

Seçilen spesifikasyon bu kısımda gerekçelendirilmelidir. Önceden tanımlanmış spesifikasyonlarda yapılan değişikliklere (ör. yeni bir analitik yöntemin ya da kabul kriterlerinin tanıtılması) dikkat çekilmeli ve bunların kısaca açıklanması gerektiği unutulmamalıdır. 3.2.S.4.1. referans gösterilebilir.

**3.2.S.5 Referans standartlar veya materyaller**

Uygunsa referans materyali veya "Firma içi" standartlar hakkında bilgiler bu kısımda verilebilir. "Firma içi" standartlarda üretim, karakterizasyon ve analitik yöntemler hakkında bilgi verilmelidir.

**3.2.S.6 Kap kapak sistemi (isim, üretici)**

Bu kısımda etkin madde için kullanılan birincil ambalaja ilişkin bilgiler verilir.

Her bir ana ambalaj bileşeninin yapısındaki malzemeler ve bunların spesifikasyonları dahil olmak üzere kap kapak sisteminin (sistemlerinin) bir tarifi verilmelidir. Bu spesifikasyonlarda tarifler ve tanımlar (ve uygun olan yerlerde çizimleriyle birlikte kritik boyutlar) yer almalıdır. Farmakope dışı yöntemler (validasyon ile birlikte) uygun olan yerlere dahil edilmelidir.

Fonksiyonel olmayan, sekonder ambalaj bileşenleri için (örneğin ilave koruma sağlamayanlar) yalnızca kısa bir tarif verilmelidir. Fonksiyonel sekonder ambalaj bileşenleri için ilave bilgi verilmelidir.

Örneğin, malzeme seçimi, nem ve ışıktan korunma, bileşimindeki maddelerinin etkin madde ile geçimliliği, kap ile sorpsiyon ve ayrılma dahil ve/veya bileşimindeki maddelerinin güvenliği açısından uyumluluğu tartışılmalıdır.

**3.2.S.7 Stabilite**

Etkin madde geçici olarak saklanıyorsa veya hemen işlenmiyorsa, saklama süresi ve saklama koşulları hakkında bilgi bu kısımda sağlanmalı ve kısaca açıklanmalıdır. Bu durumda, etkin maddenin saklama süresi ve saklama koşulları için stabilitesi, ürüne özgü parametreler ile kanıtlanmalıdır. Mevcut stabilite verileri tablo biçiminde sunulabilir.

**3.2.P MÜSTAHZAR**

**3.2.P.1 Müstahzarın tanımı ve bileşimi**

Tıbbi ürünün nitel ve nicel bileşimi ve dozaj şekli hakkında bilgi bu bölümde verilmelidir. Bir tıbbi malzeme (Ör. biyomembran, biyolojik, kimyasal veya mekanik yapı maddesi, biyomoleküller gibi) ürünün ayrılmaz bir parçası ise, seçimi ve uygunluğu gerekçelendirilmelidir. İlaveten, kullanılan yardımcı maddeler (Ör. isim, konsantrasyon, özellikler, fonksiyon) ve bunların işlev ve etkililik bakımından ürün üzerindeki etkileri hakkında bilgi sağlanmalıdır.

**3.2.P.2 Farmasötik gelişim**

Mevcut farmasötik gelişim ile ilgili bilgiler 3.2.S.2.6 bölümünde açıklanmamış ise veya bitmiş ürün etkin maddeden farklı formulasyonda ise bu kısımda verilmelidir.

Ürün geliştirme sırasında eklenen üretim prosesi veya proses içi kontrol değişiklikleri kısaca sunulmalı ve açıklanmalıdır. Özellikle, değişikliklerin spesifik klinik olarak önemli kalite parametreleri üzerindeki muhtemel etkisi tartışılmalıdır.

Tıbbi ürün bileşeninin (Ör. yapı materyali, matris) etkin madde ve sulandırma için kullanılmış olması muhtemel çözeltiler ile uyumluluğu gösterilmelidir.

**3.2.P.3 Üretim**

**3.2.P.3.1 Üretici**

Bu kısımda, bitmiş ürünün üretimi, test edilmesi, serbest bırakılmasında görev alan tüm üreticilerin isim ve adres bilgisi, farklıysa üretim yeri bilgisi ile her tesis sorumluluğunun belirtilmesi gerekmektedir. Bu kısım, test kuruluşu testleri etkin maddenin serbest bırakılmasının bir parçası olarak yürütüyor ise, o kuruluşlara ait bilgileri de içerir.

**3.2.P.3.2 Seri formülü**

Varsa, bileşenler ayrı ayrı açıklanarak ve seri büyüklüğünün değiştirilebileceği aralık bildirilerek, seri tanımı hakkındaki bilgiler bu kısımda verilmelidir.

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

3.2.S.2 bölümü için tamamlayıcı olarak, ayrı ayrı üretim aşamalarını, proses içi kontrolleri, ilgili bileşenlerin saklanmasını ve kullanımını gösteren, müstahzar üretim prosesinin bir akış şeması ve özet açıklaması sağlanmalıdır.

Hücre içeren tüm ileri tedavi tıbbi ürünlerinde:

Alıcının korunması için mikrobiyal güvenliliği sağlama stratejisi, Bölüm 3.1.A.2'de ayrıntılı olarak açıklanmalıdır.

**3.2.P.3.4 Kritik adımların ve ara ürünler kontrolü**

3.2.S.2.4'ten farklı veya ona tamamlayıcı olarak, bu bölümde kritik üretim adımlarının, proses içi kontrollerinin ve yapılan kalite kontroller de dahil olmak üzere ara ürünlerin bildirimi yapılır. Öngörülmeleri durumunda saklama süresi ve saklama koşullarına dair bilgi ve uygun bir gerekçelendirme de gereklidir.

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

3.2.S.2. bölümünden farklı veya ona ek olarak, proses validasyonları hakkında hâlihazırda var olan bilgiler bu kısımda listelenmelidir.

**3.2.P.4 Yardımcı maddelerin kontrolü**

**3.2.P.4.1 Spesifikasyonlar**

Uygunsa, ilaç monografları (Türk Farmakopesi (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi ve Japon Farmakopesi) referans alınmalıdır. Farmakopelerde monograflanmamış yardımcı maddeler için, spesifikasyonları listelemek ve uygun analiz sertifikalarını eklemek gerekmektedir.

**3.2.P.4.2 Analitik prosedürler**

Bir farmakope monografında yer almayan yardımcı maddeler kullanılıyorsa, spesifikasyonları belirlemek için kullanılan analitik yöntemler bu kısımda kısaca belirtilmelidir.

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

Analitik prosedürlerin uygunluğu kısaca açıklanmalıdır. Doğrulama için mevcut olan veriler (kabul limitleri ve doğrulama parametreleri) tablo halinde sunulabilir.

Gen tedavisi tıbbi ürünlerinde;

Potansiyel olarak mevcut çoğalabilen virüsleri tespit etmekte kullanılan testler için, en azından tespit ve belirleme sınırına dair bilgiler sunulmalıdır.

**3.2.P.4.4 Spesifikasyon doğrulanması**

Bir farmakopede monografı yer almayan yardımcı maddeler kullanılıyorsa, seçilmiş spesifikasyonlar bu kısımda gerekçelendirilmelidir. Varsa üretici sertifikaları sunulmalıdır.

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

Bu kısımda hangi uygun yardımcı maddelerin kullanıldığı listelenmelidir. Güvenlilik değerlendirmesi, 3.1.A.2. maddesi altında yapılmalıdır.

**3.2.P.4.6 Yeni yardımcı maddeler**

Yeni yardımcı maddeler için, üretim prosedürü, karakterizasyon ve kontrol ile ürün güvenliliğine dair bilgi verilmesi gerekmektedir. Yardımcı madde ile ürün arasındaki olası etkileşimler tartışılmalıdır.

**3.2.P.5 Müstahzarın kontrolü**

**3.2.P.5.1 Spesifikasyonlar**

Bu kısımda, test yöntemleri belirtilerek müstahzar için mevcut spesifikasyonların, yani serbest bırakma ve proses spesifikasyonlarının bildirimi yapılır. Safsızlıklar için geçici olabilecek ve sonrasındaki gelişime bağlı olarak gözden geçirilecek ve gerekirse düzeltilecek üst sınır değerleri belirtilmelidir. Bu limitleri oluştururken, uygulama güvenliği dikkate alınmalıdır.

**3.2.P.5.2 Analitik prosedürler**

Bu kısımda analitik prosedürler ve şimdiye kadar tanımlanan spesifikasyonlar belirtilmelidir.

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

Bu kısımda kullanılan analitik yöntemlerin uygunluğu kısaca gösterilmelidir. Test prosedürünün uygunluğunu göstermek üzere öngörülen kabul kriterleri ve doğrulama parametreleri (spesifiklik, doğrusallık, doğruluk, kesinlik, saptama ve belirleme sınırları gibi) tablo halinde sunulacaktır.

**3.2.P.5.4 Seri analizleri**

Bu kısımda, preparatı temsil eden partiler için belirlenmiş kalite özellikleri veya analiz sertifikaları hakkında bilgiler verilebilir. Seri ismi, seri büyüklüğü, üretim yeri, üretim tarihi, test yöntemleri, kabul kriterleri ve test sonuçları ile ilgili veriler tablo halinde sunulabilir. Farklı bir üretim prosesi ile üretilen ve klinik olmayan çalışmalarda ve/veya insanlarda kullanılmış olması muhtemel etkin madde serilerine ilişkin bilgiler de destekleyici olarak sunulabilir.

**3.2.P.5.5 Safsızlıkların karakterizasyonu**

3.2.S.3.2 bölümündeki bilgilerden farklı olması durumunda, safsızlıklar bu kısımda dokümante edilmelidir.

**3.2.P.5.6 Spesifikasyonların validasyonu**

Bu kısımda seçili spesifikasyonların kısa bir gerekçelendirilmesi yapılmalıdır. Müstahzar geliştirme sırasında spesifikasyonlar değiştiyse, bu kısaca açıklanmalıdır.

**3.2.P.6 Referans standartlar veya materyaller**

Uygunsa referans materyali veya "Firma içi" standartlar hakkında bilgiler bu kısımda verilmelidir. "Firma içi" standartlarda üretim, karakterizasyon ve analitik yöntemler hakkında bilgi verilmelidir.

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

Müstahzar için kap ve kapak sistemi ve mevcutsa, rekonstitüsyon çözeltisi bu bölümde tanımlanmalıdır. (Türk Farmakopesi (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi ve Japon farmakopesinde bulunmayan materyaller kullanılırsa, ilgili spesifikasyonları içeren bir açıklama yapılmalıdır.

**3.2.P.8 Raf ömrü**

Bu kısımda müstahzarın belirlenen stabilitesi için kritik olan parametrelerin sunumu yapılır. Geliştirme çalışmalarından destekleyici veriler de dahil olmak üzere hâlihazırda var olan sonuçlar tablo biçiminde sunulabilir. Gerekçelendirilmiş durumlarda, bazı stabilite çalışmalarının yürütülmesinden feragat edilebilir.

Onay sürecine refakat eden stabilite çalışmalarının yapılması durumunda kullanılabilirlik süresi uzatılabilir. Uzatılma seçeneği kullanılırsa, onay sürecine refakat eden stabilite çalışmalarının gerçekleştirildiği teyit edilmelidir.

**3.2.A Tesisler**

**3.2.A.1 Odalar ve ekipman**

Yetkili izleme makamından uygun izinlerin veya sertifikaların sunulmasıyla tüm tesislerin yetkili üretim lisansının ve/veya test için geçerli lisansının olduğu kanıtlanmalıdır.

**3.2.A.2 Yabancı maddeler bakımından güvenlilik değerlendirmesi**

Bakteri, mikoplazma, mantar ve parazit kontrolü

Bu kısımda olası bakteri, mikoplazma, mantar ve parazit kontaminasyonunun kontrol edildiği ve önlendiği gösterilmelidir. İlgili bilgiler ana kısımda ilgili bölümlerde sunulabilir veya bu kısımda, örneğin mikrobiyolojik genel bir kavram olarak özetlenebilir.

TSE güvenliliği

Bu kısımda TSE riski taşıyan hayvan türlerinin tüm ham maddeleri ve başlangıç malzemeleri ya da üretim sırasında ilaç ile temas eden ilgili maddeler (yardımcı maddeler ve üretim yardımcı maddeleri dahil olmak üzere) belirlenmeli ve tanımlanmalıdır. Bu maddeler için geçerli EMA TSE kılavuzuna (EMEA 410/01/rev. 3, Avrupa Birliği C73 Resmi Gazetesi, 05.03.2011) uygunluk gösterilmelidir. Bu, Avrupa İlaç Kalite Direktörlüğü (EDQM) tarafından uygun bir TSE sertifikası ile desteklenebilir.

Virüs güvenliliği

Biyolojik kaynaklı maddeler

Bu kısımda üretime giren tüm biyolojik ham maddeler ve başlangıç malzemeleri ya da üretim sırasında ilaç ile temas eden biyolojik kaynaklı maddeler (yardımcı maddeler ve üretim yardımcı maddeleri dahil olmak üzere) belirlenmeli ve tanımlanmalıdır. Ayrıca bu maddeler üretim sırasında virüslerin olası inaktivasyonu veya uzaklaştırılması bakımından değerlendirilmelidir. Virüslerin bu maddeler nedeniyle girme riski tartışılacaktır.

Donör ve biyolojik kaynaklı maddelerin testi

İnsan kanı veya diğer insan dokularından materyal kullanıldığında, donörlerin dikkatli seçimi ve test edilmesi süreçleri açıklanmalıdır (bkz. Bölüm 3.2.S.2.3). Hayvan kanı veya doku materyalleri kullanırken, coğrafi alanın epidemiyolojisini, hayvancılığı, veteriner gözetimini ve hayvanların veya malzemelerin spesifik testlerine ilişkin açıklama yapmak gerekmektedir. Bu durumda, başlangıç dokusunun yanı sıra, doku kültüründe ve dokuların (ör. sera veya diğer ortam katkı maddeleri) saklanmasında biyolojik yardımcı maddelerin yarattığı kontaminasyonlara dikkat etmek gerekir. Hücre kültürleri olası virüs kontaminasyonu bakımından kontrol edilmelidir. Şunlara dikkat edilmelidir: Kaynak dokunun yarattığı kontaminasyon, hücrelerin genetik manipülasyonu ile oluşan kontaminasyon (örn. EBV, SV40, adenovirüsler ve gen transferi sırasında diğer yardımcı virüsler ile oluşan hücre transformasyonu), hücre kültürü sırasında biyolojik yardımcı maddelerin yarattığı kontaminasyon (örn. tripsin, bovin serum, "Bovin Serum, 01/2008: 2262, 6. Vers. Avr. Farm." uyarınca).

Arıtmadan önce malzemenin incelenmesi ("Unprocessed bulk harvest")

Eğer uygulanabilir ise, arıtmadan önce ham maddeler ve başlangıç malzemelerine, önceki araştırmalara ve olası kontaminasyonlara bağlı olarak, materyalde başka testler gerekli olabilir (viral vektörlerin hasatında veya bir hücre kültürünün sonunda test gibi).

Kontaminasyon, yukarıda açıklanan karakterizasyon ve ham maddelerin ve başlangıç materyallerinin test edilmesi veya virüs inaktivasyonu/uzaklaştırılması için uygun metotlar ile ihtimal dışı bırakılabiliyorsa, arıtılmış etkin maddenin veya ilacın test edilmesi gerekli değildir.

Virüs inaktivasyonu/uzaklaştırılması çalışmaları

Virüs inaktivasyonu/uzaklaştırılması yöntemleri

Virüslerin azaltılması (inaktive edilmesi veya uzaklaştırılması) için etkin yöntemler, bilinen ve bilinmeyen virüslere karşı ileri tedavi tıbbi ürününün güvenliliğinde önemli bir nokta teşkil etmektedir ve bu nedenle mümkün olduğunca uygulanmalıdır. Bu gibi yöntemlerin kullanılması mümkün değilse, nedenleri açıklanmalıdır.

Virüslerin azaltılması adına üretim adımlarının kapasitesi, model testleri ile (validasyon çalışmaları) nicel olarak ölçülmelidir. Bu tür çalışmalara ilişkin kriterler Avrupa Yönergesi CPMP/BWP/268/95'te detaylandırılmıştır. Virüs azaltma prosedürlerinin değerlendirilmesi için, eksiksiz çalışma raporları (ham veriler dahil) CPMP/BWP/268/95'e uygun olarak sunulmalıdır.

**3.2.R Bölgesel bilgiler**

**3.2.R.1 Tıbbi cihaz bilgileri**

Bu kısımda, CE işareti ve planlanan kullanım amacı bakımından yararlanılan tıbbi cihazların uygunluğu hakkında bilgi verilmelidir.

Tıbbi cihaz parçası veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz parçasının Tıbbi Cihaz Yönetmeliği veya Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği uyarınca onaylanmış kuruluş tarafından gerçekleştirilmiş olan uygunluk değerlendirmesinin sonuçlarını içerir.

**Cihaz içeren ileri tedavi tıbbi ürünlerine yönelik gereklilikler:**

Bir tıbbi cihaz içeren ileri tedavi tıbbi ürününde, ürünün fiziksel özelliklerini ve performansını açıklayan bilgiler ve ürün tasarım yöntemlerine ait tanımlar sunulur.

Gen, hücre veya dokular ile yapısal bileşenler arasındaki etkileşim ve uyumluluk açıklanır.

Kombine ileri tedavi tıbbi ürünlerinin hücresel veya dokuya ait bölümleri için somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerine, genetiği değiştirilmiş hücreler için ise gen tedavisi tıbbi ürünlerine yönelik özel koşullar uygulanır.

Tıbbi cihaz veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz, etkin maddenin tamamlayıcı kısmını oluşturabilir. Tıbbi cihaz veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihazın imalat veya uygulama anında hücrelerle kombine edilmesi durumunda, bu durum tıbbi ürünün temel tamamlayıcı kısmı olarak değerlendirilir.

Etkin maddenin veya beşeri tıbbi ürünün tamamlayıcı kısmını oluşturan tıbbi cihaz veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz ile ilgili ve kombine ileri tedavi tıbbi ürününün değerlendirilmesine ilişkin bilgiler sunulur. Bu bilgiler aşağıdaki gibi sıralanır:

1. Tıbbi cihazın veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihazın seçimi ve hedeflenen işlevi hakkında ve cihazın diğer ürün bileşenleriyle uyumluluğunu gösteren bilgiler,
2. Tıbbi cihaz parçasının Tıbbi Cihaz Yönetmeliği’nde belirtilen temel gerekliliklere veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz parçasının Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği’nde belirtilen temel gerekliliklere uygunluğuna dair kanıt,
3. Uygun durumlarda, tıbbi cihazın veya vücuda yerleştirilebilir aktif cihazın, TSE gerekliliklerine uygunluğuna dair kanıt,

ç) Uygun durumlarda, tıbbi cihaz parçasının veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz parçasının onaylanmış kuruluş tarafından Tıbbi Cihaz Yönetmeliği veya Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği kapsamında değerlendirilmesine ilişkin sonuçlar,

Bu değerlendirmeyi yapacak onaylanmış kuruluş, Kurumun talebi doğrultusunda uygulamanın değerlendirilmesi ve değerlendirmenin sonucuna ilişkin her türlü bilgiyi tarih sayısı eklenecekTıbbi Cihaz Yönetmeliği veya Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği kapsamında sunar. Kombine ileri tedavi tıbbi ürününün bütünüyle değerlendirilebilmesi için bu bilgilere, ilişkili uygunluk değerlendirme başvurusunda sunulan veriler ve dokümanlar dâhil edilir.

**3.3 Literatür ve Referanslar**

Bu kısımda referans alınan belgelerin bir referans listesi sunulmalıdır. Bunlar, üretici adına yapılan çalışmaların, resmi toplantı tutanaklarının veya teknik raporların yayınlanmış makaleleri, harici çalışma protokolleri olabilir. İlgili dokümanlar ve yayınlar elektronik ortamda eklenmelidir.

**Modül 3B**

Modül 3B, başvuru için bir kılavuz niteliğindedir ve alıcıda esas olarak bağışçıdaki işlevlerin aynısını yerine getirmesi amaçlanmayan (homolog olmayan kullanım) ve böylece İTTÜ olarak kabul edilen, kemik iliği veya kandan alınan önemli ölçüde işlenmemiş hücre preparatlarına ruhsat verilmesi için sunulması gereken dokümantasyon gerekliliklerini tanımlar. Akış şemaları ve nihai ürün özellikleri, talep edilen ilacın özelliklerine uyarlanacaktır.

Verilen bölümlerden birine ilişkin bilgiler uygun değilse veya herhangi bir veri mevcut değilse, bu uygun şekilde not edilmelidir ve gerekçelendirilmelidir.

Bu modülü hazırlarken, İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri Kılavuzu’da yer alan Modül 3 gerekliliklerini (İTTÜ sınıfına göre) özellikle dikkate alınız. Ayrıca, Kurum resmi internet sayfasında (www.titck.gov.tr) İTTÜ’lere ilişkin duyurular dikkate alınmalıdır.

**Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünlerinin ve doku mühendisliği ürünlerinin bitmiş ürün, etkin madde ve başlangıç malzemelerinde;**

1. Beşeri tıbbi ürün, hedeflenen tıbbi kullanıma yönelik iç ambalajında formüle edilmiş etkin maddeyi ve nihai kombinasyonunda formüle edilmiş kombine ileri tedavi tıbbi ürününü içerir. Etkin madde, mühendislik ürünü hücre ve/veya dokulardan meydana gelir.
2. İşlem görmüş hücrelerle kombine şekilde bulunan doku iskelesi, matriks, cihaz, biyomalzeme, biyomolekül ve/veya diğer bileşenler gibi ek maddeler, biyolojik kökenli olup olmadıklarına bakılmaksızın başlangıç maddeleri olarak değerlendirilir. Kültür ortamı ve büyüme faktörleri gibi etkin maddenin imalatı sırasında kullanılan ve etkin maddenin bir bölümünü oluşturması hedeflenmeyen, malzemeler hammadde olarak değerlendirilir.

**Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerine yönelik ek özel gereklilikler için aşağıdaki hükümler geçerlidir:**

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerinde kullanılan başlangıç malzemeleri:

1. Başlangıç maddesi olarak kullanılan ve 27/10/2010 tarihli ve 27742 sayılı İnsan Doku ve Hücreleri İle Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmeliğe uygun olarak üretilen insan doku ve hücrelerinin bağışlanması, tedarik edilmesi ve test edilmesine ilişkin özet bilgiler sunulur. Başlangıç maddesi olarak kanserli dokular gibi sağlıksız hücre veya dokuların kullanımı durumunda, gerekçe belirtilir.
2. Allojenik hücre popülasyonlarının birleştirilmesi durumunda, havuzlama birleştirme stratejileri ve izlenebilirliği garanti eden basamaklar açıklanmalıdır.
3. İnsan veya hayvan doku ve hücreleri üzerinden ortaya konan değişkenlik potansiyeli, imalat sürecinin validasyonu, etkin madde ve bitmiş tıbbi ürün karakterizasyonu, yöntemlerin geliştirilmesi, teknik özelliklerin belirlenmesi ve stabilitenin bir bölümü olarak açıklanır.

ç) Ksenojenik hücre bazlı ürünler için, ilgili ürünün coğrafi kaynağı, yetiştirme koşulları ve yaş gibi hayvanlara ilişkin bilgiler, özel kabul kriterleri, kaynak/donör hayvanlardaki enfeksiyonları önleme ve izleme amaçlı tedbirler, doğrudan bulaşan mikroorganizmalar ve virüsler dâhil olmak üzere tüm enfeksiyon ajanları bakımından hayvanların test edilmesi ve hayvan tesislerinin uygunluğuna dair kanıtlar hakkında bilgi verilir.

d) Genetiği değiştirilmiş hayvanlardan elde edilen hücre bazlı ürünler için, hücrelerin genetik modifikasyonuna ilişkin belirleyici özellikleri açıklanır. Transgenik hayvanlara ilişkin üretim yöntemi ve özelliklerinin belirlenmesine dair ayrıntılı açıklama yapılır.

e) Hücrelerin genetik modifikasyonu için, gen tedavisi tıbbi ürünlerine özgü teknik gereklilikler karşılanır.

f) Doku iskelesi, matriks, cihaz, biyomalzeme, biyomolekül ve/veya diğer bileşenler gibi mühendislik ürünü hücrelerle kombine şekilde bulunan ek maddelerin test standartları tanımlanır ve bu standartların uygulanmasına dair gerekçeler sunulur.

g) Tıbbi cihaz veya vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihaz tanımı kapsamına giren doku iskelesi, matriks ve cihazlar için, kombine ileri tedavi tıbbi ürününe ait gereklilikleri karşılayan bilgiler sunulur.

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerinin üretim (üretim olarak değiştirilecek) süreçleri:

1. İmalat sürecinde farklı üretim serilerinin tutarlığı ile hücrelerin işlevsel bütünlüğünü garantilemek ve bu durumu nakil, uygulama, kullanma ya da uygun farklılaşma zamanına kadar korumak amacıyla imalat süreci validasyonu yapılır.
2. Hücrelerin doğrudan matriks, doku iskelesi veya cihazların içerisinde veya üzerinde çoğaltılması durumunda, bu birleşimin hücre çoğalması işlevi ve bütünlüğü açısından hücre kültürü süreçlerinin validasyonuna yönelik bilgiler sunulur.

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünlerinin özelliklerinin belirlenmesi ve kontrol stratejisi:

1. Ürün kimliği, öncül (adventif) mikrobiyal ajanlar ve hücre bulaşıkları gibi durumlar açısından saflık, canlılık, potensiyel, karyoloji, tümörleşme ve hedeflenen tıbbi kullanıma uygunluk bakımından hücre popülasyonu veya hücre karışımının özellikleriin belirlenmesine ait bilgiler sunulur. Hücrelerin genetik stabilitesi kanıtlanır.
2. İmalat sürecinde bozunma ürünleri oluşturma kapasitesine sahip tüm ürünlere ait bilgilerin yanı sıra ürüne bağlı ve prosese bağlı saflık derecelerine ait nitel (kalitatif) ve uygun durumlarda nicel (kantitatif) bilgiler sunulur. Saflık derecesi tayininin sınırları gerekçelendirilir. İmalat sürecinde bozunma ürünleri oluşturabilecek tüm ürünlerin bilgilerinin yanı sıra ürüne ve sürece bağlı saflık derecelerine ait nitel ve nicel bilgiler sunulur.
3. Etkin madde veya bitmiş tıbbi ürüne belli salım testlerinin uygulanamadığı ancak bu testlerin önemli ara maddelere uygulandığı ve/veya sürecin yürütüldüğü durumlarda, bu durum gerekçelendirilir.

ç) Biyolojik olarak etkin moleküllerin (büyüme faktörleri ve sitokinler gibi) hücre bazlı ürünün bileşenlerini oluşturduğu durumlarda, bu moleküllerin etkileri ve etkin maddenin diğer bileşenleriyle etkileşimleri gösterilir.

d) Üç boyutlu bir yapının hedeflenen işlevin bir parçası olması durumunda, farklılaşma zamanı, hücrelerin yapısal ve işlevsel organizasyonu ve uygun durumlarda oluşturulan hücre dışı matriks ile hücre bazlı ürünlerin özelliklerinin bir kısmını teşkil eder. Gerekli durumlarda, preklinik araştırmalar fiziko-kimyasal özelliklerini tamamlar.

Hücre veya doku bazlı tıbbi ürünlerde kullanılan taşıyıcı madde bileşenleri gibi yardımcı maddeler için, hücreler veya dokular ile yardımcı maddeler arasındaki etkileşime ilişkin verilerin bulunmaması durumunda, yeni yardımcı maddelere ait gereklilikler uygulanır.

Gelişim programının tanımı, malzeme ve süreç seçimini açıklayıcı nitelikte olmalıdır. Özellikle, tıbbi ürünün son halinde bulunan hücre popülasyonunun bütünlüğü ve uyumluluğu tanımlanır.

Etkin madde ve/veya bitmiş tıbbi ürün ile ilgili özellikler ve bu madde/ürüne özgü referans değerleri tanımlanır

Modül 3B’nin tüm alt başlıkları yukarıda açıklanan genel çerçeve doğrultusunda hazırlanmış bilgileri içerir.

**3.0 İçindekiler**

Ruhsat başvurusu için verilen dosyanın Modül 3B’ye uygun olarak kapsamlı içindekiler listesinin sunulması gerekir.

**3.1 Kök Hücre Preparatının Bileşimi**

Farklı bileşimler gerektiren farklı preparatlar, 3.1.1, 3.1.2 ve 3.1.3 kısımları altında ayrı konular olarak belirtilecektir.

**3.1.1 Etken Maddelerin Bileşimi**

3.5'e göre sunulan kalite verilerine uygun olarak hücre sayısı ve sağlanan miktarın bilgisi:

CD 34+/CD45+ hücreleri: maks. ….. x 106 , nihai ürün ambalajı başına maks. ….. x 106 , nakledilen organ başına

 maks. ….. x 106 , kg başına

Çekirdekli ve. maks. ….. x 106 , nihai ürün ambalajı başına

CD45+ hücreleri: maks. ….. x 106 , nakledilen organ başına

 maks. ….. x 106 , kg başına

Varsa diğer/başka etken maddeler

Amaç: Hazırlanan preparatların en az %90'ı belirtilen varyasyon aralığında olmalıdır.

**3.1.2 Diğer Bileşenlerin Bileşimi**

Stabilizör, katkı çözeltisi, varsa rezidüel plazma, varsa resüspansiyon çözeltisi ve varsa 1 ml cinsinden tolerans aralığına sahip diğer bileşenlerin hacim oranlarının bilgisi veya yüzdelik bilgisi. Aferez protokolü veya kullanılan çözelti miktarından elde edilen verilerden hesaplanan hacim aralıklarına dair veriler. Heparin gibi yardımcı maddeler sadece ismen listelenmelidir.

Kalan hücre sayılarının bilgisi (Bkz. 3.4.4 Kaliteyi belirleyici ürün özellikleri)

Spesifik tüketilmiş preparatlar: Tüketildikten sonra hücre popülasyonu başına kalıntı hücre sayısı için üst limitin belirtilmesi (vücut ağırlığının kg'ı başına)

Stabilizör, katkı çözeltisi, varsa resüspansiyon çözeltisi ve varsa farmasötik kalitelerine ( yönetmelikteki Farmakope gibi yazılacak) ilişkin referanslar ve üretici bilgileri dahil olmak üzere, diğer bileşenlerin tam bileşimine ait bilgiler ve analiz sertifikaları.

**3.1.3 Ambalaj Boyutu**

Nihai ürün ambalajı başına hacim aralığı

Transplantasyon dozuna ulaşmak için maksimum sayıda nihai ürün ambalajı

**3.2 Başlangıç Malzemeleri**

**3.2.1 Donör Seçimi**

27/10/2010 tarihli 27742 sayılı İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmeliğe uygunluğuna

05/07/2005 tarihli 25866 sayılı Kordon Kanı Bankacılığı Yönetmeliğine uygunluğuna

04/12/2008 tarihli 27074 sayılı Kan Ve Kan Ürünleri Yönetmeliğine uygunluğuna

Kök hücre bağışından hariç tutulmaya yol açacak kriterlerin listesi

1.5.2'ye uygun olarak kritik adımların açıklanması

Eklenecekler:

Bağışçı anketleri ve varsa ilave hastalık geçmişi anketlerini ekleyiniz.

**PBSC için:** Bağışçı/hasta ön tedavisine dair bilgiler

Etkin madde ve dozaj bilgisi ile kullanılan ilaç

Kök hücre üretiminin başlaması için karar kriterleri ve gerçekleştirilecek aferez sayısı

**3.2.2 Kap**

Tıbbi cihaz üreticilerinin CE işaretli kap sistemleri için belgelerin derlenmesi.

Spesifikasyonlar

Geçimlilik veya muadili bir çalışma

Analiz sertifikaları

**3.2.3 Tıbbi Cihaz Listesi**

Kapların işaretlenmesi için kök hücre kuruluşu tarafından yapıştırılan etiketler ve varsa ilaveten yapıştırılan etiketler için etiketlerin dayanıklılığı ve yapışkanlığının yanı sıra mürekkebin ve tutkalın toksikolojik güvenliği ve migrasyon davranışı ile ilgili veriler sağlanmalıdır. (İstisna: Lazer yazıcılar ve termal transfer işlemleri için toner kullanımı)

**3.2.4 Diğer Başlangıç Malzemeleri**

**3.3 Üretim Prosedürü**

**3.3.1 Üretime dair akış şeması**

**3.3.2 Kullanılan cihazların listesi**

**3.3.3 Üretim prosedürüne dair diğer bilgiler**

Tüplerin kilitlenmesi ve bağlanması

Kilitleme tekniğinin açıklanması

 Gerekirse "Bağış Öncesi Numune alımı"ndan sonra

 Bağıştan sonra

 Diğer üretim adımlarından sonra

Sızdırmazlık kontrolüne dair bilgiler

Steril kaynak makinesinin kullanımında:

 Cihazın fonksiyonel özelliklerinin açıklanması

 Birleştirme olayının açıklanması

 Kaynak dikişlerinin sızdırmazlık kontrolüne dair bilgiler

**3.3.4 Kullanılan materyallerin listesi (Antikorlar, çözeltiler, vb.)**

Derin dondurucu cihazın fonksiyonel özelliklerinin açıklanması:

 Dolum hacmi

 Soğutma prensibi

 Soğutma oranı

 Varsa diğer bilgiler

Proses şartlarına bağlı olarak her cihaz için donma kinetiği:

 Poşetlerin/kasetlerin yüklenmesi ve konumlandırılması

 Sondaların konumlandırılması

 Test ortamının hacmi ve türü

 Talep edilen ilaç için derin dondurma koşulları ve bunların cihaz doğrulama koşullarına uygunluğu

 Varsa diğer bilgiler

**3.4 Test Prosedürü**

**3.4.1 Temel Gereklilikler**

İn proses kontroller ve nihai ürün testleri için test prosedürlerinin açıklanması,

Analiz öncesi süreç dahil olmak üzere (numune alımı, hazırlanması, taşınması, vb.)

1.5.2'ye uygun olarak analiz öncesi sürecin kritik adımlarının açıklanması

 Reaktifler

 Validasyon verileri (ayrıca bkz. ICH yönetmelikleri, http://www.ich.org/).

Not: Test kitlerini kullanırken, test kitinin adını, varsa CE işaretini, ürün numarası ve üretici adı ile belirtmek yeterlidir. Test kitlerini değiştirirken, üretici talimatlarından sapmalara ilişkin açıklama yapılacaktır; tam bir doğrulama sağlanmalıdır.

 Preparat örnekleri (pilot numune) ve sonradan muayene örneklerine (verici testi) dair bilgiler: Amaç, sayı, hacim, tür, saklama sıcaklığı ve saklama süresi.

**3.4.2 Başlangıç malzemelerinin kontrolüne dair test prosedürü**

Kan grubu serolojisi (gerekirse harici bir laboratuvar referans gösterilecek)

 AB0 özellikleri

 Rhesus özellikleri

 Antikor tarama testi

Varsa HLA saptaması

 HLA Sınıf I özellikleri

 HLA Sınıf II özellikleri

Enfeksiyon belirteçlerinin belirlenmesi için serolojik ve NAT yöntemleri (verici testi)

 CE sertifikalı tarama testleri kullanılırken enfeksiyon belirteci testine dair tablo halinde özetlenmiş bilgiler

 Şirket içi NAT testlerini kullanırken test doğrulama aşaması için tam doğru açıklama ve veriler

 Varsa ALT saptaması

 1.5.2'ye uygun olarak analiz sürecinin kritik adımlarının açıklanması

**3.4.3 Ara ürünlerin ve nihai ürünün kontrolüne dair test prosedürü**

Aşağıdaki parametreler için test yöntemlerine ilişkin ayrıntılı bilgi sağlanmalıdır:

Hacim

 Çekirdekli hücre sayısı

 CD34+ hücre sayısı

 Çekirdekli ve CD34+ hücrelerinin sayısı

 Varsa tükenmiş hücre popülasyonunun kalan hücre sayısı

 Varsa çoğalma kabiliyeti (CFU)

 Varsa eritroblastların sayısı/oranı

 Kalan eritrositlerin sayısı

 Varsa kalan trombositlerin sayısı

 Sterilite

 Görsel Kontrol

 Varsa spesifikasyona uygun olarak diğer/başka kalite kriterleri

 1.5.2'ye uygun olarak kritik adımların açıklanması

Dondurulmuş preparatlar için, preparattan elde edilen sonuçlarla preparat tüpünden alınan sonuçların eşdeğerliği gösterilmelidir (ayrıca bkz. 3.5.1).

**3.4.4 Kaliteyi belirleyici ürün özellikleri**

Test parametreleri (enfeksiyon testi parametreleri ve kalite parametreleri), spesifikasyon, test sıklığı ve test zamanı hakkında bilgi verilmelidir.

Kalite parametreleri için belirtilen spesifikasyon, preparatların en az %90'ı tarafından karşılanmalıdır.

Farklı yitilikler oluşturan (bkz. 3.1) farklı preparat hazırlama yöntemleri için (ör. zenginleştirme, tükenme), kalite parametrelerine dair kaliteyi belirleyici ürün özellikleri ayrı tablolarda belirtilmelidir.

Onayı engelleyen spesifikasyon sapmalarının belirtilmesi (üst ve alt sınır değerler).

**3.5 Kalite ve Dayanıklılık**

**3.5.1 Kalite ve dayanıklılığa ilişkin bilgiler**

Kök hücre preparatlarının kalitesini belirlemek için, kalite kontrolünden ve proses validasyonundan geriye dönük olarak toplanan verilerin kritik üretim aşamaları (proses içi kontroller) ve nihai ürün için bir tablo derlemesi sunulmalıdır.

 Veri toplamada kullanılan preparatlar, talep edilen üretim prosedürlerine uygun olarak üretilmiş olmalıdır.

 Bir ileri tedavi tıbbi ürününün hazırlanmasında alternatif olarak farklı yöntemler kullanılmış ise, her bir üretim işleminin preparatları için veriler derlenmelidir.

 Son aylarda üretilen preparatlara dair mümkün olduğunca çok bilgi sunulması gerekmektedir. Çok nadir prosedürler için, mümkünse, en az 12 preparata ilişkin veri sunulmalıdır.

 Test sonuçları tablolarda münferit değerler olarak ve gerekirse grafik şeklinde değerlendirilmiş olarak sunulmalıdır.

Dayanıklılığı göstermek için, numune tüplerinden veri elde edilebilir. Bunun için ön koşul, derin dondurucu ve çözme işlemiyle preparattan elde edilen sonuçlarla preparat tüpünden elde edilen sonuçların eşdeğerliğinin gösterildiği bir validasyondur.

Dayanıklılık, yeni verilerin sunulmasıyla onaylandıktan sonra uzatılabilir. Tarih başına aynı yaştaki en az 6 örnek tüpünden veri belirlenmelidir (çekirdekli hücrelerin (NC), CD45 + hücrelerinin, CD34 + hücrelerinin sayısı, NC canlılığı, CD34 + hücrelerinin sayısı, varsa CFU).

**3.5.2 Yöntemin tanımlanması**

Tüm test yöntemleri için, reaktiflerin ve ekipmanın yanı sıra, deneysel veriler ve istatistiksel değerlendirme de dahil olmak üzere, ön analiz ve validasyon belirtilmelidir.

Test kitlerini üretici talimatlarına göre kullanırken, isim ve üretici belirtilmelidir.

Kendi laboratuvarınızda yapmıyorsanız, HLA tiplemesi ile ilgili bilgiler (örn. harici laboratuvar, kök hücre kayıtları)

**3.5.3 Kalite ve dayanıklılığa ilişkin özet ve sonuçlar**

Kaliteye ve dayanıklılığa ilişkin sonuçlar, kullanılan yöntemler dikkate alınarak tartışılmalı ve değerlendirilmelidir.

**3.6 Diğer Bilgiler, Literatür, Referanslar**

Literatür ve referanslar eklenmelidir.

**3.7 Ekler**

Ürün özellikleri

Akış şemaları

Enfeksiyon parametreleri

Kalite parametreleri

Nakil tablosu vs.

**Modül 3A ve 3B ortak gereklilikler**

Tüm ileri tedavi tıbbi ürünleri için;

1. Hücre veya dokularla temas eden tüm maddeler dâhil olmak üzere, ileri tedavi tıbbi ürünü ile bu ürünün başlangıç ve hammaddelerinin; tedarik, imalat, ambalajlama, saklama, taşıma ve teslimatından ürünün kullanıldığı hastane, kuruluş veya özel tesise kadar izlenmesini sağlamak üzere ruhsat başvuru sahibinin kurmayı ve sürdürmeyi amaçladığı izlenebilirlik sisteminin tanımı yapılır.
2. İzlenebilirlik sistemi, 27/10/2010 tarihli ve 27742 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren İnsan Doku ve Hücreleri İle Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmeliğine uygunluk gösterir.

Kemik iliği veya periferik kan kök hücre preparatlarından alınan ileri tedavi tıbbi ürünleri için, önemli işlem görmemiş ve homolog olmayan kullanımda lütfen buna yönelik tasarlanmış bir modül olan 3B'yi kullanın. Diğer somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri, doku mühendisliği ürünleri ve gen tedavisi tıbbi ürünleri için lütfen bu amaçla tasarlanmış 3A Modülünü kullanın.

**Modül 4**

Modül 4, başvuruların sunulması sürecinde kılavuz niteliğindedir. Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünlerine, doku mühendisliği ürünlerine ve gen tedavisi tıbbi ürünlerine ilişkin ruhsat başvurusunda sunulması gereken klinik dışı belgelere yönelik gereklilikleri açıklamaktadır. Hücre bazlı gen tedavisi tıbbi ürünleri için hücre bazlı ilaçlara ilişkin gereklilikler de dikkate alınmalıdır.

Bu modülü hazırlarken, İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri Kılavuzu’da yer alan Modül 4 gerekliliklerini (İTTÜ sınıfına göre) özellikle dikkate alınız. Ayrıca, Kurum resmi internet sayfasında (www.titck.gov.tr) İTTÜ’lere ilişkin duyurular dikkate alınmalıdır.

**4.1 İçindekiler**

Ruhsat başvurusu için verilen dosyanın Modül 4’e uygun olarak kapsamlı içindekiler listesinin sunulması gerekir**.**

**4.2 Preklinik Veriler**

Preklinik gelişim programı için sunulacak belgeler, tıbbi ürünün farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin değerlendirilmesini sağlamaya yöneliktir. Başvuru sahibi, bu kapsamda elde edilen bulguları, insanlar üzerinde kullanılması durumunda (beklenen) faydalar ve (beklenen) riskler bağlamında ortaya koymalıdır. İlgili tıbbi ürün için preklinik test konseptinin hangi bilimsel kriterlere dayalı olarak derlendiği gerekçelendirilmelidir.

Destekleyici olarak ilgili bibliyografik veriler sunulabilir.

Preklinik çalışmalar için kullanılan İTTÜ, insanlarda kullanıma yönelik İTTÜ ile aynı temel üretim prosesi kullanılarak hazırlanmalıdır. Preklinik çalışmalarda kullanılan İTTÜ ile klinik kullanıma yönelik tıbbi ürün arasında üretim sürecine ilişkin farklılıklar varsa bu farklılıkların İTTÜ’nün güvenliliğini ve etkililiğini etkileyip etkilemediği gösterilmelidir.

Preklinik çalışmalara yönelik yöntemle ilgili tür ve modellerin (*in vitro* ve *in vivo* seçiminde kullanılan kriterler, preklinik genel bakış metninde tartışılarak gerekçelendirilir. Seçilen hayvan model(ler)i arasında bağışıklık yetersizliği olan, geni silinmiş insan özellikleri verilmiş veya transgenik hayvanlar bulunabilir.

Homolog modellerin (Farelerde analiz edilen fare hücreleri gibi) veya hastalık modellerinin kullanımı özellikle immünojenisite ve immünotoksisite araştırmaları varlığında değerlendirilir.

Bitmiş tıbbi ürünün bileşiminde bulunan matriks, doku iskelesi ve cihaz gibi tüm yapısal bileşenler ile hücre ürünleri, biyomoleküller, biyomalzemeler ve kimyasal maddeler gibi her türlü ek maddenin güvenlilik, uygunluk ve biyolojik uyumluluğuna dair kanıtlar sunulur. Tüm bu maddelerin fiziksel, mekanik, kimyasal ve biyolojik özellikleri göz önünde bulundurulur.

**4.2.1 Farmakodinamik**

Bu kısımda İTTÜ’nün kavram kanıtlama ilkesinin araştırılmasına dair bilgiler sunulmalıdır. Bunlar, in vitro çalışmaları ve mevcut olduğu durumlarda, amaçlanan klinik uygulamayı yansıtan uygun bir hayvan modelinde gerçekleştirilecek in vivo çalışmaları kapsar.

Ayrıca, varsa, aşağıdaki için belgeler sunulmalıdır:

İstenilen etkiyi elde etmek için gerekli ilaç miktarını (doz) belirlemeye yönelik çalışmalar

İTTÜ’nün varsayılan doku seçiciliğine veya etkisine ilişkin çalışmalar

Mümkünse, İTTÜ ekspresyonu tarafından aracılık edilen sistemik olarak aktif biyomoleküllerin süresi ve miktarı üzerine çalışmalar.

Talep edilen veya karşılaştırılabilir bir İTTÜ ile oluşturulmuş klinik veriler destekleyici olarak sunulabilir. Bir hayvan modelinin yokluğunda in vivo çalışmaların olmaması bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir

**Gen tedavisi tıbbi ürünleri için gereklilikler:**

Preklinik güvenlilik verilerinin uygunluk düzeyini belirlemek amacıyla kullanılan preklinik çalışmaların düzeyini ve çeşidini belirlemede, tasarım şekli ve gen tedavisi tıbbi ürününün tipi göz önünde bulundurulur.

1. Önerilen terapötik kullanıma (Örn: farmakodinamik “kavram kanıtlama” çalışmaları) yönelik etkilere ait in vitro ve in vivo çalışmalar uygulanır. Bu amaç için, modeller ve ilgili hayvan türleri kullanılırak nükleik asit dizilerinin hedeflenen organlara/hücrelere ulaştığı ve ifadelendiği, istenen fonksiyonu sağladığı kanıtlanır.
2. Hedef seçiciliği: Gen tedavisi tıbbi ürününün seçici veya hedefle sınırlı bir işlevinin olması amaçlandığında, hedef hücre ve dokulardaki özgüllüğü ile işlevsellik ve etkililiğin süresini teyit eden araştırmalar yapılır.
3. Nükleik asidin amaçlanan hedefe (organ veya hücreler) ulaşıp ulaşmadığına dair çalışmalar.

Hedef hücrelerde transgen ekspresyonunun gücü ve süresi ile ilgili çalışmalar.

**Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünleri  için gereklilikler:**

1. Birincil farmakolojik çalışmalar, kavram kanıtlamasını açıklamaya yeterli olmalıdır. Hücre bazlı ürünlerin çevre dokular ile etkileşimi araştırılır.
2. İstenen etkiyi/etkili dozu elde etmek için gereken ürün miktarı ve ürün tipine bağlı olarak dozlama sıklığı belirlenir.
3. İlgili protein(ler) dışındaki biyolojik olarak etkin moleküller salgılanabildiğinden veya ilgili protein(ler)in istenmeyen hedef bölgeleri etkileyebildiğinden; somatik hücre tedavisi tıbbi ürünü, doku mühendisliği ürünü veya ek maddelerin istenen terapötik etkisiyle ilişkili olmayan fizyolojik etki potansiyellerini değerlendirmek üzere yapılan ikincil farmakolojik çalışmalar dikkate alınır.

**4.2.2 Farmakokinetik**

Absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım ile ilgili geleneksel çalışmalar genellikle İTTÜ ile ilgili değildir. Ancak, aşağıdaki çalışmalarda İTTÜ’ye özgü belgelerin sunulması gerekmektedir:

Buna ek olarak, İTTÜ’nün gerekli olan herhangi bir eşzamanlı kullanılan ilaç veya tıbbi cihaz ile olası etkileşimleri hakkında bilgi sağlanmalıdır.

Farmakokinetik çalışmaların eksikliği bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir.

**Gen tedavisi tıbbi ürünleri için gereklilikler:**

1. Biyodağılım çalışmaları arasında persistans, klerens ve mobilizasyon konulu incelemeler olmalıdır. Biyodağılım çalışmaları ayrıca *germline* bulaşma riskini de açıklamalıdır.
2. Başvuruda ürünün çevreye yayılma araştırmaları ve üçüncü kişilere bulaşma riskine ilişkin bilgiler, ilgili ürünün tipi bazında tam olarak gerekçelendirilmemiş ise çevresel risk analizi ile birlikte sunulur.
3. Biyolojik dağılım, persistans, klirens (eliminasyon) ve mobilizasyon ile ilgili veriler.

Germ hattına gen transferinin dâhil edilmemesi.

**Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünleri  için gereklilikler:**

1. Emilim, dağılım, metabolizma ve atılımı incelemek amacıyla yürütülen geleneksel farmakokinetik çalışmalara gerek duyulmaz. İlgili ürünün başvurusunda aksi gerekçelendirilmedikçe canlılık, uzun ömürlülük, büyüme, farklılaşma ve göç gibi parametreler araştırılır.
2. Sistematik olarak etkin biyomoleküller üreten somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünleri söz konusu olduğunda bu moleküllerin dağılımı, kalıcılığı ve ekspresyon miktarı araştırılır.
3. Hücrelerin canlılık, yaşam süresi, dağılım, büyüme, farklılaşma ve göçü ile ilgili veriler

**4.2.3 Toksikoloji**

Bu kısımda ilacın ve varsa katkı maddelerinin toksikolojisine dair belgeler sunulmalıdır. Temeli oluşturan çalışmaların İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) ilkelerine göre yürütülmesi beklenmektedir.

Çalışmaların gözlem süresi gerekçelendirilmeli ve etkin maddenin beklenen persistansı dikkate alınmalıdır. Uygulama yolu ve uygulama sayısı planlanan klinik uygulamayı yansıtmalıdır.

Toksikoloji çalışmaları genellikle potansiyel immünojenisite, immünotoksisite ve tümörijenisite çalışmalarını içerir. İlaca bağlı olarak örn. trombojenite veya lokal tolerans için başka araştırmalar gerekli olabilir.

Aşağıdaki Avrupa İlaç Ajansı (EMA) belgeleri, gen tedavisi tıbbi ürünlerinin toksikoloji çalışmaları için kılavuz niteliğinde kullanılmalıdır:

Kılavuz: EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006 – *Non clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products*

Kılavuz: CPMP/BWP/3088/99 - *Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products*

**Gen tedavisi tıbbi ürünleri için gereklilikler:**

1. Gen tedavisi tıbbi ürününün toksisitesi değerlendirilip, buna ek olarak, ürün tipine bağlı etkin madde ve yardımcı maddelerin her birine özgü testler yapılır. İfadelenen nükleik asit dizileri ile ilgili ürünlerin *in vivo* etkilerinin beklenmeyen fizyolojik fonksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır.
2. Tek doz toksisite çalışmaları, persistans araştırmalarında kullanılan güvenlilik farmakolojisi ve farmakokinetik çalışmaları ile birleştirilebilir.
3. Gönüllülerde çoklu doz uygulaması hedeflendiği durumlarda tekrarlayan doz toksisite çalışmaları sunulur. Uygulama yolu ve şeması, planlanan klinik dozajlamayı en iyi şekilde yansıtmalıdır. İnsanda tek doz uygulamasının uzun süreli nükleik asit dizi işlevselliğine yol açtığı vakalarda için, tekrarlayan toksisite çalışmaları yapılır. Gen tedavisi tıbbi ürünü persitansına ve beklenen potansiyel risklere bağlı olarak, çalışma süresi standart toksisite çalışmalarından uzun olabilir. Süre ile ilgili düzenlemeye dair gerekçe sunulur.

ç) Genotoksisite araştırılır. Ancak standart genotoksisite araştırmaları, yalnızca belirli bir safsızlık veya hücre içine gönderim sisteminin bir bileşenini test etmek gerektiğinde yapılır.

1. Karsinojenisite araştırılır. Kemirgen ömrü boyunca standart karsinojenisite çalışmalarına gerek duyulmamakla birlikte, ürüntipine göre ilgili *in vitro/in vivo* modellerde potansiyel tümör oluşturma özelliği değerlendirilir.

e) Doğurganlık ve gelişimsel toksisite: Doğurganlık ve genel üreme işlevleri üzerine etki konusundaki araştırmalar sunulur. İlgili ürünün başvurusunda aksi gerekçelendirilmedikçe embriyo-fetal,perinatal toksisite ve *germline* bulaşma çalışmaları sunulur.

f) Ek toksisite çalışmaları:

Entegrasyon çalışmaları: Entegrasyon çalışmalarının, örneğin nükleik asit dizilimlerinin hücre çekirdeğine giriş yapmamasından dolayı eksikliği bilimsel açıdan gerekçelendirilemiyorsa, her türlü gen tedavisi tıbbi ürünü için entegrasyon çalışmaları sunulur. Entegrasyon yetisi bulunması beklenmeyen gen tedavisi tıbbi ürünleri için, biyodağılım verilerinin *germline* bulaşmaya işaret etmesi durumunda entegrasyon çalışmaları uygulanır.

 Potensiyel immünojenik ve immünotoksik etkiler araştırılır.

**Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve doku mühendisliği ürünleri  için gereklilikler:**

1. Bitmiş tıbbi ürünün toksisitesi değerlendirilir. Etkin madde(ler), yardımcı madde(ler), ek madde(ler) ve proses kaynaklı safsızlıklara ait yapılan her türlü test açıklanır.
2. İzlem süreleri, standart toksisite çalışmalarından daha uzun süreli olabilir ve tıbbi ürünün farmakodinamik ve farmakokinetik profili ile beklenen yaşam döngüsü ifade edilir. İzlem süresi gerekçelendirilir.
3. Ürünün tümör oluşturma potansiyelinin bulunmadığı durumlarda karsinojenisite ve genotoksisite çalışmalarına gerek yoktur.

ç) Potensiyel immünojenik ve immünotoksik etkiler araştırılır.

1. Hayvan hücreleri içeren hücre bazlı ürünler olduğunda, ksenojenik patojenlerin insana bulaşması gibi ilgili özel güvenlik önlemlerine değinilir.

**4.3 Literatür ve Referanslar**

Bu kısımda, referans alınan belgelerin bir referans listesi eklenmelidir. Bunlar yayınlanmış makaleler, üretici adına yürütülen çalışmaların harici çalışma protokolleri, resmi istişare protokolleri veya teknik raporlar olabilir. İlgili dokümanlar ve yayınlar elektronik ortamda eklenmelidir.

**4.3.1 Klinik dışı çalışmaların tablo özeti**

Lütfen İTTÜ'nün değerlendirilmesine katkıda bulundukları sürece, hem kendi çalışmalarınızı hem de diğer bilimsel bulgulara ilişkin klinik dışı çalışmaları ve sonuçları tablo halinde sunun. Hangi verilerin sizin çalışmalarınızdan, hangi verilerin üçüncü taraf çalışmalarından geldiği açıkça belirtilmelidir.

**Modül 5**

Klinik veriler, üretici tarafından yapılan çalışmalar, yayınlar, klinik sonuçların sonrasında yapılan değerlendirmeler gibi bilimsel yöntemlere göre hazırlanmış tıbbi bilişsel verilerden oluşabilir.

İTTÜ’nün karakterizasyonuna dair klinik sonuçlar, mevcut olduğu ve ilgili ürün için uygulanabilir ise, burada gösterilen sırada sunulmalıdır. Verilen maddelerden birinin uygun olmadığı kabul edilirse veya veri mevcut değilse bu uygun şekilde belirtilmelidir.

Başvurunun hazırlanmasına yardımcı olması için kılavuzlara ilişkin aşağıdaki referanslar kullanılabilir.

Bireysel hasta için Sağlık Bakanlığı onayı doğrultusunda yapılan klinik denemeler.

Klinik kısım, ilgili tüm klinik çalışmaların ayrıntılı bir açıklaması ile bir özet içermelidir).

İTTÜ’nün klinik çalışmalarına/uygulama gözlemlerine ilişkin yayınlar veya veriler dikkate alınmalıdır. Buna ek olarak, değerlendirilecek olan İTTÜ’nün etkililiğinin ve güvenliliğinin değerlendirilmesi ile ilgili olabilecek tüm mevcut veriler de sağlanmalıdır.

Ayrıca, hastaların neden onaylanmış tıbbi ürünler veya diğer tedavi yöntemleri ile yeterince tedavi edilemedikleri açıklanmalıdır.

**Tüm ileri tedavi tıbbi ürünleri için aşağıdaki hükümler geçerlidir:**

Bu bölümdeki gereklilikler Beşeri Tıbbi Ürünler Yönetmeliğinin ekinde yer alan “Modül 5” gerekliliklerine ilave şartlar getirir niteliktedir.

 İleri tedavi tıbbi ürünlerinin klinikteki uygulaması, belirli eş zamanlı kullanım gerektiren tedaviler ve cerrahi girişimler gerektirdiğinde, tedavi girişimi tümüyle incelenip açıklanır. Bu prosedürlerin klinik gelişim sürecinde standardizasyonu ve optimizasyonu konusunda bilgiler sunulur. İleri tedavi tıbbi ürününün uygulanması veya vücuda yerleştirilmesi için gereken cerrahi prosedürler sırasında kullanılan tıbbi cihazların, ileri tedavi tıbbi ürününün etkililiği veya güvenliliğine etki edebileceği durumlarda bu cihazlar hakkında bilgi sunulur.

Uygulama, vücuda yerleştirme veya izlem faaliyetlerini gerçekleştirmek için gerekli olan uzmanlık alan(lar)ı tanımlanır. Gerekli durumlarda bu ürünlerin kullanımı, uygulanması veya vücuda yerleştirilmesi konusunda sağlık mesleği mensuplarına yönelik eğitim planı açıklanır.

İleri tedavi tıbbi ürününün doğasına bağlı olarak klinikteki gelişim boyunca ürünün imalat sürecinin değişebilmesi nedeniyle, karşılaştırılabilirliği gösteren ek çalışmalara gerek duyulabilir.

Klinik gelişim süreci boyunca potansiyel enfeksiyöz ajanlar veya hayvan kaynaklı malzemenin kullanımından doğan riskler ve bu tür risklerin giderilmesinde alınan önlemler açıklanır.

Doz seçimi ve kullanım şeması, doz tespit çalışmalarıyla anlatılır.

Önerilen endikasyonların etkililiği, hedeflenen kullanımda klinik açıdan anlamlı sonlanım noktaları (vekil belirteçler, immünolojik parametreler) kullanılarak elde edilen ilişkili sonuçlarla desteklenir. Bazı klinik koşullarda uzun süreli etkililiği gösteren kanıtlar gerekli olabilir. Bu durumda, uzun süreli etkililiğin değerlendirilmesinde kullanılan strateji anlatılır.

Risk yönetimi planına, güvenilirlik ve etkililiğe ait uzun süreli izlem stratejisi eklenir.

Kombine ileri tedavi tıbbi ürünleri için, etkililik ve güvenilirlik çalışmaları kombine ürünün tamamına yönelik tasarlanır ve uygulanır.

**5.1 İçindekiler**

Ruhsat başvurusu için verilen dosyanın Modül 5’e uygun olarak kapsamlı içindekiler listesinin sunulması gerekir.

**5.2 İleri Tedavi Tıbbi Ürünün Etkililiği ve Güvenliliğine Dair Klinik Veriler**

EMA’nın Genetiği Değiştirilmiş Hücreler İçeren Tıbbi Ürünlere Dair Kalite, Preklinik ve Klinik Kılavuzu GTTÜ’lerin klinik çalışmaları için kılavuz niteliğinde kullanılmalıdır.

**Gen tedavisi tıbbi ürünleri için gereklilikler:**

İnsan farmakokinetik çalışmaları: Aşağıdaki maddeler insanda yürütülen farmakokinetik çalışmalara dâhildir.

1. Gen tedavisi tıbbi ürününün atılımını inceleyen çalışmalar,
2. Biyodağılım çalışmaları,
3. Tıbbi ürün gen ifade parçalarına (protein ve genom ifadeleri) yönelik farmakokinetik çalışmalar.

İnsan farmakodinamik çalışmaları: İnsanda yürütülen farmakodinamik çalışmalar, gen tedavisi tıbbi ürününün uygulamasından sonraki nükleik asit diziliminin ekspresyonunu ve işlevini içerir.

Güvenilirlik çalışmaları: Güvenilirlik çalışmaları aşağıdaki maddeleri içerir.

a) Replikasyon yetisi olan vektörün oluşturulması,

b) Yeni suşların oluşturulması,

c) Genom dizilimlerinin yeniden çeşitlendirilmesi,

ç) İnsersiyonel mutajenisiteye bağlı neoplastik proliferasyon.

EMA’nın Hücre Bazlı Tıbbi Ürünlere Dair Kılavuzu SHTTÜ ve DMÜ’lerin klinik çalışmaları için kılavuz niteliğinde kullanılmalıdır.

**Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri için gereklilikler:**

Etki mekanizması tanımlanan aktif biyomolekülün üretimine bağlı olan somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri:

Uygun durumlarda, Etki mekanizması tanımlanan aktif biyomolekülün üretimine bağlı olan somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri için bu moleküllerin özellikle dağılım, süresi ve ifade düzeyi olmak üzere farmakokinetik profili açıklanır.

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürün bileşenlerinin klinik gelişim sürecindeki biyodağılımı, persistansı ve uzun dönem greftlenmesi:

Somatik hücre tedavisi tıbbi ürün bileşenlerinin klinik gelişim sürecindeki biyodağılımı, persistansı ve uzun dönem greftlenmesi açıklanır.

Güvenlilik çalışmaları: Güvenlilik çalışmaları aşağıdaki maddeleri içerir:

1. Uygulama sonrası dağılım ve greftlenme,
2. Ektopik greftlenme,
3. Onkojenik transformasyon ve hücre/doku soy uyumluluğu,

**Doku mühendisliği ürünleri için aşağıdaki hükümler geçerlidir:**

Farmakokinetik çalışmalar; Geleneksel farmakokinetik çalışmaların doku mühendisliği ürünleri ile ilişkili olmadığı durumlarda, klinik geliştirme sürecinde doku mühendisliği ürün bileşenlerinin biyodağılımı, persistansı ve bozunmasını içerir.

Farmakodinamik çalışmalar; Doku mühendisliği ürünlerinin özelliklerine göre tasarlanarak üretilir. Hedeflenen rejenerasyonun sağlanması için onarım ve yerine koymaya yönelikkavram kanıtlama ve ürünün kinetik özelliklerini içeren veriler sunulur. Hedeflenen işlev(ler) ve yapı ile ilişkili uygun farmakodinamik parametreler dikkate alınır.

Güvenlilik çalışmaları; Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri gereklilikleri uygulanır.

**5.2.1 Etkililik**

**Burada etkililiğe dair klinik uygulamalardan/çalışmalardan elde edilen sonuçlar özetlenmeli ve özellikle aşağıdakilere dikkat edilmelidir:**

Hastaların altta yatan hastalığı, genetik özellikleri (örn. HLA genotipi), tedavi edilen hasta sayısı,

Doz ve dozaj rejimi (eşlik eden tedavi dâhil olmak üzere), tedavi süresi,

Etki (süreç, mekanizma, araştırılan sonlanım noktaları (vekil belirteçler, immünolojik parametreler) etkinin geri çevrilebilirliği),

Biyodağılım ve atılım

**5.2.2 Güvenlilik**

Burada, klinik uygulamalara/çalışmalara ilişkin ciddi istenmeyen etkiler (şüphelenilen vakalar), hasta ile ilgili değerlendirme verilerini belirten organ sistemlerine (Sistem Organ Sınıfları) göre tablo halinde (özet tabloları) listelenmelidir (sıralama listesi). İlaveten, tümör oluşumu, otoimmünite ve tolerans riski tahmin edilmeli ve özel önlemler alınmalıdır.

**5.3 Yarar – Risk Analizi**

Planlanan tedavinin fayda-risk analizinde (eşlik eden tedavi (Ör. cerrahi, ilaç) dâhil olmak üzere), potansiyel uzun vadeli sekeller ile hastalığın tedavisi için diğer tedavi seçenekleri de dâhil olmak üzere, hastalığın şiddeti dikkate alınmalıdır. Buna ait klinik uygulama verileri mevcut değilse analiz literatür verilerine dayalı olarak gerçekleştirilebilir (Kaynak referansı ile).

**5.4 Literatür ve Referanslar**

Referans gösterilen yayınlanmış makaleler de dâhil olmak üzere belgelerin kopyaları, resmi ileri tedavi tıbbi ürünü danışmalarının protokolleri veya diğer ilgili (kamuya açık olmayan) kılavuzlar buraya dâhil edilmelidir.

**5.5 Ek**

Klinik çalışmaların/verilerin sunulması

Çalışma raporları (Nihai ya da ara raporlar)

Uygulama protokolü

1. Başvuru sahibi yılda sadece çok az sayıda hastayı tedavi ediyorsa, yukarıda belirtilen ilkelerin ne ölçüde uygulanabileceğine dair tamamlayıcı bilgi

İlaç kaydına ek olarak burada ileri tedavi tıbbi ürününün güvenliliği için sistematik izleme sorguları yapılır. Belirtilecek 3 nokta başvuru sahibi için yol gösterme amaçlıdır. Tedavi edilen hasta sayısının az olması durumunda şüpheli yan etki olaylarının kayıt altına alınması için planlanan bir veri tabanından feragat edilebilir. Ancak, şüpheli yan etki olaylarının kaydedilmesi ve dosyalanması için mevcut sistemde daha sonra ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. [↑](#footnote-ref-1)
2. Kılavuzda dikkat edilecek noktaların örnek listesi (EMEA/149995/2008) Madde 6.1: “Scientific rationale for specific rules for post‐authorisation surveillance of advanced therapy medicinal products“http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Regulatory\_and\_procedural\_guideline/2009/10/WC500006326.pdf [↑](#footnote-ref-2)