

Belirli tıbbi cihazlarda CMR/ED ftalat mevcudiyetinin fayda-risk değerlendirmesi hakkında rehber  
(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)



## Sağlık Riskleri, evresel Riskler ve Ortaya ıkan Riskler Hakkında Bilim Kurulu

**SCHEER**

belirli tıbbi cihazlarda kanserojen, mutajen, üreme için toksik (CMR) veya endokrin bozucu (ED) zelliklere sahip ftalatlar dâhil ftalatların mevcudiyetinin fayda-risk değerlendirmesi hakkında

**REHBER**



SCHEER bu dokümanı 18 Haziran 2019 tarihindeki genel kurulda kabul etmiştir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## ÖZET

SCHEER'den, yetkilendirmenin yasal yükümlülükler bölümünde belirtilen kriterler uyarınca, Tüzük'te belirtilen tıbbi cihazlarda kanserojen, mutajen, üreme için toksik (CMR) veya endokrin bozucu (ED) özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip olan ftalatların varlığının fayda-risk değerlendirmesine (BRA) ilişkin rehber doküman sağlanması talep edilmiştir.

Ftalatlar sanayide, polimerlerin plastikleştiricileri olarak, kaplamalı kumaşlar ve çatı kaplama membranları gibi çeşitli uygulamalarda, ayrıca tıbbi cihazlar, yapıştırıcılar, boyalar, mürekkepler ve enterik kaplı tabletlerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Di-2- (etilheksil) ftalat (DEHP) tıbbi cihazlarda en yaygın kullanılan ftalattır. Dimetil ftalat (DMP) ve dietil ftalat (DEP) plastikleştirici olarak değil, örn. kozmetiklerde, tıbbi cihazlarda ve ev ürünlerinde katkı maddesi olarak kullanılır.

Ftalatların, içine katıldığı polimerler ile etkileşimi zayıftır; bu nedenle ürünle temas halinde ise plastik üründen çevreye ve insan vücuduna ftalatlar salınabilir.

(AB) 2017/745 sayılı Tıbbi Cihaz Tüzüğü, CMR 1A/1B ve/veya ED maddelerinin; tıbbi cihazlarda uygun bir gerekçe sunulduğunda ağırlıkça yüzdeleri (w/w) % 0.1 'lik bir konsantrasyonun üzerinde kullanılmasına izin verir (Ek I, Bölüm II Kısım 10.4). Böyle bir gerekçe için, alternatif maddelerin, materyallerin, tasarımların ve tıbbi tedavilerin mevcudiyeti de dâhil olmak üzere birkaç adım değerlendirilmelidir. Ayrıca, bu tür alternatiflerle ilişkili risk, MDR Ek I Bölüm II Kısım 10.4.1 kapsamında yer alan CMR 1A/1B ve/veya ED tanımlı ftalatların kullanım riskine karşı değerlendirilmelidir. Ancak, risk tek başına dikkate alınacak tek parametre değildir: olası alternatiflerin tıbbi cihazın işlevselliği, performansı ve genel fayda-risk oranı üzerindeki etkisi de değerlendirilmelidir.

Bu Rehber, tıbbi cihazlarda ve/veya bu cihazlarda kullanılan parçalarda veya materyallerde ağırlıkça yüzdeleri (w/w) % 0.1 'in üzerinde CMR 1A veya 1B ve/veya ED ftalatların (CMR/ED ftalatlar) varlığının gerekçelendirilmesi için bir BRA'nın nasıl gerçekleştirileceğine ilişkin metodolojiyi açıklar. Ayrıca, tıbbi cihazlarda kullanılan bu ftalatlar için alternatif malzemeler, tasarımlar veya tıbbi tedaviler dâhil olmak üzere olası alternatiflerin değerlendirilmesini de açıklar.

İmalatçılar, onaylanmış kuruluşlar ve düzenleyici kurumlar gibi ilgili paydaşlar tarafından kullanılması amaçlanmıştır.

Bu Rehberin yaklaşımı ayrıca tıbbi cihazlarda bulunan diğer CMR/ED maddelerine yönelik BRA için de kullanılabilir.

Bu Rehber tıbbi cihazlarda CMR/ED ftalatlarının kullanımıyla ilgili BRA için hazırlanması sırasında SCHEER teorik olarak bir dizi BRA metodolojisinin mevcut olduğunu fark etmiştir. Ancak, tıbbi cihazlarda kullanılacak potansiyel ilgili alternatifler için BRA'ya ilişkin önemli miktarda veri eksikliği söz konusudur. Bu nedenle SCHEER, imalatçıları tıbbi cihazlardaki CMR/ED ftalatlar için bu tür alternatiflere ilişkin yüksek kalitede veri üretmeye teşvik eder.

Yeni bilimsel kanıtlara bağlı olarak, üç yıllık bir uygulama döneminden sonra bu Rehberlerin kullanımının ve kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Rehberler, fayda-risk değerlendirmesi, CMR/ED ftalatları, tıbbi cihazlar, SCHEER.

**Atıfta bulunulacak kılavuzlar:** SCHEER (Sağlık Riskleri, Çevresel Riskler ve Ortaya Çıkan Riskler Bilimsel Komitesi), belirli tıbbi cihazlarda kanserojen, mutajen, üreme için toksik (CMR) ftalatlar ya da endokrin bozucu (ED) özelliklere sahip olan ftalatlar da dâhil ftalat mevcudiyetinin fayda-risk değerlendirmesine ilişkin son versiyonu 18 Haziran 2019'da SCHEER genel kurulunda kabul edilen Rehber.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## TEŞEKKÜR

Çalışma Grubu üyelerine bu görüőe değerli katkılarından ötürü teşekkür ederiz. Çalışma Grubu üyeleri:

### SCHEER üyeleri:

Teresa Borges  
Rodica Mariana Ion  
Wim H. de Jong (Baőkan ve Raportör)  
Demosthenes Panagiotakos  
Emanuela Testai  
Theo Vermeire

### SCCS üyeleri:

Ulrike Bernauer  
Christophe Rousselle

### Dış uzmanlar:

Stéphane Bégué (Etablissement Français du Sang, EFS, Paris, Fransa)  
Hilde B. M. Kopperud (Nordic Institute of Dental Materials, Oslo, Norveç)  
Maria Rosaria Milana (Istituto Superiore di Sanità, Dip. Ambiente e Salute, Roma, İtalya)  
Tanja Schmidt (Ansbach University of Applied Science, Ansbach, Almanya)

### AB Kurumlarından uzmanlar:

Francesco Pignatti (Avrupa İlaç Ajansı)  
Evgenia Stoyanova (Avrupa Kimyasallar Ajansı)  
Katarina Volk (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)

Çalışma Grubu üyelerinin tüm deklarasyonları aşağıdaki web sayfasında mevcuttur:  
[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/experts/declarations/scheer\\_wg\\_en](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/experts/declarations/scheer_wg_en)

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

### Bilimsel Komiteler hakkında (2016-2021)

İki bağımsız gıda dışı Bilimsel Komite, tüketici güvenliği, halk sağlığı ve çevre ile ilgili politika ve öneriler hazırlarken Komisyona ihtiyaç duyduğu bilimsel tavsiyeyi sağlar. Komiteler ayrıca mevcut veya potansiyel bir tehdit oluşturabilecek yeni veya ortaya çıkan problemlere Komisyonun dikkatini çekmektedir. Bunlar: Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi (SCCS) ve Sağlık Riskleri, Çevresel Riskler ve Ortaya Çıkan Riskler Bilimsel Komitesi (SCHEER). Bilimsel Komiteler, ilgili bilimsel verileri gözden geçirir ve değerlendirir ve potansiyel riskleri değerlendirir. Her Komite, dünyanın her yerinden kamu yararına çalışmaya kendini adanmış üst düzey bağımsız bilim insanlarından oluşur.

Buna ek olarak, Komisyon, Avrupa Gıda Güvenliği Ajansı (EFSA), Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ve Avrupa Kimyasallar Ajansı (ECDC) gibi diğer Birlik organlarının çalışmalarına dayanır.

### SCHEER

Bu Komite, Komisyon servislerinin talebi üzerine, sağlık riskleri, çevresel riskler ve ortaya çıkan risklerle ilgili sorular hakkında Görüşler sunmaktadır. Komiteler aşağıdaki soruları ele alır:

- çevresel ortamdaki kirleticilerle ilgili sağlık riskleri ve çevresel riskler ve hava kalitesi, su, atık ve topraklarla ilgili diğer biyolojik ve fiziksel faktörler.
- antimikrobiyal direnç, nanoteknoloji, tıbbi cihazlar ve gürültü ve elektromanyetik alanlar vb. fiziksel tehlikeler gibi tüketici güvenliği veya halk sağlığı için kapsamlı bir risk değerlendirmesi gerektiren karmaşık veya çok alanlı konular.

### SCHEER üyeleri

Roberto Bertollini, Teresa Borges, Wim de Jong, Pim de Voogt, Raquel Duarte-Davidson, Peter Hoet, Rodica Mariana Ion, Renate Kraetke, Demosthenes Panagiotakos, Ana Proykova, Theo Samaras, Marian Scott, Remy Slama, Emanuela Testai, Theo Vermeire, Marco Vighi, Sergey Zacharov

### İletişim

Avrupa Komisyonu  
DG Sağlık ve Gıda Güvenliği  
Müdürlük C: Halk Sağlığı, Ülke Bilgisi, Kriz Yönetim  
Birimi C2 – Ülke Bilgisi ve Bilimsel Komiteler  
Ofis: HTC 03/073 L-2920 Luxembourg  
[SANTE-C2-SCHEER@ec.europa.eu](mailto:SANTE-C2-SCHEER@ec.europa.eu)

© Avrupa Birliği, 2020

ISSN 2467-4559

doi: 10.2875/784367

ISBN 978-92-76-15387-0

EW-CA-20-001-EN-N

Bilimsel Komitelerin Görüşleri, komitelerin üyesi olan bağımsız bilim adamlarının görüşlerini sunar. Avrupa Komisyonu'nun görüşlerini yansıtmayabilir. Görüşler Avrupa Komisyonu tarafından yalnızca orijinal dillerinde yayınlanmaktadır.

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/policy/index_en.htm)

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	3
A. Tıbbi cihazlarda kullanılan CMR ve/veya endokrin bozucu ftalatların fayda risk değerlendirmesi hakkında REHBER .....	6
1. Giriş .....	7
2. Fayda-Risk Değerlendirmesi Çerçevesi .....	9
3. Tıbbi cihazda ftalat varlığının değerlendirilmesi.....	14
4. Olası alternatif maddelerin, materyallerin, tasarımların veya tıbbi tedavilerin değerlendirilmesi... 17	
5. CMR/ED ftalatlara karşı potansiyel ilgili alternatif maddelerin, materyallerin, tasarımların veya tıbbi tedavilerin değerlendirilmesi.....	21
6. CMR/ED ftalat kullanımı için gerekçe .....	22
7. Fayda değerlendirmesi .....	24
7.1 Materyal faydası .....	24
7.2 Klinik faydalar .....	25
8. Fayda-Risk Değerlendirmesine ilişkin yöntemler.....	26
9. Belirsizlik analizi.....	27
10. Sonuçlar .....	29
11. Kamuoyu görüşü sürecinde alınan görüşlerin değerlendirilmesi.....	30
B. REFERANSLAR.....	31
C. EKLER .....	34
Ek 1: CMR/ED ftalatların kullanımı ile ilgili fayda-risk değerlendirmesi hakkında SCHEER Yetkisi..	34
Ek 2: CMR ve/veya ED maddeler hakkında Tıbbi Cihaz Tüzüğü (2017/745 sayılı Tüzük).....	37
Ek 3: Tanımlar/açıklamalar - Referanslar - Sözlük .....	39
Ek 4: CMR ve/veya ED maddeler .....	44
Ek 5: CMR ve/veya ED ftalatlara ilişkin mevzuat.....	46
Ek 6: Tıbbi cihazlarda ftalatların kullanımı.....	50
Ek 7: Fayda risk değerlendirmesi yaklaşımları .....	52

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## A. Tıbbi cihazlarda kullanılan CMR ve/veya endokrin bozucu ftalatların fayda risk değerlendirmesi hakkında REHBER

### Kapsam

Tıbbi cihazlara ilişkin (AB) 2017/745 sayılı Tüzük (MDR)'ün, Ek I "Genel Güvenlilik ve Performans Gereklilikleri", Bölüm II "Tasarım ve imalat ile ilgili gereklilikler" Kesim 10.4'ü; bir tıbbi cihazdan salınabilecek maddelerin mevcudiyeti ile ilgilidir. Ek I Bölüm II 10.4.1; 1A ve 1B kategorilerinden kanserojen, mutajen veya reprotoksik (üreme için toksik) (CMR) olan maddelerin veya insanlar üzerinde olası ciddi etkilere dair bilimsel kanıtların bulunduğu endokrin bozucu (ED) özelliklere sahip maddelerin, yalnızca 10.4.2'de listelenen bir dizi kritere göre gerekçelendirilmesi halinde, cihazlarda veya cihazların parçalarında ya da cihazlarda kullanılan materyallerde ağırlıkça yüzdeleri (w/w) % 0.1'in üzerinde bulunacağını belirtir.

Bu Rehber<sup>1</sup>, CMR 1A veya 1B ve/veya ED ftalatların (CMR/ED ftalatlar), tıbbi cihazlarda ağırlıkça yüzdeleri % 0.1'in (w/w) üzerinde bulunmasının gerekçelendirilmesi için bir fayda-risk değerlendirmesinin (BRA) nasıl gerçekleştirileceğine yönelik metodolojiyi açıklar. Ayrıca, alternatif materyaller, tasarımlar veya tıbbi tedaviler dâhil olmak üzere tıbbi cihazlarda kullanılan bu ftalatlar için olası alternatiflerin değerlendirilmesini de açıklar. Bu rehberin, imalatçılar, onaylanmış kuruluşlar ve düzenleyici kurumlar gibi ilgili paydaşlar tarafından kullanılması amaçlanmıştır.

Bu Rehber, MDR'nin Ek I 10.4.1'inde belirtilen tıbbi cihazlar ve bu cihazların bileşenleri için geçerlidir. Tıbbi cihazın kendi kullanımının BRA'sına yönelik bilgi sağlamaz. Ancak, BRA açıklandığı şekilde, münferit tıbbi cihazlar için risk yönetim sistemine entegre edilebilir. Genel olarak tıbbi cihazların BRA'sı için paydaşlar MEDDEV 2.7/1, revizyon 4. Bölüm A7.2'ye yönlendirilir. Ek bilgiler, örneğin FDA 2016, 2018, EN ISO 14971, ISO/TR 24971 dokümanları gibi başka kaynaklarda bulunabilir. Herhangi bir riskin kabul edilebilirliğinin, tıbbi cihazın kullanımının faydasına göre değerlendirildiği unutulmamalıdır.

Bu Rehberde "hasta" kelimesi kullanıldığında, bu aynı zamanda, profesyonel kullanıcıları ve tıbbi cihaza maruz kalan diğer kişileri de (örn. kan bağışı durumunda bağışçılar) kapsar.

Bu Rehberin Ek 1'inde yetkilendirme, Ek 2'sinde tıbbi cihazdan salınabilecek ve hastalar için risk oluşturabilecek maddelerin kullanımına ilişkin MDR'nin Ek I Bölüm II 10.4'ü ve Ek 3'ünde bu Rehberde kullanılan tanımlar açıklanmaktadır.

<sup>1</sup> (AB) 2017/745 sayılı Tüzük Ek I, Kısım II Bölüm 10.4.3 ve 10.4.4. uyarınca, bu Rehberin güncellemelerinin gelecekte sunulabileceği unutulmamalıdır.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## 1. Giriş

Tıbbi cihazların piyasaya arz edilmesi, piyasayada bulundurulması ve hizmete sunulması, 90/385/AET ve 93/42/AET sayılı Direktiflerin yerine geçen (AB) 2017/745 sayılı Tüzük tarafından yönetilen faaliyetlerdir. Tıbbi cihazlar, MDR'de aşağıdaki metin kutusunda sunulduğu şekilde tanımlanır:

Bu Tüzük amaçları doğrultusunda aşağıdaki tanımlar geçerlidir:

(1) "tıbbi cihaz"; amaçlanan asli fonksiyonunu, insan vücudu içerisinde veya üzerinde farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkiler ile sağlamayan fakat fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen ve spesifik olarak;

- Hastalığın; tanısı, önlenmesi, izlenmesi, tahmini, prognozu, tedavisi veya hafifletilmesi,
- Yaralanma veya sakatlığın; tanısı, izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya kompanse edilmesi,
- Anatominin ya da bir fizyolojik yahut patolojik sürecin veya durumun; araştırılması, ikame edilmesi veya modifikasyonu,
- Organ, kan ve doku bağışları dâhil olmak üzere, insan vücudundan elde edilen örneklerin in vitro tetkiki vasıtasıyla bilgi sağlanması

tıbbi amaçlarından biri veya daha fazlası için, imalatçı tarafından insan üzerinde tek başına veya birlikte kullanılmak üzere tasarlanan alet, aparat, teçhizat, yazılım, implant, reaktif, materyal veya diğer malzemeleri ifade eder.

Aşağıdaki cihazlar da tıbbi cihaz kabul edilir:

- Gebeliğin önlenmesine veya desteklenmesine yönelik cihazlar,
- 1(4) maddesinde atıfta bulunulan cihazların ve bu bendin ilk paragrafında atıfta bulunulan cihazların temizliği, dezenfeksiyonu veya sterilizasyonu için özel olarak tasarlanan ürünler.

Genel bir gereklilik olarak tıbbi cihaz, kullanım amacına uygun olarak çalışmalı ve profesyonel kullanıcılar ve hastalar için ya da uygulanabilir olduğunda cihazın kullanıldığı diğer kişiler (örn. bağışçılar) için güvenli olmalıdır. Tıbbi cihazların uygunluğu, (AB) 2017/745 sayılı Tüzük'ün gerekliliklerine göre değerlendirilecektir. Cihazların, referansları Avrupa Birliği Resmi Gazetesi'nde yayımlanan AB uyumlaştırılmış standartlara veya bu standartların ilgili kısımlarına uygun olmaları halinde bu Tüzük'e uygun olduğu varsayılır. Zorunlu olmamakla birlikte, bu standartlar MDR'ye uyum için bir yol sağlar.

Tıbbi cihazlar için EN ISO 14971 ve EN ISO 10993-1 yatay standartları özellikle önemlidir. EN ISO 14971 tıbbi cihazlar için bir risk yönetimi sürecinin uygulanmasını açıklarken, EN ISO 10993-1 bir risk yönetimi süreci içinde tıbbi cihazların biyolojik olarak değerlendirilmesi ve test edilmesiyle ilgilidir. EN ISO 10993-1'e göre, bir tıbbi cihazın biyolojik güvenliğinin değerlendirilmesi; tehlikeleri tanımlamak ve bilinen tehlikelerin risklerini tahmin etmek için duruma göre planlanan bir strateji olmalıdır. EN ISO 10993-1 Ek A'da, bir tıbbi cihazın biyolojik değerlendirmesi için seğim yapılabilecek bir dizi sonlanım noktası belirtilmiştir. Seğim, cihazın vücutla temasının mahiyetine dayanır (cihaz kategorisi: yüzey cihazı, harici iletişim cihazı veya implant cihaz; temas türü: cilt, mukoz membran, hasarlı yüzey, kan, dokular, organlar; temas süresi: sınırlı ≤24 saat, > 24 saat ila 30 gün, kalıcı > 30 gün). Sistematik literatür incelemesi, gereksiz testlerden kaçınmak için tıbbi cihazın biyolojik değerlendirmesinin bir parçasıdır (EN ISO 10993-1). Bu sistematik literatür incelemesi, belirli bir tıbbi cihazdaki bir CMR/ED ftalat veya belirlenmiş potansiyel ilgili alternatifler için de yapılmalıdır.



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

EN ISO 10993-1'e ek olarak, tıbbi cihazların biyolojik değerlendirmesi için çeşitli analizleri ve EN ISO 10993-1'de tanımlanan sonlanım noktalarının değerlendirilmesine yönelik yaklaşımları açıklayan bir dizi EN ISO 10993 standardı yayımlanmıştır. Çeşitli standartlarda tarif edilen analizler arasında sitotoksisite, sensitizasyon, iritasyon, sistemik toksisite, implantasyon, hemokompatibilite, genotoksisite ve karsinojenite sonlanım noktaları bulunur. Ayrıca, uygun olduğu takdirde immünotoksisite ve organa özgü toksisiteler de dikkate alınmalıdır. Ek olarak, yeni materyaller, bilinen üreme veya gelişimsel toksisitesi olan maddeler içeren materyaller, ilgili hedef popülasyonlara sahip tıbbi cihazlar (örn. hamile kadınlar) ve/veya üreme organlarında cihaz materyallerinin lokal olarak bulunma potansiyeli olan tıbbi cihazlar için üreme veya gelişimsel toksisite ele alınmalıdır (EN ISO 10993-1: 2018). Risk değerlendirmesi için, EN ISO 10993-17 ayrıştırılabilir maddeler için izin verilen limitlerin belirlenmesini açıklarken EN ISO 10993-18, tıbbi cihazlarda kullanılan malzemelerin kimyasal karakterizasyonu için yöntemleri açıklar. Yatay standartlara ek olarak, dikey yani cihaza özgü standartlar ve klinik araştırma standartları da mevcuttur (örn. EN ISO 14155).

Ayrıca AB; MEDDEV dokümanlarında da rehberlik sunar (örn. tıbbi cihazların klinik değerlendirmesi için MEDDEV 2.7/1 rev.4).

MDR, insanlar üzerinde muhtemel ciddi etkileri bulunduğuna dair bilimsel kanıtların mevcut olduğu, 1A veya 1B kategorilerinden kanserojen, mutajen veya üreme için toksik (CMR) olarak sınıflandırılan maddelerin ya da AB'de endokrin bozucu (ED) özelliklere sahip olduğu tanımlanan maddelerin (bu metindeki CMR/ED maddeler), yalnızca gerekçelendirilmesi halinde cihazlarda veya cihazların parçalarında ya da cihazlarda kullanılan materyallerde ağırlıkça yüzdeleri (w/w) % 0.1'in üzerinde bulunabileceğini belirtir. Ek 4, CMR sınıflandırması ve ED maddelerinin belirlenmesi hakkında daha fazla bilgi vermektedir. CMR/ED maddelerin bir tıbbi cihazda ağırlıkça % 0.1'in üzerinde kullanılmasının gerekçesi, potansiyel hasta ve kullanıcı maruziyetinin analizine, olası alternatiflerin mevcudiyetine, olası alternatiflerin neden uygun olduğuna veya uygun olmadığına dair bir tartışmaya ve bu Bilimsel Komite'nin en güncel Rehberlerine dayanır.

Ftalatlar tıbbi cihazlarda yaygın olarak kullanılan bir grup maddedir. Plastikleştirici olarak kullanıldıklarında tıbbi cihazın önemli bir bölümünü oluşturabilirler. Plastikleştirilmiş polivinil klorür (PVC) içerisinde tipik bir Bis (2-etilheksil) ftalat (DEHP; CAS 117-81-7) konsantrasyonu ağırlık bazında % 30 olabilir (ECB 2008, SCENIHR 2015). Bazı ftalatların üreme toksisitesi ve olası endokrin bozucu aktivitesi uzun yıllar boyunca tartışma konusu olmuştur.

Şu anda Sınıflandırma, Etiketleme ve Ambalajlama (CLP) Tüzük'ü (AT 1272/2008) kapsamında üreme için toksik maddeler kategorisi 1B olarak sınıflandırılan ve (AT) 1907/2006 sayılı REACH Tüzük'ünün 57(c) maddesi kapsamında çok yüksek önem taşıyan maddeler (SVHC) olarak tanımlanan ftalatlar, bu dokümanın Ek 5'inde listelenmiştir. Bu liste güncellenebilir, bu nedenle CLP Tüzük'ünün Ek VI'sına başvurulması önerilir.

Ayrıca, Komisyon Uygulama Kararı (AB) 2017/1210 ve Komisyon Uygulama Kararı (AB) 2018/636; insanlar için olası ciddi etkileri olan endokrin bozucu özellikleri nedeniyle Bis (2-etilheksil) ftalat (DEHP), Benzil bütil ftalat (BBP), Dibutil ftalat (DBP), Diizobutil ftalat (DIBP) ve Dikikloheksilftalat (DIBP) ve Dikikloheksilftalat (DIBP) gibi bazı ftalatları (AT) 1907/2006 sayılı REACH Tüzük'ü 57(f) maddesi uyarınca çok yüksek endişe verici maddeler (SVHC) olarak tanımlamıştır. Bis (2-etilheksil) ftalat (DEHP) aynı zamanda 2014 yılında, (AT) 1907/2006 sayılı (REACH) Tüzük'ünün 57(f) maddesi uyarınca çok yüksek önem taşıyan madde olarak tanımlanmıştır; çünkü REACH'in 57. maddesinin (a) ile (e) bendinde listelenen diğer maddelerinkilerle eşdeğer düzeyde bir endişeye yol açan, çevreye olası ciddi etkilerine yönelik bilimsel kanıtların bulunduğu endokrin bozucu özelliklere sahip bir maddedir.

<https://echa.europa.eu/documents/10162/21837b30-0318-8b45-92db-9e8c39f89dee>

SCENIHR, 2008 yılında DEHP-plastikleştirilmiş PVC içeren tıbbi cihazların güvenliği hakkında bir Görüş ve 2015 yılında bu Görüşün revizyonunu kabul etmiştir (SCENIHR 2008, 2015). Genel



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

popülasyonun DEHP'ye maruz kalmasının ana kaynağı gıda olarak belirlenmiştir. Ek olarak, tıbbi cihazların kullanımı, belirli tıbbi tedaviler sırasında örneğin büyük kan nakillerinde, hemodiyalizlerde ve prematüre yenidoğanlar için yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (NICU) maruziyeti önemli ölçüde artırılabilir (SCENIHR 2015). DEHP için oldukça fazla sayıda alternatif madde bulunmasına rağmen bunlardan bazıları için, tehlike belirleme ve maruziyet tahmini ile ilgili ciddi veri boşlukları gözlenmiştir (Bui ve diğerleri, 2016, SCENIHR 2015). Danimarka EPA farklı alternatifleri değerlendirmiş ve bazı maddelerin, özellikle üreme ve gelişimsel toksisite sonlanım noktalarına ilişkin olarak, insan sağlığı tehlikeleri açısından DEHP'ye uygun alternatifler olarak kabul edilebileceği sonucuna varmıştır (Nielsen vd. 2014). Ancak, bir dizi olası alternatif için veri seti sınırlıydı. Bazı alternatifler düşük bir migrasyon oranı göstermiştir ve bazıları geleneksel DEHP uygulamaları için tıbbi cihazlarda zaten ikame olarak kullanılmaktaydı. Örneğin, tıbbi cihazlarda kullanılan PVC için dört ek plastikleştirici (BTHC, DEHT, DINCH ve TOTM) son zamanlarda Avrupa Farmakopesinin (Avrupa Konseyi, EDQM 2018) güncellenmiş bölümlerine dâhil edilmiştir.

Ek 4'te açıklanan prosedüre göre kategori 1A veya 1B'den CMR olarak sınıflandırılan ftalatlar, CLP Tüzüğü'nün Ek 4'ünde listelenmektedir (CLP Tüzüğü (AT) No 1272/2008, OJ L353). REACH (Tüzük (AT) 1907/2006) madde 57(f) veya Biyosidal Ürünler Tüzüğü (Tüzük (AT) 528/2012) uyarınca ftalatlar, insan sağlığına olası ciddi etkilerin bilimsel kanıtı bulunduğunda ED özelliklere sahip olarak tanımlanabilir.

Bu Rehber, bu tür CMR ve/veya ED ftalatların tıbbi cihazlarda, tıbbi cihaz parçalarında ya da bunlarda kullanılan materyallerde ağırlıkça yüzdeleri (w/w) % 0,1'in üzerinde bulunmasına yönelik bir BRA'nın nasıl yapılacağına dair bir çerçeve sunar ve tüm ilgili paydaşlar, örn. CMR/ED ftalatların varlığının gereğlendirilmesi için imalatçılar, onaylanmış kuruluşlar ve düzenleyici kurumlar tarafından kullanılacaktır. Rehberde değerlendirme, diğerlerinin yanı sıra örn. materyal bilimcisi, tıbbi cihaz uzmanı, toksikolog ve klinisyen dâhil çok disiplinli bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Bir CMR/ED ftalat kullanımı için gerekçe, söz konusu cihazla eşdeğerliliğin MDR Ek XIV Bölüm 3'e göre gösterilebileceği bir tıbbi cihazla ilgili hâlihazırda mevcut bir gerekçeye de dayanabilir. Mevcut gerekçe referans olarak kullanılır ve bu gerekçe için kullanılan veriler erişilebilir olmalıdır.

Bu Rehberdeki yaklaşım ayrıca, tıbbi cihazlarda bulunan diğer CMR/ED maddelerin BRA'sı için de kullanılabilir.

BRA için diğer tanımlar, MDR'de tanımlandığı gibi "fayda-risk analizi" veya "fayda-risk tespiti" olabilir. Ek I Bölüm 10.4.3'te bir fayda-risk değerlendirmesi belirtildiği için, bu Rehberde bu terminoloji kullanılmaktadır.

## 2. Fayda-Risk Değerlendirmesi Çerçevesi

MDR, uygun bir gerekçe sağlandığında, CMR 1A/1B ve/veya ED maddelerin tıbbi cihazlarda, %0.1'lik w/w konsantrasyonun üzerinde kullanılmasına izin verir (MDR Ek I, Bölüm II 10.4). Böyle bir gerekçe için, alternatif maddelerin, materyallerin, tasarımların ve tıbbi tedavilerin mevcudiyeti de dâhil olmak üzere birkaç adım düşünölmelidir. Ayrıca, bu alternatiflerle ilişkili risk, MDR Ek I Kısım II Bölüm 10.4.1 kapsamındaki CMR 1A/1B ve/veya ED tanımlı ftalatların kullanım riskine karşı tartışılmalıdır. Bununla birlikte, risk dikkate alınması gereken tek parametre değildir. Olası alternatiflerin tıbbi cihazın işlevselliği, performansı ve genel fayda-risk oranı üzerindeki etkisi de değerlendirilmelidir.

İnsanlar üzerinde muhtemel ciddi etkilere dair bilimsel kanıtların bulunduğu CMR 1A veya 1B ve/veya ED ftalatların varlığının gereğlendirilmesi, aşağıda ve Şekil 1'de açıklanan birkaç hususa dayandırılmalıdır.

BRA'yı yukarıda belirtildiği gibi gerçekleştirmek üzere, değerlendirilecek ftalatların varlığının risklerini karşılaştırmak için terminolojiyi açıklamak önemlidir (aşağıdaki metin kutusuna bakınız). Ek 3, MDR

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

ve/veya OECD İkame ve Alternatifleri Değerlendirme Araç Kutusunda olduğu gibi bir dizi tanım sunmaktadır. (<http://www.oecdsaatoolbox.org/>)

Bu Rehberin amacı doğrultusunda aşağıdaki "alternatifler" tanımı kullanılmıştır:

**"alternatifler**, CMR ve/veya ED maddelerinin tıbbi cihazlarda kullanılmasının yerini alabilecek maddeler, materyaller, tasarımlar ve tıbbi tedaviler olarak tanımlanmaktadır "

Bu nedenle alternatif, olası bir ikame madde veya malzeme ile sınırlı değildir, aynı zamanda başka bir cihaz tasarımı (örn. kaplama / üretim işlemi / teknikleri / maddelerin daha düşük konsantrasyonu) veya tıbbi tedavi (örn. prosedür, cihaz) veya CMR/ED ftalat kullanımını ikame edebilecek veya ortadan kaldıracabilecek bir teknik ve madde kombinasyonu alternatifi olabilir (izin başvurusunun hazırlanmasıyla ilgili ECHA REACH kılavuzundan değiştirilmiştir).

Alternatifin işlevselliği ve performansı, cihazın performansında veya alternatif tıbbi prosedürün sonucunda öngörülen klinik olarak anlamlı bir fark olmayacağı ölçüde karşılaştırılabilir olmalıdır. İşlevsellik ve performans ile ilgili hususlar uygun bilimsel gerekçeyle dayanır. Bir CMR 1A veya 1B ve/veya ED ftalat kullanımını haklı göstermek için, imalatçı, tanımlanan alternatif(ler)in tıbbi cihazın işlevselliğini, performansını ve fayda-risk oranlarını korumak için uygun olmadığını açıkça gösterir.

CMR kategorisi 1A veya 1B olarak sınıflandırılan ve/veya kullanılmasının amaçlandığı şekilde tıbbi bir cihazda veya bunların parçalarında veya bunlarda kullanılan materyallerde >% 0,1 içeriğin üzerinde ED olarak tanımlanan bir ftalat varlığının gerekçelendirilmesi için bir takım hususlar dikkate alınmalıdır.

Özetle, bu hususlar aşağıda verilen ve Şekil 1'de sunulan kademeli bir yaklaşımla ele alınabilir. Rehberde kullanılan adımlarla ilgili diğer detaylar ve örnekler aşağıdaki bölümlerde verilmiştir.

CMR / ED ftalat değerlendirmesi (CMR/ED senaryosu)

Adım 1:

Tıbbi cihazın bileşiminin (veya parçalarının veya malzemelerinin) açıklaması ve karakterizasyonu. Ağırlıkça ağırlık yüzdesi (%w/w) cinsinden CMR/ED ftalat(lar)ın varlığının ve konsantrasyonunun tanımlanması.

Adım 2:

Tıbbi cihazda kullanılan CM/ED ftalat kullanımının ve fonksiyonunun açıklaması.  
2a. CMR/ED ftalat varlığı ile sağlanan işlevsellik/performansın açıklaması.  
2b. Tıbbi cihazda CMR/ED ftalat varlığının yararının (malzeme ve/veya klinik) açıklaması.

Adım 3:

CMR/ED ftalat risklerinin değerlendirilmesi.  
3a. Amaçlanan kullanımda makul en kötü durum<sup>2</sup> kullanım senaryosuna göre hasta maruziyetinin belirlenmesi.

<sup>2</sup> Makul en kötü durum, maruz kalmanın çeşitli faktörler (yani süre, miktar, maruziyet kontrolleri) uygulanabilir olduğunda, maksimum maruz kalma miktarına yol açması beklenen faktörler (örneğin maruz kalma, EN ISO 10993-12 ve EN ISO 10993-18 veya uçucu olmayan kalıntı testi (USP <661>) ile gerçeğçi simüle edilmiş kullanım senaryoları kapsamında yapılabilir) kullanılarak tahmin edildiği durumdur. Makul en kötü durum kasıtlı kötüye kullanımı iğermez. (AB Biyosit Tüzük'ü 528/2012).

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

3b. Ftalat ile ilişkili biyoyumluluk, genel toksikolojik ve spesifik CMR/ED tehlikelerinin tanımlanması.

3c. Klinik öncesi ve klinik bilgilere dayanarak (varsa) hasta için maksimum tolere edilebilir/kabul edilebilir maruziyetin belirlenmesi.

3d. Çeşitli amaçlanan kullanım senaryoları ve hasta grupları için risklerin belirlenmesi.

Olası alternatiflerin değerlendirilmesi (CMR/ED olmayan ftalat senaryosu)

Adım 4:

Olası alternatif(ler)in envanteri.

4a. Maddeler.

4b. Materyaller.

4c. Tasarımlar ve/veya tıbbi tedaviler<sup>3</sup>.

Adım 5:

CMR/ED ftalatlara alternatif olarak değerlendirme için potansiyel ilgili adayların tanımlanması ve olası alternatiflerin seçilmesi ve hariç tutulması için gerekçe. Bu aynı zamanda potansiyel alternatif(ler)in kullanılabilirliğinin değerlendirilmesini de içerir.

Adım 6:

Belirlenen potansiyel ilgili alternatif(ler)in açıklaması.

6a. Potansiyel alternatif(ler)in işlevselliğinin ve performansının açıklaması.

6b. Potansiyel alternatif(ler)in kullanımının yararının(malzeme ve/veya klinik) açıklaması.

Adım 7:

Belirlenen potansiyel ilgili alternatif(ler)in riskinin değerlendirilmesi.

7a. Kullanım amacındaki makul en kötü durum senaryosuna göre alternatifin hasta maruziyetinin belirlenmesi.

7b. Mümkün olduğunda alternatifle ilişkili biyoyumluluk, toksikolojik ve CMR/ED tehlikelerinin tanımlanması.

7c. Hasta için alternatifin tolere edilebilir/kabul edilebilir maksimum maruziyetinin belirlenmesi (varsa).

7d. Çeşitli kullanım senaryoları ve hasta grupları için potansiyel alternatifler riskinin belirlenmesi.

CMR / ED ftalat'a karşı potansiyel ilgili alternatif(ler)in değerlendirilmesi

Adım 8:

Tıbbi cihazda kullanılan CMR/ED ftalatın işlevselliği ve performansının, tanımlanan potansiyel ilgili alternatif(ler)in işlevselliği ve performansı ile karşılaştırılması.

Adım 9:

---

<sup>3</sup> Alternatif tasarımlar ve/veya tıbbi tedaviler için, riskler ve faydalar için uygun sonlanım noktalarının seçilmesi gerektiğine dikkat edilmelidir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Tıbbi cihazda kullanılan orijinal CMR/ED ftalat tehlikelerinin, tanımlanan potansiyel ilgili alternatif(ler)in tehlikeleri ile karşılaştırılması.

Adım 10:

Tıbbi cihazda kullanılan CMR/ED ftalatın fayda ve riskinin, tanımlanan potansiyel ilgili alternatiflerle karşılaştırılması.

Hastalara ek olarak, profesyonel kullanıcılar ve CMR/ED ftalatlara maruz kalan diğer kişiler (örn. bağışçılar) için riski değerlendirmek üzere tıbbi cihazlarda CMR/ED ftalat varlığının gerekçelendirilmesi için aynı yaklaşım kullanılacaktır. 5. adımda alternatif tasarımlar veya tıbbi tedaviler potansiyel alternatifler olarak belirlendiğinde, riskler ve faydalar için uygun şekilde kabul edilmiş sonlanım noktaları seçilecektir.

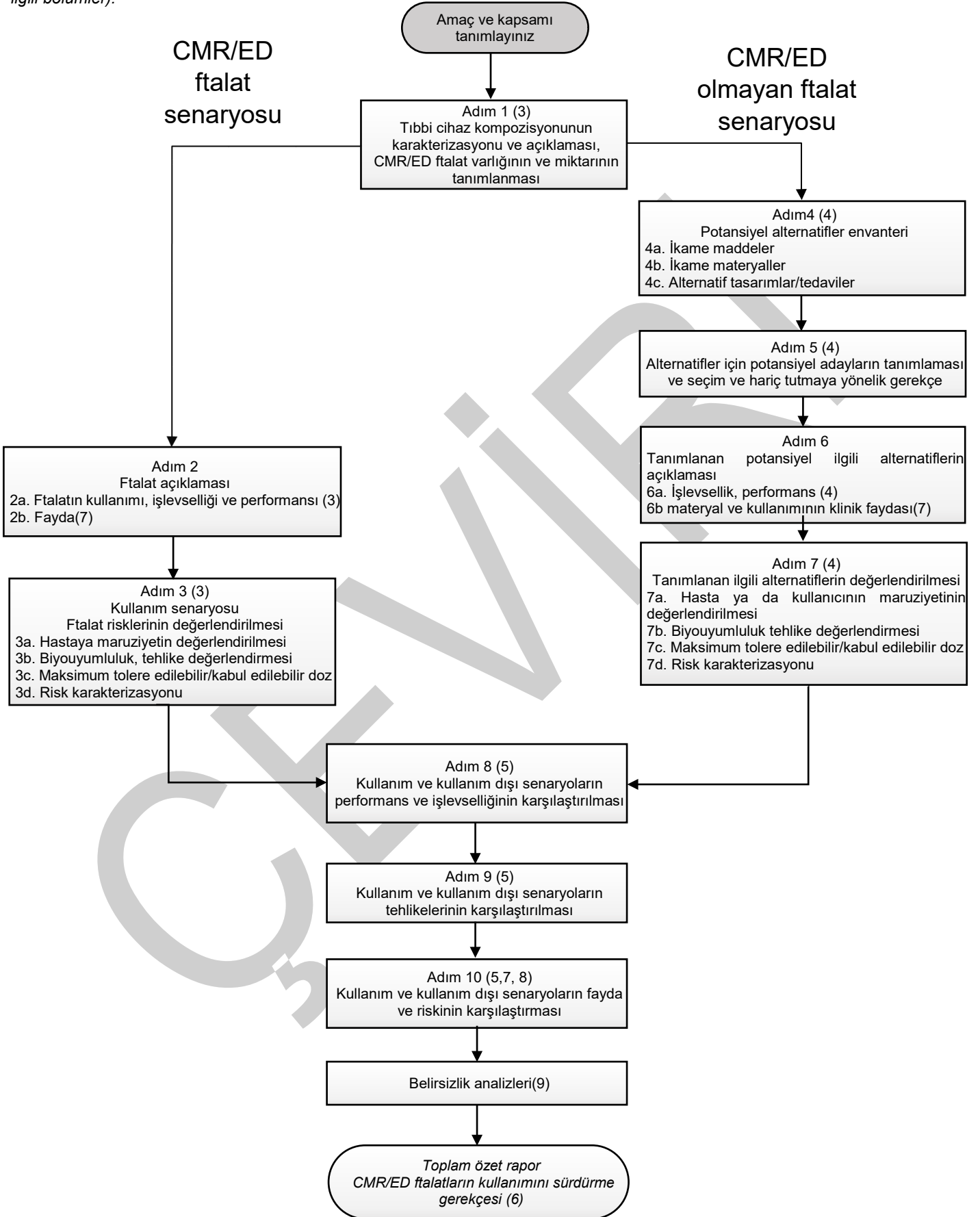
CMR/ED ftalatlar için alternatiflerin kullanımına ilişkin ilk değerlendirmeden sonra bilimsel gelişmelerin mevcut olabileceğine dikkat edilmelidir. Bu nedenle, CMR ve/veya ED ftalat varlığında BRA'nın revizyonu gerekebilir. Yukarıda belirtilen BRA'nın revizyonları, tıbbi cihazın genel risk değerlendirmesi için MDR'nin ilgili bölümlerinde belirtildiği gibi gerçekleşir.

**Şekil 1**, BRA'yı göstermektedir ve Eliason ve Morose (2011), EMA (2014), FDA (2016) ve OECD İkame ve Alternatifleri Değerlendirme Araç Kutusundan (<http://www.oecdsatoolbox.org>) kritik bir seçime dayanmaktadır. Bir BRA gerçekleştirirken göz önünde bulundurulması gereken faktörlerin genel bir açıklamasını içeren yukarıda tarif edilen aşamalı yaklaşımı sunar.

**Şekil 1**, CMR / ED'nin tıbbi bir cihazda kullanıldığı bir kullanım senaryosuna karşı uygun bir potansiyel alternatifin değerlendirildiği bir kullanım dışı senaryo sunmaktadır.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

**Şekil 1** CMR/ED ftalatların ve potansiyel alternatiflerinin tıbbi cihazlardaki varlığının değerlendirilmesi için BRA (parantezler arasındaki ilgili bölümler).



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

### 3. Tıbbi cihazda ftalat varlığının değerlendirilmesi<sup>4</sup>

Ftalat içeren tıbbi cihaz için genel güvenlilik ve performans gerekliliklerine uygunluğu kanıtlamak amacıyla, CMR/ED ftalatların kullanımına ilişkin belirtilen bilgilerin çoğunun sağlanması hâlihazırda gereklidir.

Tıbbi cihazda aynı anda birden fazla CMR/ED ftalat kullanıldığında, her ftalat ve bunların kombinasyonu için bir gerekçe sağlanmalıdır. Ftalat kombinasyonuna ilişkin bazı risk değerlendirme verileri, EFSA yakın zamanda in vivo benzer Etki Mekanizması (MOA)'na sahip bazıları için bir Grup TDI nerdiğinden (EFSA 2019, bkz. Ek 5) mevcuttur. Kombine ftalat maruziyetlerinin değerlendirilmesine ilişkin bilgiler, rneğin, Ftalatların Sağlık Riski Hakkındaki Ulusal Araştırma Konseyi Komitesi raporunda (2008), dört ftalatın kısıtlanmasıyla ilgili ECHA web sitesinde (<https://echa.europa.eu/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e180d73895>) ve kümülatif maruziyet konusunda EFSA rehberinde (EFSA, 2019 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>) bulunabilir.

#### *Adım 1: Tıbbi cihaz kompozisyonunun açıklanması ve karakterizasyonu.*

Sızıntıyla ilgili bir etki olduğunda, tıbbi cihaz ve kompozisyonunun, cihazdaki her bir CMR/ED ftalatın belirlenmesi ve konsantrasyonu ile formülasyonda/cihazda ftalatın kimyasal/fiziksel bağlanma türü dâhil bir açıklamasını sağlayınız. Hedef ftalatları tanımlamak için mevcut kimyasal bilgileri kullanınız (rn. CAS N; EINECS N; IUPAC adı). Bir tıbbi cihazın kimyasal bileşimi rn. EN ISO 10993-18 (2019'da yayımlanan FDIS) kullanılarak değerlendirilebilir.

#### *Adım 2: Tıbbi cihazda CMR/ED ftalatların kullanımı ve işlevi.*

Tıbbi cihazda CMR/ED ftalatların işlevini ve kullanımını ve cihaza sağladığı özellikleri karakterize ediniz. CMR/ED ftalat içeren tıbbi cihazın kullanım amacı, işlevselliği ve performansının tanımını ve ftalat kullanımının cihazın işlevselliği ve performansı açısından önemini açıklayınız. Örneğin PVC için, tıbbi cihazın performansı, bakım, esneklik, dayanıklılık ve ftalat viskozitesi ve PVC uyumluluğunu değerlendiriniz. Hedef hastaların bir tanımını yapınız (rn. cinsiyet, yaş, olası etkilenebilir popülasyonlarla ilgili olarak<sup>5</sup>). Tıbbi cihazın amaçlandığı kullanımlarının bir açıklamasını yapınız (rn. tek veya tekrarlanan maruziyet). Alakalı olabilecek diğer hususlar arasında kritik özellikler (rn. esneklik), kullanım koşulları, kritik kalite kriterleri, süreç/tedavi ve performans kısıtlamaları (rn. sterilizasyon, cihaz/ilaç etkileşimleri), yasal veya klinik veya CMR/ED ftalatların ve ftalat içeren cihazın taşması gereken diğer Őartlar bulunur. İşlev, performans ve genel kullanım için anahtar kriterler, olası alternatiflerin belirlenmesi ve taranması ve potansiyel alternatiflerin daha ayrıntılı bir değerlendirmesi için temel olarak belirtilmeli ve uygulanmalıdır. Bu kriterlerin seçimi için gerekçe sunulmalıdır.

CMR/ED ftalatlı olan cihazın faydaları da dikkate alınmalıdır; örn. tıbbi cihazın esnekliğinin ayarlanması sayesinde belirli hasta gruplarının tedavisi. Tıbbi cihazdaki CMR/ED ftalatların hastalar için faydalarının bir listesini sununuz (hassas hasta popülasyonu için ayrı olarak). Fayda değerlendirmesi hakkında daha ayrıntılı bilgi bölüm 7'de sunulmaktadır.

#### *Adım 3: CMR/ED ftalat risklerinin değerlendirilmesi.*

Tıbbi cihazda bulunan CMR/ED ftalat için bir risk değerlendirmesi yapınız. Risk değerlendirmesi, tıbbi cihazın kullanılmasının amaçlandığı çeşitli hasta gruplarının potansiyel ftalat maruziyetinin bir açıklamasını içermelidir (rn. tek bir maruziyete karşı tekrarlanan maruziyet). Bu, etkilenebilir popülasyonu ayrıca içermelidir. EN ISO 10993-1, MDR'de tanımlanan kullanım sresinden (Ek VIII,

<sup>4</sup> Bölüm 3'te sunulan analiz (1-3. adımlar), CMR/ED ftalatın mevcut kullanım senaryosunu açıklar, yani tıbbi cihazdaki CMR/ED ftalatın varlığını sınırlamak, ikame etmek veya ortadan kaldırmak için alınan ek bir eylem (rn. yürülüğe giren bir planlı düzenleyici eylem hariç) yoksa senaryo gelecekte devam edecektir. Mevcut senaryo, temel, olağan iş veya sürekli kullanım senaryosu olarak da ifade edilebilir.

<sup>5</sup> Hassas Popülasyonlar (bu Rehberde): Çocuklar, önceden mevcut hastalık, ilaç, bağışıklık sistemi zayıflığı, hamilelik veya emzirme nedeniyle artan duyarlılığı olan bireyler, üreme çağındaki kadınlar ve erkekler gibi nüfusun hassas popülasyonu. Bu hassas popülasyonlar bebekleri, yaşlıları veya sağlık durumları kötü olanları da içerir.



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

1, geçici <60 dakika, kısa süreli 60 dakika ila 30 gün, uzun süreli> 30 gün) biraz farklı olarak, maruz kalma açısından kullanım türü potansiyeli (rn. Sınırlı ( $\leq 24$  saat), uzun (> 24 saat ila 30 gün) ve kalıcı (> 30 gün)) hakkında bilgi sağlar.

#### Maruziyet tahmini

Tercihen doğrudan ölçümden elde edilen veriler temelinde veya bu mevcut olmadığında, çeşitli klinik yöntemlerde kullanıldığında tıbbi cihazdan CMR/ED ftalatın salınmasına ilişkin en kötü senaryoya veya bilimsel literatüre dayanan bir tahmin temelinde bilgi sağlayınız. Veri retimi için tıbbi cihazlardan maddelerin sızıntısının değerlendirilmesine yönelik analitik temas koşulları, örneğin sıcaklık, temas süresi ve sıklığı, temas sıvılarının polaritesi, akış hızları, temas yüzeyi ve temas sıvılarının hacmi göz önünde bulundurulmalıdır (EN ISO 10993-1, EN ISO 10993-12, EN ISO 10993-18, USP 661). Temas koşulları, tıbbi cihazın kullanım amacı dikkate alınarak makul en kötü durumları temsil edecek şekilde ayarlanmalıdır.

Maddenin cihazdan salınmasına ilişkin verileri dikkate alarak ftalat(lar)a maruziyeti tahmin ediniz. Tekrarlanan kullanım senaryolarını (rn. diyaliz, aferez bağışı, kronik tedavi) ve farklı popülasyon gruplarını göz önünde bulundurunuz. Tıbbi cihazda farklı CMR/ED ftalatlar bulunduğunda kombine maruziyetin de dikkate alınması gerekir. Tıbbi cihazlarda ftalatların kullanımı ile ilgili daha fazla ayrıntı Ek 6'da sunulmaktadır. Mevcut risk yönetimi önlemleri ve bunların etkililiği değerlendirmede açıklanmalı ve dikkate alınmalıdır (EN ISO 14971, EN ISO 10993-1). Ek olarak, genel popülasyonda ve daha özel olarak tıbbi tedavi sırasında ftalatlara maruz kalma seviyeleri hakkında bilgi de sağlayabilen biyo-izleme programlarından veriler elde edilebilir.

#### Tehlike belirleme

Akut ve aynı zamanda tekrarlanan doz toksisitesi için ilgili tüm toksikolojik sonlanım noktalarını göz önünde bulundurarak CMR/ED ftalat ile ilişkili tehlikeleri açıklayınız. EN ISO 10993-1, bir tıbbi cihazın maruz kalma ve kullanım kategorisine bağlı olarak dikkate alınması gereken tehlike sonlanım noktaları hakkında bilgi sağlarken, izin verilen sınırlar EN ISO 10993-17'ye göre belirlenebilir. Kombine maruz kalmanın olası tehlikeli etkileri de değerlendirilmelidir. Risk değerlendirmesi için yeterli bir eşik noktası (PoD) belirleyiniz. Bir eşik Etki Mekanizması durumunda, böyle bir PoD en hassas Gözlemlenmeyen Advers Etki Seviyesi (NOAEL) veya En Düşük Gözlemlenen Advers Etki Seviyesi (LOAEL) veya Benchmark doz modellemesi ile elde edilen önceden tanımlanmış bir tepkiye neden olan doz olabilir (Benchmark dozu-BMD). Eşik olmayan etkiler durumunda (rn. Genotoksik karsinojenler veya ED aracılı bir MoA yoluyla etki eden bazı maddeler için), böyle bir doz tanımlayıcı, bir T25<sup>6</sup> değeri veya %10 tepki gösteren bir karşılaştırma dozu (benchmark dozu - BMD10) olabilir (ECHA, 2012).

Bir referans DNEL ve/veya bir referans DMEL'in hâlihazırda diğer AB mevzuatı bağlamında türetilmiş olması durumunda analiz; bu verilerin nasıl türetildiğine ilişkin ayrıntılı değerlendirmeye değinmeden bu türetilmiş rakamlara başvurabilir (rn. REACH mevzuatı, Gıda ile Temas Materyalleri mevzuatı kapsamında). Bununla birlikte, bu verilerin bir kısmı geçmişte elde edilmiş olabileceğinden, ilgili güncel bilimsel kanıtlar (sistematik bir literatür incelemesine dayanarak) ve tüm ilgili toksikolojik sonlanım noktaları için güncel risk değerlendirme metodolojisinin dikkate alınması gerekmektedir. Değerlendirmede bu tür DNEL/DMEL'ler kullanılmıyorsa, bir gerekçe sunulmalıdır (rn. yeni bilgiler/alışmalar). Bu diğer mevzuatın bazıları Ek 4'te tanımlanmıştır. Ayrıca, SCENIHR 2015 DEHP Görüşünden de bilgi edinilebilir.

<sup>6</sup> Hayvan dozu tanımlayıcı; spontan insidans düzeltmesinden sonra hayvan tümörlerinin % 25'ini belirli bir doku bölgesinde verecek kronik doz oranı (Dybing ve ark. 1997).



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Ftalatın ED özelliği, yakın zamanda yayımlanan EFSA/ECHA rehber dokümanına göre açıklanabilir.

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5311>

Bu, doğurganlık üzerine etkiler, doğum kusurları (örn. kriptorşidizm, hipospadias), gelişimsel etkiler ve CMR/ED ftalatları ile ilişkili diğer etkileri içerir.

#### Riski tanımlayınız (risk karakterizasyonu)

Risk, bir risk karakterizasyon oranı (RCR) elde etmek üzere, güvenli olarak kabul edilen maruziyet seviyeleri ile beklenen maruziyet (en kötü senaryo) karşılaştırılarak açıklanabilir. Güvenli sayılan maruziyet seviyeleri için başlangıç noktaları (eşik noktaları, PoD), en hassas Gözlemlenmeyen Advers Etki Seviyesi (NOAEL) veya En Düşük Gözlemlenen Advers Etki Seviyesi (LOAEL) veya eşik maddeler için önceden tanımlanmış bir tepkiye neden olan bir doz (Karşılaştırma dozu-BMD) olabilir. Eşik olmayan maddeler için, bir T25 değeri veya % 10 tepki gösteren bir karşılaştırma dozu (BMD10) kullanılabilir. Bu PoD'lerden, "Türetilmiş etki gözlemlenmeyen seviye" (DNEL), "Türetilmiş Minimal Etki Seviyesi" (DMEL) veya sağlık için kayda değer bir risk oluşturmadan ömür boyu alımlar gibi kabul edilebilir maruziyet değerleri türetilir (ADI veya TDI/TWI veya TE). Bu tür veriler sıklıkla fare çalışmalarından elde edildiğinden, farelerde androjenik üreme toksisitesi için kritik etki penceresi açısından TDI kullanımının daha uygun olduğu birkaç gün olarak bildirilmiştir (Welsh ve ark., 2008). Ek olarak, hastalar tıbbi cihazlara sadece sınırlı bir süre maruz kalabilirler. EN ISO 10993-17: 2002<sup>7</sup>, tıbbi cihazlar için tolere edilebilir alım, vücut kütlesi ve kullanım faktörünün çarpımına dayanan bir Tolere Edilebilir Maruziyet (TE) hesaplar. Gerektiğinde, kabul edilebilir maruziyet seviyeleri, risk değerlendirmesi için eşik noktasının uygun değerlendirme veya belirsizlik faktörlerine bölünmesiyle elde edilebilir. Özellikle ED etkileri için yakın zamanda ek değerlendirme faktörlerinin önerildiği düşünülebilir (Hass et al., 2019).

Riskler ayrıca, en düşük PoD ile beklenen maruz kalma (en kötü senaryo) arasındaki oran olan Güvenlik Marjı (MoS) hesaplanması ve bir referans MoS ile karşılaştırılması yoluyla açıklanabilir (bkz. SCCS Rehber Notları-SCCS/1602/18). Bu değerlendirmeyi, cihazın kullanılması amaçlanan her grup (hastalar/bağışçılar) için yapınız.

CMR/ED ftalatın tıbbi cihazda kullanımı için riskin hangi durumda kabul edilebilir olabileceğini belirleyiniz ve açıklayınız. CMR/ED ftalat kullanımı için fayda-risk değerlendirmesi, örneğin MEDDEV 2.7/1 rev.4 ve EN ISO 14971 kullanılarak yapılabilir (ayrıca bkz. Bölüm 8). MDR, bir riski, söz konusu cihazın hastalarda kullanılmasının faydası daha ağır bastığında kabul edilebilir olarak değerlendirir. (MDR Bölüm I, Bölüm VI Madde 62).

Potansiyel CMR/ED etkilerine ek olarak, cihazın bileşimi ile ilişkili diğer potansiyel tehlikeleri tartışınız (örn. EN ISO 10993 standart serisini kullanarak). Bu etkilerin cihazda CMR/ED ftalatların kullanımı ile ilişkili olup olmadığını değerlendiriniz.

Not: Bazı genotoksik karsinojenler için "etkisiz seviyenin" olmadığını varsayıldığı not edilmelidir. Benzer şekilde, bu durumun ED aktivitesi için de geçerli olup olmadığı konusunda bilimsel bir tartışma devam etmektedir.

Riskin değerlendirilmesine, tanımlanan sonuçlardaki belirsizliklerin etkisinin bir tahmini de eşlik etmelidir (bkz. Bölüm 9).

<sup>7</sup> EN ISO 10993-17: 2002 şu anda revize edilmektedir. Güncellenmiş sürümünde TE'nin TI ile değiştirilmesi tartışılmaktadır.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

#### 4. Olası alternatif maddelerin, materyallerin, tasarımların veya tıbbi tedavilerin değerlendirilmesi<sup>8</sup>

Genel olarak, alternatif için (maddeler, materyaller, tasarımlar veya tıbbi tedavi) 3. adımda sunulan benzer bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Olası alternatifleri değerlendirebilmek için bir envanter hazırlanmalıdır. Bir alternatif, başka bir madde/materyal veya cihaz tasarım modifikasyonu veya klinik bir prosedür (örn. bir işlem, teknik, tedavi veya modifikasyon) ya da teknik ve madde alternatiflerinin bir kombinasyonu olabilir.

##### *Adım 4: Olası alternatiflerin envanteri*

Olası alternatiflerin bir listesini hazırlayınız (maddeler, materyaller, tasarımlar veya tıbbi tedaviler gibi)<sup>9</sup>.

Alternatif senaryoların (CMR/ED ftalat "kullanılmama senaryosu") bir açıklaması, alternatif maddelerin, materyallerin, tasarımların veya tıbbi tedavinin belirlenmesi dâhil örneğin piyasadaki alternatif tıbbi cihazlar, bağımsız araştırmalarla ilgili bilgi, yayımlanmış hakemli çalışmalar, sistematik literatür taraması, risk değerlendirme raporları veya ilgili bilimsel komitelerin bilimsel görüşleri ile kurum içi araştırma ve geliştirme sonuçları gibi mevcut tüm bilgilerin dikkate alınmasıyla sunulmalıdır. Olası alternatiflerin belirlenmesi, uygun şekilde dokümantasyonla edilmelidir.

##### *Adım 5: Ftalatlara yönelik potansiyel ilgili alternatifler olarak değerlendirme için adayların belirlenmesi*

MDR, tüm olası alternatiflerin bir analizinin yapılması gerektiğini belirtir. Ancak, birden çok alternatif mevcut olduğunda, tüm alternatiflerin kapsamlı bir değerlendirmesinin yapılması mümkün olmayacaktır. Bu nedenle işlev, performans, toksisite ve söz konusu tıbbi cihazda genel kullanıma yönelik anahtar kriterlere karşı taramaya dayanan bir dizi potansiyel ilgili alternatifin seçilmesi önerilir (aşağıya bakınız). Ayrıca, bulunabilirlik ve teknik fizibilite analizi de alternatifler için seçenekleri etkileyebilir.

Olası alternatif maddelerin, materyallerin veya tasarımların veya tıbbi tedavilerin ön analizi yapılmalıdır. Bu ön analiz, alternatif madde, materyal, tasarımlar veya tıbbi tedaviler olarak olası kullanımlarının bir tanımını içermelidir. Dâhil etme ve hariç tutma kriterlerini tanımlayarak alternatiflerin ileri değerlendirme için nasıl ve neden reddedildiğine dair gerekçe sunulmalıdır.

İşlevsellik hakkında bilgi/veri (örn. tüplerde esneklik seviyesi) ve performans ve/veya kimyasal güvenlik değerlendirmesi (örn. tehlike profili) daha düşük olası alternatiflerin (aşağıya bakınız) reddedilmesi için kullanılabilir ve söz konusu alternatif için daha ileri risk değerlendirmesi yapılması gerekmez. Daha düşük olası alternatiflerin reddedilmesi, gerekçelendirme ve dokümantasyon gerektirir. Kimyasal güvenlik değerlendirmesi, işlevsellik ve performans değerlendirildikten sonra yapılmalıdır.

Fayda-risk değerlendirmesi için kritik unsur olan hastalar ve kullanıcılara yönelik riskler, işlevsellik ve teknik performans açısından karşılaştırmaya ek olarak, MDR Ek I Bölüm 10.4.2, CMR/ED maddelerin varlığının gerekçesinin ayrıca olası alternatiflerin mevcudiyetinin analizine dayanması gerektiğini belirtir. Bulunabilirlik, örneğin gerekli bir zaman dilimi içinde piyasada alternatifin gerekli miktarının (hacimleri) bulunabilirliği ve tescilli olabilecek alternatiflere (örn. lisanslama yoluyla) erişebilme kabiliyeti dâhil olmak üzere çeşitli yönlerde sahiptir.

Potansiyel alternatifler tanımlanabiliyorsa, teknik fizibilite, sağlık faydaları, risklerin karşılaştırılması, mevcut yasal gereklilikler, bulunabilirlik (örn. yeterli bulunabilirlik veya imalatçının erişebilirliği) ve teknik performans hakkında daha ayrıntılı değerlendirme için potansiyel alternatiflerin kısa bir listesi

<sup>8</sup> Bölüm 4'te sunulan analiz, kullanılmama senaryosunu veya CMR/ED ftalatların artık tıbbi cihazda kullanılmaması durumunda ortaya çıkacak senaryoyu oluşturmaktadır.

<sup>9</sup> Alternatifler için bilgi kaynağı Avrupa Farmakopesi olabilir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

oluşturulabilir. Herhangi bir alternatifin tanımlanmaması durumunda, alternatifleri tanımlamak için alınan eylemler hakkında bilgi sunulmalıdır.

Kimyasal ikameyi destekleyen kaynakların ve unsurların bir derlemesi ve alternatiflerin değerlendirilmesi OECD web sayfasında bulunabilir:

<http://www.oecdsatoolbox.org/>

**Adım 6: Tanımlanan potansiyel ilgili alternatif(ler)in ve bunların teknik fizibilite sonuçlarının açıklanması**

CMR/ED ftalatlar, tıbbi cihazın kullanım amacına bağlı olarak belirli bir amaç için tıbbi cihazlarda bulunur. Örneğin ftalatlar, PVC bazlı bir tıbbi cihazın esnekliğinin (örn. bükülmeden optimum esneklik) ince ayarını yapma imkanı sunar. Ek olarak, DEHP'nin kan torbalarındaki kırmızı kan hücreleri üzerinde stabilize edici bir etkisi vardır (SCENIHR 2015). Bir alternatifin teknik fizibilitesi, CMR/ED ftalatın işlevini yerine getiren alternatifte dayanır. Bu nedenle, tıbbi cihazın kullanım amacıyla ilgili işlevsel özelliklerin değerlendirilmesi esastır. İşlevselliğin yanı sıra, amaçlanan kullanım koşullarındaki performans da dikkate alınmalıdır.

Mümkünse olası maddelerin ve/veya materyal ikamelerinin veya uygulanabilirse tasarım veya tıbbi tedavi değişikliklerinin, tıbbi cihazın işlevselliğini ve/veya performansını sürdürmeyle ilgili olarak neden uygun olmadığını doğrulamak için argümantasyon sağlanmalıdır. Örneğin, spesifik bir fonksiyonel kullanım için değiştirme mümkün olabilirken, başka bir işlevsellik için CMR/ED ftalat kullanımı gerekli olmaya devam edebilir. Bununla birlikte, malzeme işleme koşulları (Crespo ve diğerleri, 2007), sterilizasyon sonrası malzeme kalitesi (Burgos ve Jiménez 2009) ve terapötik infüzyon sistemlerindeki ilaçlarla olası etkileşim gibi alternatiflerin performansı ile ilgili diğer hususlar dikkate alınmalıdır (Treleano ve diğerleri, 2009, Salloum ve diğerleri, 2015, Tortolano ve diğerleri, 2018).

Ayrıca fayda(lar) da dikkate alınmalıdır. Potansiyel alternatif maddelerin, materyallerin, tasarımların veya hasta popülasyonlarına yönelik tıbbi tedavilerin (etkilenebilir hasta popülasyonları için ayrı ayrı) fayda(lar)ının bir envanteri sunulmalıdır (bkz. Bölüm 7).

*Tanımlanan potansiyel ilgili alternatiflerin değerlendirilmesi*, her aday alternatif için tam değerlendirmelerden kaçınmak üzere aşamalı bir şekilde yapılabilir. Örneğin, işlevsellik değerlendirmesinin sonucuna bağlı olarak, potansiyel ilgili adayların seçimi yeniden değerlendirilebilir ve risk değerlendirmesi yapılmadan önce bazıları çıkarılabilir (bkz. Adım 7).

İzin başvurusu hazırlanması ve Alternatiflerin Analizi için ECHA formatları ile ilgili ECHA Rehberi, olası alternatiflerin ilk taramasının nasıl yapılacağı ve potansiyel alternatiflerin teknik fizibilitesinin nasıl değerlendirileceği hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlar. İzin için gönderilen başvurular, çok yüksek önem taşıyan maddelerin kullanımına yönelik teknik fizibilite değerlendirmesi için bir dizi örnek (<https://echa.europa.eu/applying-for-authorisation/preparing-applications-for-authorisation>) içerir.

**Adım 7: Tanımlanan potansiyel ilgili alternatiflerin riskinin değerlendirilmesi**

Alternatiflerin risk değerlendirmesi doğası gereği karşılaştırımalıdır. Amacı, alternatiflere geçişin tıbbi cihazda CMR/ED ftalatların mevcut kullanımına kıyasla, hastalar için insan sağlığına daha düşük fayda ve/veya risk yaratıp yaratmayacağı konusunda sonuca varmaya yardımcı olmaktır. Bu adımdaki değerlendirme yöntemi, alternatifte referansla değerlendirilecek olan ftalat için adım 3'te yapılanlara benzerdir.

Adım 1-6 kapsamında potansiyel ilgili alternatifler tanımlanmışsa, bu potansiyel ilgili alternatif madde/materyal veya tasarımlar veya tıbbi tedaviler için bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Risk değerlendirmesi, tıbbi cihazın kullanılması amaçlanan çeşitli popülasyonların (örn. hastalar, bağışçılar, profesyonel kullanıcılar dâhil) potansiyel madde/materyal (alternatif tıbbi prosedür)

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

maruziyetinin bir açıklamasını içermelidir (tek veya tekrarlanan kullanımı dikkate alarak). Buna ayrıca etkilenebilir popülasyonlar da dâhil edilmelidir. Her alt grup için, tıbbi cihazın söz konusu grup için potansiyel faydasına bağlı olarak farklı risk seviyesi kabul edilebilir. Değerlendirmede, risk yönetimi nlemleri (EN ISO 14971, EN ISO 10993-1) ve bunların maruziyetin azaltılmasındaki etkinliği açıklanmalı ve dikkate alınmalıdır.

#### Maruziyet tahmini

Çeşitli tedavi yöntemlerinde kullanıldığında, alternatif maddenin/maddelerin potansiyel salınımını tahmin ediniz. Alternatif maddeye potansiyel maruziyeti tahmin etmek için sızdırma oranını da göz önünde bulundurunuz. Alternatif maddeye maruz kalma tahmini (rn. diyalizrn sık kullanımı) ve farklı popülasyon gruplarının maruz kalma tahmini için çoklu kullanım senaryoları (eşitli olası temas türleri dâhil) dikkate alınmalıdır.

#### Tehlike belirleme

Literatüre, tedarikçi dokümantasyona ve diğer bilgilere (düzenleyici kurumlar tarafından gerçekleştirilen risk değerlendirmeleri gibi) dayalı tehlikeleri belirleyiniz. İnsan verileri de dâhil olmak üzere, akut ve tekrarlanan doz toksisitesi için ilgili tüm toksikolojik sonlanım noktalarını dikkate alarak alternatif madde/materyal ile ilişkili tehlikeleri açıklayınız. Risk değerlendirmesi için yeterli bir eşik değer (PoD) belirleyiniz. Bir eşik Etki Mekanizması durumunda, böyle bir PoD, en hassas gözlemlenmeyen advers etki seviyesi (NOAEL) veya en düşük gözlemlenen advers etki seviyesi (LOAEL) veya Benchmark doz modellemesi ile elde edilen önceden tanımlanmış bir yanıtı neden olan doz olabilir (Benchmark dozu - BMD). Eşik olmayan etkiler durumunda (rn. genotoksik karsinojenler veya ED aracılı bir MoA yoluyla etki eden bazı maddeler için), böyle bir doz tanımlayıcı, bir T25 değeri veya %10 tepki gösteren bir karşılaştırma dozu (benchmark dozu - BMD10) olabilir (ECHA, 2012). Tehlikeler tercihen, değerlendirilen tıbbi cihazın kullanım amacı için ilgili bir maruz kalma yolu ile değerlendirilmelidir.

Tehlikenin belirlenmesi için, kullanılan alternatif maddenin potansiyel CMR ve/veya ED zelliklerinin belirlenmesine özellikle dikkat edilmelidir. Daha fazla bilgi amacıyla, CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin ECHA Rehberinde bir prosedür açıklanmıştır:

[https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/clp\\_en.pdf/58b5dc6d-ac2a-4910-9702-e9e1f5051cc5](https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/clp_en.pdf/58b5dc6d-ac2a-4910-9702-e9e1f5051cc5)

ya da CLP Yönetmeliği Ek VI araştırılabilir. Alternatif madde / materyalin ED zellikleri yakın zamanda yayımlanan EFSA / ECHA rehber dokümanına göre açıklanabilir.

[https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/bpr\\_guidance\\_identif\\_ed\\_en.pdf/1a4d2811-3faa-fe61-1de2-3cbce8fd4d95](https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/bpr_guidance_identif_ed_en.pdf/1a4d2811-3faa-fe61-1de2-3cbce8fd4d95)

Bu etkiler doğurganlık üzerindeki etkileri, doğum kusurlarını (rneğin, kriptorēidizm, hipospadias), gelişimsel etkileri ve ED zelliklerine sahip ftalatlarla ilişkili diğer potansiyel toksik etkileri ve kategori 1A/B'deki reprotoksik etkileri içerir. Ayrıca, potansiyel alternatifin (maddeler, materyaller, tasarımlar veya tıbbi tedaviler) CMR/ED aktivitesindekilerden başka tehlikelere sahip olabileceği de dikkate alınmalıdır. Bu diğer tehlikeler ve bunların olası riskleri, rneğin EN ISO 14971 ve EN ISO 10993 serisi kullanılarak tartişılmalıdır. Ayrıca bkz. **Tablo 1**.

#### Riskın tanımlanması (risk karakterizasyonu)

Risk, güvenli olarak kabul edilen maruziyet seviyeleri ile beklenen maruziyet (makul en kötü durum kullanım senaryosu) karşılaştırılarak tanımlanabilir. Güvenli kabul edilen maruziyet seviyeleri, eşik maddeler için "Türetilmiş etki gözlemlenmeyen seviye" (DNEL), eşik olmayan maddeler için

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

“Türetilmiş Minimum Etki Seviyesi” (DMEL) veya sağlık için kayda değer bir risk oluşturmadan ömür boyu alımlar olabilir (ADI veya TDI / TWI veya TE). Fare çalışmalarında bu tür veriler sıklıkla elde edildiğinden, farelerde androjenik üreme toksisitesi için kritik etki penceresi açısından TDI kullanımının daha uygun olduğu birkaç gün olarak bildirilmiştir (Welsh ve ark., 2008). Ek olarak, hastalar tıbbi cihazlara sadece sınırlı bir süre maruz kalabilirler. EN ISO 10993-17: 2002, tıbbi cihazlar için tolere edilebilir alım, vücut kütlesi ve kullanım faktörünün çarpımına dayanan bir Tolere Edilebilir Maruziyet (TE) hesaplar. Gerektiğinde, risk değerlendirmesi için eşik noktasının uygun değerlendirme veya belirsizlik faktörlerine bölünmesiyle kabul edilebilir maruziyet seviyeleri elde edilebilir. Tıbbi cihazlar için kimyasal bileşenlerinin izin verilen sınırları EN ISO 10993-17 ile belirlenebilir.

Riskler, bir tıbbi cihazda bulunan maddeler nedeniyle Maruz Kalma Marjı (MoE) veya Güvenlik Marjı (MoS) hesaplanarak da tanımlanabilir; bu, en düşük PoD ile beklenen maruz kalma (örn. makul en kötü olay kullanım senaryosu) arasındaki oran ve bir referans MoS ile karşılaştırmadır (bkz. SCCS Rehber Notları - SCCS / 1602/18).

Bu değerlendirmeyi, cihazın kullanılması amaçlanan her hasta grubu için yapınız.

Bir referans DNEL ve/veya bir referans DMEL'in hâlihazırda diğer AB mevzuatı bağlamında türetilmiş olması durumunda değerlendirme, bu verilerin nasıl elde edildiğinin ayrıntılı bir değerlendirmesine değinmeden bu türetilmiş rakamlara başvurabilir (örn. REACH mevzuatı, Gıda Malzeme mevzuatı kapsamında). Tıbbi cihaz uygulamasının ilgili maruziyet yolu (örn. intravenöz olarak) hakkındaki veriler tercih edilir (ayrıca bkz. Tablo 1A, EN ISO 10993-1). Risk, maruziyet ve DNEL/DMEL arasındaki bir oran olan risk karakterizasyon oranı (RCR) ile tanımlanabilir. Değerlendirmede bu tür DNEL/DMEL'ler kullanılmıyorsa bir gerekçe belirtilmelidir (örn. yeni bilgiler/çalışmalar).

Potansiyel alternatiflerin kullanımına yönelik riskin kabul edilebilirliğini belirleyiniz ve açıklayınız. Riskler, hasta için faydaları daha ağır bastığında kabul edilebilir.

Ftalat kullanarak cihazın çalışmasıyla ilişkili bilinen herhangi bir advers olayı ve potansiyel alternatiflerin bu advers olayları etkileyip etkileyemeyeceğini göz önünde bulundurunuz. Bu hususlar sistematik bir literatür taramasına dayandırılabilir (bkz. MEDDEV 2.7/1 rev.4).

Bu çalışma, her potansiyel ilgili alternatif madde ve/veya materyaller için gerçekteştirilmelidir.

Çok sayıda ftalat vardır ve bazıları tıbbi cihazda kullanılan CMR/ED ftalat için potansiyel ilgili alternatifler olabilir. Ancak, bu ftalatların bir kısmı da CMR olarak sınıflandırılır ve/veya ED olarak adlandırılır (yukarıya bakınız ve Tablo 1 Ek 5). Bu gibi ftalatlar, kullanılması amaçlanan ftalat ile karşılaştırıldığında CMR/ED riski azaltıldığında alternatif olarak belirlenebilir. Ayrıca, farklı maddeler de alternatif plastikleştirici olarak önerilmiştir. 2015 yılında SCENIHR, DEHP için potansiyel alternatif plastikleştiricilere ilişkin güncellenmiş bir Görüş yayımladı (SCENIHR 2015). Pek çok alternatif potansiyel olarak mevcut olmasına rağmen, birçoğu için potansiyel riskler ve gerekli risk değerlendirmesine ilişkin bilgilerin, alternatif olarak kullanılmalarından önce sınırlı olduğu da gözlemlenmiştir. DEHP için, kullanımıyla ilişkili riskin çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine olanak veren çok sayıda literatür mevcuttur.

İlgili potansiyel bir alternatifin risk değerlendirmesinin bilgi eksikliğinden dolayı yapılamaması durumunda, sonuç dâhil olmak üzere riski karakterize etmek için bilgi elde etmek adına alınan eylemler hakkında dokümantasyon sunulmalıdır (örn. QSAR/ilişkilendirme yapılabilir).

Alternatif tasarımların veya tıbbi tedavilerin, CMR/ED ftalatların toksikolojik sonlanım noktalarına kıyasla fayda-risk değerlendirmesi için sonlanım noktalarının uyarlanmasına yol açaabileceğine dikkat edilmelidir.

Riskin değerlendirmesine, kantitatif (örn. güven aralığı, standart sapma) veya kalitatif olabilecek tanımlanmış sonuçlardaki belirsizliklerin bir tahmini eşlik etmelidir (bkz. Bölüm 9).

Olası senaryo(ları) açıklayan bir özetle birlikte potansiyel ilgili alternatif(ler)in analizini sonuçlandırınız (bkz. Şekil 1).



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## **5. CMR/ED ftalatlara karşı potansiyel ilgili alternatif maddelerin, materyallerin, tasarımların veya tıbbi tedavilerin değerlendirilmesi**

Yukarıda elde edilen bilgilere dayanarak potansiyel ilgili alternatiflerin (madde, materyal, tasarım veya tıbbi tedavi) uygunluğuna karar verilebilir. Bu değerlendirmeye teknik fizibilitenin, faydalar ve risklerin ağırlıklandırılması gibi çeşitli faktörlerin dâhil edilmesi ve mümkünse faydaların ve risklerin miktarının belirlenmesi gerekmektedir. Bu adımlar, Şekil 1'de gösterildiği gibi CMR/ED ftalat "kullanım senaryosu" (adım 3'te özetlenmiştir) ile "kullanılmama senaryosunu" (adım 4'te özetlenmiştir) karşılaştırmayı gerektirir.

*Adım 8: Tıbbi cihazda kullanılan CMR/ED ftalatın işlevselliği ve performansının, belirlenen potansiyel ilgili alternatif(ler)in işlevselliği ve performansı ile karşılaştırılması.*

Tıbbi cihazdaki CMR/ED ftalatın işlevselliğini ve performansını ve potansiyel ilgili alternatif madde/materyali (veya tasarımlar veya uygun sonlanım noktalarını seçerek tıbbi tedavileri) karşılaştırınız.

Bölüm 4'te potansiyel ilgili alternatif olarak belirlenen her aday için 8. adımı gerçekleştiriniz.

Birkaç potansiyel ilgili alternatif benzer işlevsellik ve tehlike profiline sahipse, maruz kalma koşulları ve risk azaltma ile sonuçlanan Risk Yönetimi Önlemleri (RMM) olasılıkları dikkate alınmalıdır (aşağıya bakınız). Risk yönetimi EN ISO 14971'de açıklanmaktadır.

Bu karşılaştırmada, alternatifin işlevselliği ve performansı ile doğrudan ilgili olmayan, teknik olasılıklar, sterilizasyon etkileri ve infüzyon sıvıları ile etkileşimler gibi ek konular da alternatifin uygulanması ve CMR/ED ftalatlar ile karşılaştırma için önemlidir ve bu nedenle dikkate alınmalıdır.

*Adım 9: Tıbbi cihazda kullanılan CMR/ED ftalat risk(ler)inin, belirlenmiş potansiyel ilgili alternatiflerin risk(ler) ile karşılaştırılması.*

Hem CMR/ED ftalat hem de alternatif madde/materyalin (veya tasarımlar veya uygun sonlanım noktaları seçerek tıbbi tedavileri) riskini karşılaştırınız.

Her potansiyel ilgili alternatif için 9. adımı uygulayınız.

Bir maddenin örn. ftalat risklerini ve tıbbi tasarım veya tıbbi tedavi gibi teknik bir alternatifin risklerini karşılaştırırken zorluklar olabilir. Örneğin, alternatif teknolojilerle ilişkili riskler olabilir, ancak bunlar ftalatın riskiyle aynı nitelikte olmayabilir. Ancak, potansiyel ilgili alternatif, insan sağlığı için genel risklerde bir azalmayı göstermelidir (Adım 10). Bu nedenle, risklerin karşılaştırılması yapılmalıdır ve başvuru sahibinin bu farklı risklerin insan sağlığına riskler açısından nasıl karşılaştırılabileceğini düşünmesi gerekecektir. Alternatif bir tıbbi tasarımın veya tıbbi tedavinin, daha önce tedavi yaklaşımında bulunmayan diğer risklere maruziyet ile sonuçlanabileceğini unutmayınız. Bu maddelerin olası risklerinin de değerlendirmede dikkate alınması gerekecektir. Tıbbi tasarım veya tıbbi tedavi gibi teknolojik alternatiflerle karşılaştırma, tehlikeler ve ilgili riskler benzer terimlerle ifade edilmeyeceğinden, çoğu durumda kalitatif veya yarı-kalitatif olacağından, normalde tam kalitatif olmayabilir (yani doğrudan karşılaştırılabilir sayısal değerlerle). Bununla birlikte, açık ve şeffaf bir açıklama, genel risklerin azaltılıp azaltılmadığına karar vermek için iyi bir dayanak oluşturabilir (Adım 10).

*Adım 10: Tıbbi cihazda kullanılan CMR/ED ftalatın fayda ve riskinin, belirlenmiş potansiyel ilgili alternatiflerle karşılaştırılması.*

Tıbbi cihazda kullanılan CMR/ED ftalatın fayda ve riskinin, sunulan parametreler için verilerin, tahminlerin güvenilirliği veya varsayımlar vb. hakkındaki belirsizlikler dâhil potansiyel ilgili alternatiflerle karşılaştırılmasının bir özetini/çıkıntısını sunun. Özet, tıbbi cihazda kullanılan orijinal CMR/ED ftalat ve potansiyel ilgili alternatif(ler)in kullanımının işlevselliği, performansı, riski ve

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

faydasının çeşitli yönlerini içermelidir. Bu dokümanın 6. bölümünde bir CMR/ED ftalat kullanımının gerekçesi, bir alternatifi CMR/ED ftalat ile karşılaştıran özet tabloya dayanarak açıklanmaktadır. Her potansiyel ilgili alternatif için 10. adımı uygulayınız.

Adım 1 ila 10'da yapılan değerlendirmelerin her biri belirsizliklerle ilişkilidir. Belirli belirsizlikler standart sapma veya güven aralığı gibi araçların kullanılmasıyla açıklanabilir. Diğer belirsizlikler için, belirsizliğin kapsamını ve nihai sonuç üzerindeki etkisini izah etmeye yönelik bir açıklama gerekli olabilir.

CMR/ED ftalat prosedürüne benzer şekilde, tıbbi cihazda potansiyel alternatif madde/materyalin (veya tasarımların veya yeterli sonlanım noktalarının seçilmesiyle tıbbi tedavilerin) kullanımına yönelik fayda ve riskler tanımlanmalı ve birbirlerine karşı ağırlıklandırılmalıdır (bkz. Adım 2).

## 6. CMR/ED ftalat kullanımı için gerekçe

İşlevsellik, performans, bulunabilirlik, risk ve fayda karşılaştırmasına dayanarak CMR/ED ftalat içeren bir tıbbi cihazın işlevselliğini, performansını ve fayda-risk oranını veya profilini (kantitatif / yarı kantitatif veya kalitatif) korumaya ilişkin olarak varsa olası bir madde ve/veya materyal alternatifinin veya uygulanabilirse tasarımlardaki veya tıbbi tedavideki değişikliklerin neden uygun olmadığı konusunda bir tartışma yapılabilir.

Değer yargıları kullanarak tıbbi cihazda kullanılacak CMR/ED ftalat ve potansiyel ilgili alternatifler arasındaki fayda ve riskler açısından her türlü farkın önemini açıklayınız ve bazı kriterlere diğerlerine karşı ulaşılmada dengelemelerin (trade-off) kabul edilebilirliğini tanımlamayı CMR/ED ftalat kullanımının alternatifler karşısında nasıl gerekçelendirilebileceğini açıklayınız. Faydalardaki herhangi bir avantaj, işlevsellik ve riskler açısından olası dezavantajlara karşı tartılmalıdır. Hem faydalardaki hem de risklerdeki farklılıkların birlikte ele alınması gerekmektedir.

Bir CMR/ED ftalat kullanımı için argüman oluştururken, SCHEER'in kanıt ve belirsizliklerin ağırlığı hakkındaki genelgesinden bilgi alınabilir (SCHEER 2018). Bu Genelge, farklı kanıt seviyelerinin güçlü, orta, zayıf, belirsiz ve sonuçsuz (uygun kanıt yok) olarak bütünleştirilmesine dayanarak insan sağlığı risk değerlendirmesindeki kanıtların gücünü sınıflandıran bir yöntemi tanımlamaktadır. Her türlü kanıt ağırlığı değerlendirmesinin, değerlendirmeye genel güveni göstermesi gerekir.

Argümantasyon özellikle bu tür cihazların kullanım amacını dikkate almalıdır. Bu, çocuklar ya da hamile veya emziren kadınlar gibi olası yüksek risk gruplarının ve bu tür maddelere ve/veya materyallere karşı özellikle hassas olduğu düşünülen diğer hasta gruplarının düşünülmesini ve tartışılmasını içermelidir. Ek olarak, uygulanabilir ve mevcut olduğunda, bu Rehberin gelecekte yapılacak güncellemeleri dikkate alınacaktır. CMR/ED ftalat ile potansiyel alternatif(ler)i karşılaştırarak yapılan değerlendirmenin genel bir değerlendirmesini sunmak için en alakalı bilgi ve değerlere sahip bir Tablo kullanılmalıdır. Bu Tablo'nun ayrıntılı olmayan bir örneği aşağıda sunulmuştur. Tablo, değerlendirilen kriterlerin sayısına ve belirlenen potansiyel alternatiflerin sayısına bağlı olarak genişletilmelidir.

**Tablo 1** CMR/ED ftalat ile potansiyel ilgili alternatif(ler)i karşılaştırma örneği.

Değerlendirme kriteri	Tanım (örnekler)	Referans ftalat	Alternatif I	Alternatif II vb.
Madde/materyal vb.'nin tanımlanması İsim ve CAS numarası	Kimyasal bilgi	CAS 117-81-7		
İşlevsellik/performans	Plastikleştirici olarak kullanılır	örn. DEHP		



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Klinik fayda/performans	Tedavi ihtimali	örn. Tübajın esnekliği / kırmızı kan hücresi saklama		
Materyal faydası				
Konsantrasyon (% w/w)				
İlgili durumlar için tıbbi cihazdan sızıntı örn. ortam, sıcaklık vb.(saatte/günde mg)				
İlgili maruz kalma yolu için maruz kalma tahmini (makul en kötü kullanım senaryosu)				
Tehlike tanımlama	Lokal ve sistemik akut ve tekrarlayan doz toksisitesi, ED-özellikleri, organ toksisitesi, CMR özellikleri, biyoyumluluk ve diğerleri			
Değerlendirme için bir çıkış noktasının belirlenmesi (LOAEL, NOAEL, BMD, T25, BMD10)				
Asgari veya göz ardı edilebilir riskle ilişkili dozların belirlenmesi (örn. DNEL, DMEL, TDI, TE, TI)				
Risk karakterizasyonu (MoE, MoS, RCR)				
Güven tahmini (Tablo 2'ye bakınız)				
Teknik fizibilite				
Diğer				

Bu Tablo, % 0,1 w/w seviyesinin üzerinde CMR/ED ftalat(lar) içeren tıbbi cihazın her bileşeni için doldurulmalıdır. Sistem olarak kullanılan bazı tıbbi cihazlar için (örn. kan torbası sistemi) tüm sistem değerlendirilebilir. Alternatif tasarımlar veya tıbbi tedaviler durumunda, karşılaştırma için yeterli sonlanım noktalarının seçilmesi gerektiğini unutmayın. Bu sonlanım noktaları, ftalat riskinden farklı nitelikte olabilecek riskleri temsil edebilir.

Karşılaştırmanın sonucu, alternatifin karşılaştırılabilir veya daha iyi performansın yanı sıra amaçlanan işlevselliği sağladığını ve düşük bir risk gösterdiğini ortaya çıkarması halinde, bir CMR/ED ftalat kullanımı mümkün değildir. Risk değerlendirmesi ayrıca, CMR ve/veya ED özellikleri ile ilgili olarak azaltılmış bir tehlike ve/veya azaltılmış riskle sonuçlanan genel azaltılmış maruziyet olup olmayacağını göstermelidir. Bu değerlendirmede, potansiyel ilgili alternatiflerin diğer toksisiteleri (örn. herhangi bir organ veya sistem için) de dikkate alınır. Bu nedenle, potansiyel ilgili alternatiflerin tam toksikolojik profili dikkate alınır.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Faydanın riske karşı dengeli bir ağırlıklandırması yapılmalıdır. Örneğin, klinik yararın çok yüksek olması durumunda, toksik açıdan riskin kabul edilebileceği bir CMR/ED ftalat ve PVC/materyalin yüksek içsel toksikolojik tehlikeleri olan bir kombinasyonunu kullanmak mümkündür. Aksine, riskte büyük bir azalma varsa veya risk yoksa tıbbi işlevsellikteki küçük bir kayıp kabul edilebilir. Ftalat kullanımı için potansiyel alternatifin her karşılaştırması, hastalar için işlevsellik, risk ve faydaların kombinasyonuna dayanmalıdır.

Bu nihai değerlendirmede, alternatiflerle ilişkili belirsizliklerin (örn. risklerin niteliği, yapılan varsayımlar) değerlendirilmesi de dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 9 Tablo 2). Bu nedenle, mümkünse kantitatif sonuçlar toplanmalı ve karşılaştırılmalıdır (örn. NOAEL, mg/kg cinsinden tahmini maruz kalma) ve belirsizlikleri rapor edilmelidir. Ayrıca belirsizliklerin kalitatif bir açıklaması da yararlı olabilir (bkz. Bölüm 9 Tablo 2). Sonuçlar üzerindeki etkileri de tartışılmalıdır.

Bu Rehberin ana konusu olmasa da, piyasada bulunabilirliğin ve erişilebilirliğin, alternatif bir maddenin/materyalin getirilmesi için bir sınırlama olabileceği anlaşılmalıdır. Alternatif olarak önerilen bazı kimyasallar yaygın olarak mevcuttur (örn. BTHC, DEHT, DINCH ve TOTM), ancak bu tanımlanan diğer alternatifler için geçerli olmayabilir. Bir tıbbi cihaz için potansiyel bir alternatifin bulunmaması, ikamenin mümkün olmadığı ve CMR ve/veya ED özelliği olan bir ftalat kullanımının, cihazı hastalar için mevcut bulundurmaya devam etmesi sonucuna yol açabilir. Bu nedenle, işlevsellik ve risk azaltma (ftalatın alternatifine karşı risk değerlendirmesi) açısından teknik fizibilitenin yanı sıra, piyasada bulunabilirlik ve erişilebilirliğin de dikkate alınması gerekir.

CMR/ED ftalatın BRA'sı, ftalat kullanımı için alternatifler hakkında yeni bilimsel bilgiler elde edildiğinde, yeni Rehber yayımlandığında veya tıbbi cihazın "genel" fayda risk tespiti güncellendiğinde güncellenmelidir. Cihazın teknik dosyasının ilgili bölümünün güncellenmesi için planın belgelendirme sürecinde sunulması gerekir (84. maddede atıfta bulunulan piyasaya arz sonrası gözetim planı, MDR Ek III Bölüm 1.1'de belirtilen gereklilikler) ve bu ayrıca CMR/ED ftalatların bulunmasına yönelik değerlendirmeye yönelik gerekli güncellemeleri de kapsamalıdır.

## 7. Fayda değerlendirmesi

Bu Rehber, tek başına bir tıbbi cihazın kullanımının fayda-risk değerlendirmesine yönelik bilgi sağlamaz; ancak tıbbi cihazda % 0,1 (w/w)' in üzerinde bir CMR 1A veya 1B ve/veya ED ftalatın bulunmasının değerlendirilmesi için bir BRA'nın nasıl gerçekleştirileceğine ilişkin yöntemle sınırlıdır.

Bir tıbbi cihazın genel fayda-risk değerlendirmesinin değerlendirilmesi diğer dokümanlarda sunulmaktadır (örn. MEDDEV 2.7/1 rev 4, EN ISO 14971).

Bir tıbbi cihazda CMR/ED ftalat kullanımının yararları, alternatiflerle karşılaştırıldığında CMR/ED ftalat kullanımının net veya çoğalan faydalarına ilişkin olan analize odaklanılarak potansiyel ilgili alternatiflerin yararlarıyla karşılaştırılmalıdır. Bu faydalar, materyal faydalarını veya klinik faydaları içerebilir. Parametreler için verilerin tahmini veya güvenilirliği, varsayımlar vb. ile ilgili belirsizlikler sunulmalıdır.

### 7.1 Materyal faydası

Tıbbi cihaz, asli işlevini insan vücudunda veya üzerinde farmakolojik, immünolojik veya metabolik yollarla yerine getirmez; ancak bunlar cihazın işlevine yardımcı olabilir. Tıbbi cihazlarda ftalatların kullanımı için ek işlevlerin dikkate alınması gerekir. İşlevlerden biri, örn. entübasyon cihazlarında plastikleştirici olarak kullanıldığında PVC'nin esnekliğinin ince ayarıdır. Kan torbası materyalleri için diğer gereklilikler, örneğin, özellikle sterilizasyon sırasında ısıya ve kimyasallara dayanıklılık ve pH ve oksijen seviyelerinin sabit kalmasını sağlamak üzere gazların geçirgenliğidir. Ek olarak, DEHP'nin kırmızı kan hücreleri (RBC'ler) üzerinde stabilize edici etkisi olan ek bir özelliği vardır (SCENIHR

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

2015). Kan torbalarında DEHP için bir dizi alternatif değerlendirilmiştir (Simmchen ve ark., 2012, SCHENIR 2015).

Ftalatlar, süspanse edildikleri ortamın pH'ındaki değişikliklere son derece duyarlıdır, dolayısıyla depolanmasına ayrılan kaplarda O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub>'ye yeterli gaz geğirgenliği sağlanmalıdır (Simmchen ve ark. 2012). Bu nedenle DEHP'nin yerini neredeyse tamamen BTHC, DINCH ve/veya Trioktiltrimellitat (TOTM veya Tri (2-etil heksil) trimellitat (TEHTM)) almıştır (Simmchen ve ark. 2012, Prowse ve ark.2014). Bu kimyasallarla plastikleştirilen torbalarda daha iyi gaz değişimi bulunmuştur. Ayrıca, poliiolefinler gibi diğer materyaller hâlihazırda, trombosit saklama torbalarında kullanılmaktadır (Prowse ve ark. 2014). Bu, bakteriyel kontaminasyonu önlemek için tedbirlerin güvenle uygulanabilmesi halinde potansiyel olarak trombosit konsantrasyonlarının 7 güne kadar saklanmasına izin verecektir.

Ftalatların materyal işlevselliği ve performans açısından faydasının cihazdan cihaza farklılık gösterebileceğine dikkat edilmelidir. Bir uygulama için bir alternatif mevcut olabilirken, başka bir uygulama için ftalatın işlevselliği hakkında ek veya özel talepler göz önüne alındığında bu seğenek mevcut olmayabilir.

## 7.2 Klinik faydalar

Tıbbi cihazların klinik faydası MDR'de aşağıdaki gibi tanımlanır:

"klinik fayda", tanı ile ilgili sonuçlar da dâhil olmak üzere anlamlı, ölçülebilir, hastaya ilişkin klinik sonuçlar veya hasta yönetimi veya halk sağlığı üzerine olumlu bir etki olarak ifade edilen bir cihazın bireyin sağlığı üzerindeki pozitif etkisi anlamına gelir ((AB) 2017/745 sayılı Tüzük Madde 2 Tanımlar: (53)):

Bu "klinik fayda", bir dizi değerlendirmeyi de içeren, tıbbi cihazın "klinik değerlendirmesinde" imalatçılar tarafından kanıtlanmalıdır. Bunlar; bir tartışma ve güvenlilik ve performans sonuçlarını kapsayan genel sonuçlar, risklerin ve klinik faydaların değerlendirilmesi, klinikteki en güncel teknoloji bakımından klinik ilgililiğin tartışılması, spesifik hasta popülasyonları için spesifik önlemler, araştırma cihazı için çıkarımlar ve araştırmanın sınırlandırmalarını içerir.

"klinik fayda", aşağıda sunulan anlamlı, ölçülebilir, hastayla ilgili herhangi bir sonucu içerebilir. SCHEER, ftalatların kullanımı ile ilgili olabilecek aşağıdaki örnekleri belirlemiştir (liste münhasır değildir):

- İyileştirilmiş hayatta kalma oranları
- İyileştirilmiş hastanede kalış süresi
- İyileştirilmiş müdahale süresi
- İyileştirilmiş yerleştirme süresi (diğerlerinin yanı sıra tüplerde ve kateterlerde)
- Aşağıdakiler açısından iyileştirilmiş ürün kalitesi / klinik performans (diğerlerinin yanı sıra tüpler ve kateterlerde):
  - İyileştirilmiş sızıntı oranları
  - İyileştirilmiş kırılma oranları
  - İyileştirilmiş düğümlenme oranları
  - İyileştirilmiş tıkanma oranları
  - İyileştirilmiş bükme performansı oranları
  - İyileştirilmiş toksik madde salınım oranları
  - İyileştirilmiş (Nano-) partikül salım oranları
- İyileştirilmiş yerdeğişim oranları
- İyileştirilmiş sterilizasyon olanakları
- Performansa bağlı olarak çapların küçültülmesi
- "Çok amaçlı" cihazlar üretme imkanı (örn. Ek sensörlerin dâhil edilmesi) ve bu nedenle toplam hasta stresinin ve hasta etkisinin azaltılması

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Yarı saydamlık, basılabilirlik, dâhil edilen radyopak çizgiler, tanımlanabilirlik, izlenebilirlik, vb. (diğerlerinin yanı sıra tüpler ve kateterlerde) açısından iyileştirilmiş gözlemlenebilirlik (güvenlik)
- Daha az advers olay, örn. azalmış mukozal veya endotelial tahriş veya yaralanma oranları (diğerlerinin yanı sıra tüplerde ve kateterlerde)
- Daha az ciddi advers olay ve ciddi olumsuz olay

CMR/ED ftalat kullanımının faydası her zaman tıbbi cihazın “amaçlanan kullanımı” ve tıbbi cihaza maruz kalan hasta grubu ile ilgili olarak değerlendirilmeli ve klinik etkisine göre ağırlıklandırılmalıdır (“klinik olarak anlamlı fark”). Bu hususlar klinik uzmanlar tarafından değerlendirilmelidir.

Faydalara ilişkin kantitatif bilgiler mümkün olan yerlerde veya büyüklüklerinin asgari kalitatif tanımında verilmelidir. Faydaların gerçekleşme olasılığı ve/veya faydanın süresi hakkında bilgiler de dâhil edilmelidir.

## 8. Fayda-Risk Değerlendirmesine ilişkin yöntemler

Genel olarak, bir Fayda - Risk Değerlendirmesi (BRA), terapötik araçların, ilaçların veya cihazların istenmeyen etkilerine, yani insan sağlığına yönelik risklerine karşı istenen etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Uygun bir BRA, daha objektif bir analize katkıda bulunabilir ve daha objektif ve şeffaf bir karar alma süreci amacıyla uygunluk doğrulama kuruluşları ve otoritelere yardımcı olabilir. Faydaları ve riskleri tartmak karmaşık bir iş olabilir. Metodolojik zayıflıklar ve yanlılık (bias) olmadan mümkün olduğunca doğru olması gereken büyük miktarda verinin değerlendirilmesini içerebilir. Gerçek faydalar ve riskler hakkında her zaman bir belirsizlik vardır, çünkü bunlar sadece belirli bir noktada mevcut olan ve çeşitli belirsizlik kaynakları içerebilecek bilgilere bakarak belirlenebilir.

Genel olarak tıbbi cihazların BRA'sı için rehberlik, MEDDEV 2.7/1 revizyon 4 “Klinik değerlendirme: 93/42/AET ve 90/385/AET Direktifleri uyarınca imalatçılar ve onaylanmış kuruluşlar için rehber” ” bölüm A7.2’de mevcuttur. EN ISO 14971 (2019’da yayımlanan FDIS) ve beraberindeki ISO/TR 24971, bir risk yönetimi sürecinde yapılacak risk fayda analizi hakkında bilgi sağlar. Ek bilgiler başka yerlerde bulunabilir; örneğin FDA 2016, 2018 dokümanlarında. Herhangi bir riskin kabul edilebilirliğinin, tıbbi cihazın kullanımının faydalarına göre ağırlıklandırıldığına dikkat edilmelidir.

BRA için çeşitli yöntemler önerilmiştir (Guo ve ark., 2010, Mt-Isa ve ark. 2014) ve bunların çoğu şimdiye kadar çoğunlukla farmasötik ürünler için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, tıbbi cihazlar için bir fayda-risk oranının kantitatif olarak belirlenmesinin bir şekil yardımıyla gösterilmesinin ve ifade edilmesinin oldukça zor olabileceğinin altı çizilmelidir. Bu gibi durumlarda, uzman kararına dayalı olarak faydayı tartmak için kalitatif bir yaklaşım kullanılabilir. Bir yöntem, yani çok kriterli karar analizi (MCDA), genel olarak BRA'nın çeşitli alanlarına uygulanabilir. Bu nedenle, bu yöntem tıbbi cihazların BRA'sını gerçekleştirmek için de uygun olabilir (bkz. Ek 7). MCDA yönteminin kaynağı, karar vermede birçok çelişkili kriteri değerlendirmeyi amaçlayan karar teorisinden kaynaklanmaktadır. Bu kriterler, bir tıbbi cihazın kullanılmasının insan sağlığına ilişkin yararlarını ve risklerini içerebilir.

Hem kullanılan CMR/ED ftalatın hem de potansiyel ilgili alternatiflerin nihai BRA'sı, yukarıdaki çerçevede belirtilen tüm yönleri içermelidir. Risklerin (örn. MoS, RCR) ve CMR/ED ftalat veya alternatif içeren bir tıbbi cihazın faydalarının kantitatif veya yarı kantitatif açıklaması bir BRA için temel olmalıdır. Bununla birlikte, bir BRA için kantitatif yaklaşımlar tercih edilmekle birlikte, fayda ve risklerin dengesi hakkındaki değer yargılarının kalitatif bir açıklaması da gerekçelendirildiğinde kabul edilebilir bir yaklaşım olabilir (bkz. adım 10).

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## 9. Belirsizlik analizi

Belirsizlik, tıbbi karar vermede önemli bir rol oynamaktadır. Son yıllarda elde edilen metodolojik ve teknolojik gelişmelere rağmen, tıbbi bir tedavinin veya cihazın kullanımının güvenliliği, etkinliği veya performansı konusunda hiçbir zaman mutlak bir kesinliğin olmadığı hususu genel olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, bir tıbbi cihazın faydaları ve risklerinin kesinlik ve dolayısıyla belirsizlik derecesi, BRA yapılırken daima göz önünde bulundurulması gereken bir faktördür.

Biyomedikal çalışmalarda çeşitli belirsizlik kaynakları vardır; önemli bir belirsizlik kaynağı bireyler arasındaki biyolojik farklılıklardır. Diğer bir belirsizlik kaynağı, kullanılan ekipman, reaktifler ve yöntemlerle ilgili olarak laboratuvarların intra ve inter değişkenliğidir. Fayda ve riski değerlendiren tanı araçlarının, çeşitli durumlarda yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar vererek bir takım sınırlamalarda payı olduğuda kabul edilmektedir. Gözlemci değişikliği oldukça sık görülür ve her zaman dikkate alınmalıdır. Belirsizlik derecesini etkileyebilecek diğer faktörler: mevcut klinik bilgilerin türü (örn. klinik araştırma verileri, gözlemsel çalışmalar, kayıtlardan elde edilen kanıtlar veya kullanım tecrübesi), bilgilerin temsil edilebilirliği (örn. örneklem büyüklüğü, örneğin cihaza maruz kalan referans popülasyon ile ilgili liği) ve bilgiden türetilen istatistiksel çıkarımlardır.

Belirsizlik analizi için bir takım teknikler ECHA'nın Sosyo-Ekonomik Analiz Kılavuzunda (ECHA 2011) açıklanmaktadır. Amaç, etki tahminindeki belirsizliklerin genel sonuçları etkileyip etkilemeyeceğini belirlemektir. Daha doğrusu, gösterilen teknikler gerek tahminlerin değişkenliğini azaltmak gerekse de belirsizliklerin sonuçları etkileyip etkilemediğini test etmeye yardımcı olmak üzere kullanılabilir. Belirsizliği gerçekten azaltmanın tek yolu daha iyi veriler, belirsizlikleri daha iyi anlamak ve bilmek ve daha ileri analizler yapmaktır. Ancak, çoğu durumda artık belirsizlikler devam edecektir.

Son zamanlarda EFSA, belirsizlik analizi konusunda bir rehber (EFSA 2018a) ve belirsizlik analizi için bu rehberin temelindeki ilke ve yöntemlerin bir açıklamasını (EFSA 2018b) yayımlamıştır. EFSA Rehberi, belirsizlik analizinin biçimi ile kapsamının ve sonuçlarının nasıl raporlanması gerektiğinin, her bir analizin niteliğine ve bağlamına ve mevcut belirsizlik derecesine bağlı olarak büyük ölçüde değiştiğini kabul etmektedir. Bu nedenle, her BRA için uygun seçenekleri belirlemek önemlidir. EFSA dokümanları, her BRA'nın gereksinimlerine göre farklı yöntemlerin seçilebileceği belirsizlik analizi için esnek bir çerçeve sunmaktadır. Tıbbi cihazlar için de kullanılan geniş tıbbi cihaz yelpazesi açısından benzer bir esnekliğe ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

EFSA, belirsizlik analizinde dikkate alınması gereken bir dizi temel belirsizlik unsurunu tanımlamaktadır:

EFSA: Belirsizlik analizinin temel unsurları

- Değerlendirmeyi etkileyen belirsizliklerin tanımlanması. Bu, her değerlendirmede gereklidir ve ilgili belirsizliklerin gözden kaçma olasılığını en aza indirmek için yapılandırılmış bir şekilde yapılmalıdır. Standart prosedürleri takip eden değerlendirmelerde, sadece standart dışı belirsizlikleri tanımlamak gerekir.
- Belirsizliklerin değerlendirmede önceliklendirilmesi, belirsizlik analizinin planlanmasında önemli bir rol oynar ve değerlendiricinin en önemli belirsizlikler üzerinde ayrıntılı analizlere odaklanmasını ve genel belirsizliği değerlendirirken diğerlerini toplu olarak ele almasını sağlar. Önceliklendirme genellikle planlama sürecinde uzman kararı ile yapılır, ancak daha karmaşık değerlendirmelerde etki analizi veya duyarlılık analizi kullanılarak doğrudan yapılabilir.
- Belirsizlik analizini bölümlere ayırmak. Bazı değerlendirmelerde, tüm değerlendirme için toplam belirsizliği doğrudan uzman kararı ile karakterize etmek yeterli olabilir. Diğer durumlarda, değerlendirmenin bir kısmı veya tamamı için belirsizliği ayrı ayrı değerlendirmek ve daha sonra bunları hesaplama veya uzman kararı ile birleştirmek tercih edilebilir.
- İlgilenilen soruların veya miktarların iyi tanımlanmasını sağlamak. İlgilenilen her soru veya miktar, en azından prensipte, doğru cevap veya değerin belirlenebilmesi için iyi tanımlanmalıdır. Bu, soruyu veya miktarı bilimsel değerlendirme için uygun bir konu haline



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

getirmek ve doğru cevap veya değer hakkındaki belirsizliği açık ve net bir Şekilde ifade etmeyi mümkün kılmak için gereklidir. Bazı değerlendirmeler, içinde ilgilenilen soruların ve/veya miktarların önceden tanımlanması gereken standart prosedürleri takip eder. Diğer değerlendirmelerde, değerlendiricilerin ilgilenilen soruları ve/veya miktarları duruma göre belirlemeleri ve tanımlamaları gerekecektir.

- Belirsizlik analizinin bölümleri için belirsizliğin karakterize edilmesi; değerlendiricilerin belirsizlik analizini bölümlere ayırmayı seçtiği ancak yalnızca bazı bölümler için yapılabileceği ve diğer bölümlerin genel belirsizliği karakterize ederken dikkate alındığı değerlendirmeler için gereklidir.
- Belirsizlik analizinin farklı bölümlerindeki belirsizliğin birleŐtirilmesi; değerlendiricilerin belirsizlik analizinin iki veya daha fazla bölümü için belirsizliği ayrı ayrı belirlediği değerlendirmelerde gereklidir.
- Genel belirsizliğin belirlenmesi. Belirlenen belirsizliklerin olabildiğince çoğunun genel etkisini nicel olarak ifade etmek ve nicel olarak ifade edilemeyenleri niteliksel olarak tanımlamak; yalnızca standart belirsizliklerin tanımlandığı standart değerlendirmeler (rneğin türler arası ve türler içi belirsizlik faktörleri) dıŐındaki tüm değerlendirmelerde gereklidir.
- Gelecekteki araştırmalar için belirsizliklerin önceliklendirilmesi; gelecekteki veri toplama veya araştırma için önerilerin yapıldığı herhangi bir değerlendirmede dolaylı veya açık olarak ifade edilebilir ve etki veya duyarlılık analizi ile bilgilendirilebilir.
- Belirsizlik analizinin raporlanması. Tüm değerlendirmeler için gereklidir, ancak yalnızca standart belirsizliklerin tanımlandığı standart değerlendirmelerde oldukça kısadır.

Belirsizlik analizinde kullanılabilecek bir dizi yöntem Őunlardır:

- Duyarlılık analizi
- Senaryo analizi
- Uzman Kararı
- Monte Carlo Simülasyonları

Bu tekniklerin bazıları birlikte kullanılabilir (rn. Anahtar deęiŐkenler için aralıklar oluŐturmak üzere uzman kararı ile birlikte senaryo analizi), aynı zamanda tahminlerin deęiŐkenlięinin azaltılmasına yardımcı olması için kullanılan ancak bu Rehberde tartıŐılmayan risk-risk analizi, Delphi teknikleri ve portföy analizi gibi daha az kullanılan tekniklerle birlikte kullanılabilir.

Belirsizlik analizi yapıldıktan sonra, bir BRA ile ilişkili gözlenen genel güven, bir olasılık puanı olarak ifade edilebilir. Bu puan, risk değerlendiricisine BRA'daki belirsizliğin ne olduğunu gösterir.

Yeterli verinin mevcut olduğu durumlarda, olasılık seviyelerinin nicel olarak sınıflandırılması tercih edilir. Bu mümkün değilse, imalat nitel bir açıklama yapmalıdır. Hatalı bir niceliksel tanımlamaya göre iyi bir nitel tanım tercih edilir (EN ISO 14971).

EFSA (EFSA, 2018b) ve SCHEER (2018) sırasıyla 9 ve 7 olasılık düzeyinde oldukça ayrıntılı bir olasılık leği kullanmaktadır. EFSA, bu ölçeğin kararların geliŐimini desteklemek için bir destek olarak kullanılabileceğini ve diğer aralıkların veya nitel açıklamaların da kullanılabileceğini vurgulamaktadır. EFSA (2018b) ayrıca sözel olasılık ifadelerinin yanı sıra sayısal olasılıkların sunulmasının, rneğin "Muhtemelen (>% 66 olasılık)" gibi, yorum tutarlılığını artıracığını belirtmektedir.

Tıbbi cihazların BRA değerlendirmesi sırasında elde edilebilecek belirsizlikler için ayrıntılı bir ölçek uygulanabilir gözükmemektedir. Tıbbi cihazlar için, yarı kantitatif değerlendirmelerde ISO tarafından önerilen 5 seviyeli bir leği gösteren **Tablo 2**'de belirtilen bir olasılık leği olan EN ISO kullanılabilir (EN ISO 14971, Tablo D4). **Tablo 2** ayrıca EFSA / SCHEER leklerinin basitleŐtirilmesine dayanan sözel terimleri ve öznel olasılık aralıklarını göstermektedir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

**Tablo 2** Genel güvenirliğin (yarı)kantitatif tanımına yönelik olasılık lęeęi

ISO olasılık terimi	öznel olasılık aralığı	Olasılık terimi
Sık	> 90%	çok büyük ihtimalle
Muhtemel	66-90%	büyük ihtimalle
Nadir	33-66%	muhtemelen
Uzak	10-33%	çok düşük bir ihtimalle
Olanak dışı	<10%	uzak ihtimalle

## 10. Sonuçlar

Bu Rehber dokümanlar, belirli tıbbi cihazlarda kanserojen, mutajen, üreme için toksik (CMR) veya endokrin bozucu (ED) zelliklere sahip ftalatlar dâhil ftalat varlığının BRA'sında kullanılmak üzere tasarlanmıőtır. Rehber dokümanlar, (AB) 2017/745 sayılı Tıbbi Cihaz Tüzüğü uyarınca bir tıbbi cihazda CMR/ED ftalat kullanımının gerekçelendirilmesi için kullanılabilir. Ayrıca, tıbbi cihazlarda CMR/ED ftalatların kullanımı ile olası alternatif maddelerin, materyallerin, tasarımların veya tıbbi tedavilerin nasıl değerlendirileceği ve karőılaőtırılacaęı konusunda bir ereve sağlar. Baőlıca hususlar, ftalatların işlevselliğini, ftalat veya ftalat için potansiyel ilgili alternatifi kullanılan tıbbi cihazın performansını ve ftalat veya alternatiflerin risk değerlendirmesini içerir. Sonuçta, fayda(lar), CMR/ED ftalat ve alternatif madde, materyaller, tasarımlar veya tıbbi tedavilerin kullanımının olası risklerine karşı tartılır. Bu genel analiz, bir tıbbi cihazda bir CMR/ED ftalat kullanmanın makul olup olmadığını belirleyecektir.

Ftalatların CMR/ED zellikleri hakkında endişeler göz önüne alındığında, tıbbi cihazlarda bu ftalatların ikame edilmesi olasılıkları hakkında daha fazla araştırma, SCHEER tarafından büyük ölçüde teşvik edilmektedir.

Tıbbi cihazlarda CMR/ED ftalat kullanımıyla ilgili BRA için bu rehberlerin hazırlanması sürecinde SCHEER, teorik olarak bir dizi BRA metodolojisinin mevcut olduğunu fark etmiştir. Ancak, tıbbi cihazlarda kullanılacak potansiyel ilgili alternatiflere yönelik BRA için önemli miktarda veri eksikliği bulunmaktadır. Bu nedenle SCHEER, imalatçıları tıbbi cihazlardaki CMR/ED ftalatlar için bu alternatifler hakkında yüksek kalitede veri üretmeye teşvik eder. Ftalatların mevcudiyetinin BRA'sının tıbbi cihazın "genel" fayda-risk belirlemesinin sonuçları üzerinde bir etkisi olabileceğinden, tıbbi cihazın BRA'sının periyodik olarak güncellenmesi gerekebilir. CMR/ED ftalat mevcudiyetinin BRA'sı, ftalat kullanımı için alternatifler hakkında yeni bilimsel bilgiler elde edildiğinde, yeni Rehberler yayımlandığında veya tıbbi cihazın "genel" fayda risk tespiti güncellendiğinde güncellenmelidir. Tıbbi cihaz için genel BRA'nın güncellenmesi için bir plan, cihazın pazarlanmasından önce dosyaya dâhil edilmeli ve bunun içinde CMR/ED ftalatlar için alternatiflerin değerlendirilmesi ile ilgili gerekli güncellemelere ilişkin bir plan da bulunmalıdır.

Yeni bilimsel kanıtlara bağlı olarak, üç yıllık bir uygulama döneminden sonra bu rehberlerin kullanımının ve kullanıőlılıęının değerlendirilmesi önerilir.



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## 11. Kamuoyu görüşü sürecinde alınan görüşlerin değerlendirilmesi

18 Mart - 29 Nisan 2019 tarihleri arasında gıda dışı bilimsel komitelerin web sitesinde bu rehberler kamuoyu görüşüne açılmıştır. Kamuoyu görüşü hakkında bilgi ulusal otoritelere, uluslararası kuruluşlara ve diğer paydaşlara geniş çapta iletilmiştir. 19 katılımcıdan (378 yorum ve ek referans sağlayan) toplam 197 görüş, dokümanın farklı bölümlerine ve alt bölümlerine girdi sağlamıştır. Yorumların büyük çoğunluğu endüstriden gelmiş olup açıklama talep edilmekteydi. Her görüş SCHEER tarafından dikkatle değerlendirilmiş ve bilimsel görüşler ilgili yorumlar dikkate alınacak şekilde revize edilmiştir. Literatür bu doğrultuda ilgili yayınlarla güncellenmiştir. SCHEER, kamu konsültasyonu sırasında sağlanan yorumlar ve literatür referansları için tüm katılımcılara teşekkürlerini sunar. Alınan yorumların metnine ve SCHEER tarafından verilen yanıtta aşağıdaki adresten erişim sağlanabilir:

[https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consultations/public\\_consultations/scheer\\_consultation\\_08\\_en](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scheer_consultation_08_en)

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## B. REFERANSLAR

- Bui TT, Giovanoulis G, Cousins AP, Magnér J, Cousins IT, de Wit CA. Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Sci Total Environ*. 2016 Jan 15;541:451-467. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.09.036.
- Burgos N, Jiménez A. Degradation of poly(vinyl chloride) plasticized with nonphthalate plasticizers under sterilization conditions. *Polymer Degradation and Stability* 94 (2009) 1473–1478.
- Crespo JR, Balart R, Sanchez L, López J. Substitution of Di(2-ethylhexyl) Phthalate by Di(isononyl) Cyclohexane-1,2-Dicarboxylate as a Plasticizer for Industrial Vinyl Plastisol Formulations. *Journal of Applied Polymer Science*, 104, 1215–1220, 2007.
- Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D, Tennant RW. T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacol Toxicol*. 80, 272-279, 1997. ECB (European Chemical Bureau). European Union Risk Assessment Report for Bis(2-ethylhexyl) phthalate (Consolidated Final Report) 2008. ECHA, 2011. Annex XV Restriction Report, Proposal for a Restriction Substance name: Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), Benzyl butyl phthalate (BBP), Dibutyl phthalate (DBP), Diisobutylphthalate (DIBP). European Chemicals Agency 2011.
- ECHA 2011 Guidance on the preparation of socio-economic analysis as part of an application for authorisation, European Chemicals Agency 2011.
- ECHA 2011 Guidance on the preparation of an application for authorisation, European Chemicals Agency 2011. EFSA (European Food Safety Authority) Scientific Committee, Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen HK, More S, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, Ricci A, Rycken G, Schlatter JR, Silano V, Solecki R, Turck D, Younes M, Craig P, Hart A, Von Goetz N, Koutsoumanis K, Mortensen A, Ossendorp B, Martino L, Merten C, Mosbach-Schulz O and Hardy A, 2018. Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessments. *EFSA Journal* 2018;16(1):5123, 39 pp. (<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5123>)
- EFSA Scientific Committee, Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen HK, More S, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, Ricci A, Rycken G, Schlatter JR, Silano V, Solecki R, Turck D, Younes M, Craig P, Hart A, Von Goetz N, Koutsoumanis K, Mortensen A, Ossendorp B, Germini A, Martino L, Merten C, Mosbach-Schulz O, Smith A and Hardy A, 2018. Scientific Opinion on the principles and methods behind EFSA's Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessment. *EFSA Journal* 2018;16(1):5122, 235 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5122>
- EFSA Scientific Committee, More SJ, Bampidis V, Benford D, Bennekou -Jerez AF, Koutsoumanis K, Naegeli H, Schlatter JR, Silano V, Nielsen SS, Schrenk D, Turck D, Younes M, Benfenati E, Castle L, Cedergreen N, Hardy A, Laskowski R, Leblanc JC, Kortenkamp A, Ragas A, Posthuma L, Svendsen C, Solecki R, Testai E, Dujardin B, Kass GEN, Manini P, Jeedi MZ, Dorne J-LCM and Hogstrand C, 2019. Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal* 2019;17(3):5634, 77 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>
- Eliason P, Morose G. Safer alternatives assessment: the Massachusetts process as a model for state governments. *Journal of Cleaner Production* 2011, 19, 517-526

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- European Commission 2017 COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2017/1210 of 4 July 2017 on the identification of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), benzyl butyl phthalate (BBP) and diisobutyl phthalate (DIBP) as substances of very high concern according to Article 57(f) of Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Commission, L173/35, 6.7.2017.
- European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition 2019, Council of Europe, Strasbourg, France.
- European Medicines Agency (2014) Benefit-risk methodology project ([https://www.ema.europa.eu/documents/report/benefit-risk-methodology-project-update-work-package-5-effects-table-pilot/Ferrit-i\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/report/benefit-risk-methodology-project-update-work-package-5-effects-table-pilot/Ferrit-i_en.pdf) )
- FDA. US Food and Drug Administration. Benefit-Risk Factors to Consider When Determining Substantial Equivalence in Premarket Notifications (510(k)) with Different Technological Characteristics. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. September 25, 2018. Washington, USA. <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM404773.pdf>
- FDA. US Food and Drug Administration. Factors to Consider Regarding Benefit/Risk in Medical Device Product Availability, Compliance, and Enforcement Decisions. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. December 27, 2016. Washington, USA. <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM506679.pdf>
- Guo JJ, Pandey S, Doyle J, Bian B, Lis Y, Raisch DW. A review of quantitative risk/benefit methodologies for assessing drug safety and efficacy-report of the ISPOR risk-benefit management working group. Value Health. 2010;13(5):657-66
- Hass U, Christiansen S, Andersson A-M, Holbech H, Bjerregaard P. Report on interpretation of knowledge on endocrine disrupting substances (EDs) – what is the risk? Danish Centre on Endocrine Disruptors, Denmark. ([http://www.cend.dk/files/ED\\_Risk\\_report-final-2019.pdf](http://www.cend.dk/files/ED_Risk_report-final-2019.pdf))
- Katsikantami I, Sifakis S, Tzatzarakis MN, Vakonaki E, Kalantzi OI, Tsatsakis AM, Rizos AK. A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. Environ Int. 2016;97:212-236. doi: 10.1016/j.envint.2016.09.013
- Mariana M, Feiteiro J, Verde I, Cairrao E. The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: A review. Environ Int. 2016;94:758-776. doi: 10.1016/j.envint.2016.07.004.
- Mt-Isa S, Hallgreen C.E., Wang N., Callréus T., Genov G., Hirsch I., Hobbiger S., Hockley .S., Luciani D., Phillips L.D., Quartey G., Sarac S.B., Stoeckert I., Tzoulaki I., Micallef A., Ashby D., IMI-PROTECT benefit-risk participants. Balancing benefit and risk of medicines a systematic review and classification of available methodologies, Pharmacoepidemiol Drug Saf. 23(7):667-78, 2014. doi:10.1002/pds.3636.
- Nielsen BS, Andersen BN, Giovalle E, Bjergstrom M, Larsen PB. Alternatives to classified phthalates in medical devices. The Danish Environmental Protection Agency 2014, Copenhagen, Denmark Prowse CV, de Korte D, Hess JR, van der Meer PF; Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Commercially available blood storage containers. Vox Sang. 106(1):1-13, 2014. doi: 10.1111/vox.12084.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Salloum HA, Saunier J, Aymes-Chodur C, Barakat H, Yagoubi N. Impact of the nature and concentration of plasticizers on the ability of PVC to sorb drug. *International Journal of Pharmaceutics* 496, 664–675, 2015.
- SCHEER 2018 Memorandum on weight of evidence and uncertainties. Revision 2018. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/scheer/docs/scheer\\_o\\_014.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_014.pdf)
- SCENIHR Opinion on The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update). 2015 [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/docs/scenihr\\_o\\_047.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_047.pdf)
- Simmchen J, Ventura R, Segura J. Progress in the removal of di-[2-ethylhexyl]-phthalate as plasticizer in blood bags. *Transfus Med Rev.* 2012; 26(1):27-37. doi:10.1016/j.tmr.2011.06.001. Epub 2011 Aug 5.
- Tortolano L, Matmati H, Bourhis M, Manerlax K, Lemare F, Saunier J, Yagoubi N. DinCH and ESBO actual migration from PVC infusion tubings used in an oncopediatric unit. *J. Appl. Polym. Sci.* 135, 46649, 2018.
- Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Intl JPharmac* 369, 30–37, 2009.
- Welsh M, Saunders PT, Fiskin M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, Sharpe RM. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest.* 2008; 118(4):1479-90. doi: 10.1172/JCI34241.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## C. EKLER

### Ek 1: CMR/ED ftalatların kullanımı ile ilgili fayda-risk değerlendirmesi hakkında SCHEER Yetkisi

#### 1. Geçmiş

##### Ftalatlar nedir?

Ftalatlar, 1,2-benzendikarboksilik asidin (o-ftalik asit) esterleridir ve kimyasal yapıları, bir benzen halkasından ve halka üzerinde iki ardışık karbonla bağlı iki ester fonksiyonel gruptan oluşur<sup>10</sup>. Ester gruplarının hidrokarbon zincirleri düz veya dallıdır; her bir maddeye kendi adlarını verir ve ftalatlar arasındaki farklı özelliklerden sorumludurlar. Ftalat esterleri (PE'ler) karbon zincirlerinin uzunluğuna göre üç ayrı gruba ayrılabilir. Yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) ftalatlar, karbon zincirlerinde 7-13 karbon atomlu olanları ve düşük moleküler ağırlıklılar (LMW) omurgasında 3-6 karbon atomlu olanları içerir. DEHP bir LMW ftalat olarak sınıflandırılır. Üçüncü bir grup dimetil ftalat (DMP) ve dietil ftalat (DEP) içerir<sup>11</sup>.

##### Ne için kullanılırlar?

Ftalatlar endüstride polivinil klorür (PVC) gibi polimerlerin plastikleştiricileri olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. HMW ftalatlar, kaplanmış kumaşlar ve çatı membranları gibi çeşitli uygulamalarda kullanılır. LMW ftalatlar tıbbi cihazlarda, yapıştırıcılarda, boyalarda, mürekkeplerde ve enterik kaplı tabletlerde kullanılır. DEHP, tıbbi cihazlarda en yaygın kullanılan ftalattır. DMP ve DEP, plastikleştirici olarak değil, örn. kozmetik, tıbbi cihazlar ve ev ürünlerinde katkı maddesi olarak kullanılırlar.

##### Potansiyel CMR veya endokrin bozucu özellikler

Ftalatların içine yerleştirildikleri polimerler ile etkileşimi zayıftır, bu nedenle plastik üründen çevreye ve ürünle temas halinde ise insan vücuduna geçebilirler.

Hayvanlarda ve insanlarda çeşitli ftalatlara maruz kalma ve advers sağlık etkileri arasındaki korelasyon dokümanite edilmiştir (örneğin; Mariana ve arkadaşları 2016 ve Katsikantami ve arkadaşları 2016'daki tablolara bakınız). Bazı ftalatların CMR veya endokrin bozucu özelliklere sahip olduğundan şüphelenilmekte ve/veya bu özelliklere sahip olarak sınıflandırılmakta veya tanımlanmaktadır.

##### Komisyunun Bilim Komitelerinin ftalatlarla ilgili önceki alışmaları

Tıbbi cihazlarda en yaygın kullanılan ftalat DEHP [di-(2-(etilheksil) ftalat)] hakkında önceki görüşler AB Bilim Komiteleri tarafından 2002 (SCMPMD), 2008 ve 2015 (SCENIHR) yıllarında yayımlanmıştır. 2008 Görüşünde "tıbbi tedaviler yoluyla DEHP maruziyetinin insanlar üzerinde zararlı etkileri olduğuna dair kesin bir bilimsel kanıt yoktur" denilmektedir, ancak "yeni doğan ve prematüre erkek

<sup>10</sup> A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. Katsikantami et al., Environ Int. 2016 Dec;97:212-236. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=katsikantami>

<sup>11</sup> SCHEER tarafından eklenen dipnot. Mevcut yüzlerce ftalattan sadece sınırlı sayıda ftalatın polimerlerde plastikleştirici olarak kullanıldığına dikkat edilmelidir. Ftalatlar karbon zincirinin uzunluğuna göre kategorize edilebilir ve bu kategorizasyonlardan biri DG GROW'un yetki belgesinde belirtilmiştir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

bebeklere özel endişeler bulunduğu” not edilmiştir. 2015 Görüşünde, ilave olarak SCENIHR “hemodiyaliz prosedürüne bağlı hastalar DEHP kaynaklı etkilerin riski altında olabilir” denilmektedir. Komite “Gıda, genel popülasyon için DEHP'ye maruz kalmanın birincil kaynağıdır” notunu düşmüştür.

Her iki görüşte de Komite, “tıbbi cihazların faydasının da göz önünde bulundurulması gerektiğini” vurgulamıştır ve 2008 Görüşünde Komite, “DEHP için her bir alternatifin tıbbi cihazlarla ilgili olarak işlevselliği açısından da değerlendirilmesi gerektiğini, alternatif plastikleştirici kullanmanın risk ve faydalarının durum bazında değerlendirilmesi gerektiğini” ifade etmiştir. 2015 görüşünde Komite, “Bu ürünlerde DEHP'nin potansiyel ikamesinde, alternatif materyallerin toksikolojik profili ve sızdırma özelliklerinin yanısıra tedavideki etkinliklerinin de dikkate alınması gerektiğini” ifade etmiştir.

## Yasal yükümlülük

Tıbbi cihazlarla ilgili 2017/745 sayılı Tüzük madde 5 paragraf 2’de: “ Bir cihaz, kullanım amacı dikkate alınmak suretiyle, Ek I’de belirtilen ve cihaz için geçerli olan genel güvenilirlik ve performans gerekliliklerini karşılar” ifadesi yer almaktadır.

Benzer şekilde, tıbbi cihazlardaki maddelerle ilgili Ek I Bölüm 10.4, “ Cihazlar; aşınma kalıntısı, bozunma ürünleri ve işlem kalıntıları dâhil olmak üzere cihazdan salınabilecek maddelerden veya partiküllerden kaynaklanan riskleri mümkün olduğunca azaltacak bir şekilde tasarlanır ve imal edilir.” ifadesine yer vermektedir. Özel önem arz eden maddeler, (a) 1A veya 1B kategorisinden kanserojen, mutajen veya üreme sistemine toksik etki gösteren maddeler (CMR)<sup>12</sup> veya (b) endokrin bozucu özelliklere sahip maddelerdir (ED)<sup>13</sup>. Tüzükte aşağıdaki hususlar belirtilmektedir:

- “- İnvaziv olan ve insan vücuduna doğrudan temas eden,
- Tıbbi ürünleri, vücut sıvılarını veya gazlar dâhil olmak üzere diğer maddeleri tek seferde ya da tekrarlayarak vücuda tatbik eden veya vücuttan uzaklaştıran ya da
- Tek seferde ya da tekrarlayarak vücuda tatbik edilecek bu tür tıbbi ürünleri, vücut sıvılarını veya gazlar dâhil olmak üzere maddeleri taşıyan veya depolayan

cihazlar veya bunların parçaları ya da bu cihazlarda kullanılan materyaller” yalnızca 10.4.2 uyarınca gerekçelendirildiği takdirde, bu gibi maddeleri ağırlıkça yüzdeleri (w/w) % 0,1’in üzerinde bir konsantrasyonda içerir. Gerekçeleştirme, bu maddenin cihazlarda varlığının fayda-risk değerlendirmesi hakkındaki en son ilgili bilimsel komite rehberleri de dâhil olmak üzere çeşitli unsurlara dayanır.

Bölüm 10.4.3 uyarınca Komisyon ilgili bilimsel komiteye, bu hükümlere tabi ftalatlar için bu tür rehberler hazırlama yetkisi verecektir. Tüzük’te açık bir şekilde bu rehberlerin en geç Tüzük’ün uygulama tarihine kadar hazır olması istenmiştir ve bu rehberler uygun olduğunda en son bilimsel kanıtlara dayanarak veya en az beş yılda bir güncellenir.

## 2. Görev tanımı

Bilimsel Komiteden aşağıda belirtilen tıbbi cihazlarda, önceki bölümde belirtilen kriterlere göre kanserojen, mutajen, üreme için toksik veya endokrin bozucu özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip ftalatların mevcudiyetinin fayda-risk değerlendirmesi hakkında rehberler sunması istenmektedir.

Kapsanan cihazlar veya bunların parçaları ya da bu cihazlarda kullanılan materyaller;

- İnvazivdir ve insan vücuduna doğrudan temas eder,

<sup>12</sup> 1272/2008 Sayılı Tüzük (AT) Ek VI, Bölüm 3 uyarınca

<sup>13</sup> 1907/2006 sayılı Tüzük’ün (AT) ilgili hükümlerine veya 528/2012 sayılı (AB) Tüzüğü’nün ilgili hükümlerine uygun olarak tanımlanmıştır.



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

- Tıbbi ürünleri, vücut sıvılarını veya gazlar dâhil olmak üzere diğer maddeleri tek seferde ya da tekrarlayarak vücuda tatbik eder veya vücuttan uzaklaştırır ya da
- Tek seferde ya da tekrarlayarak vücuda tatbik edilecek bu tür tıbbi ürünleri, vücut sıvılarını veya gazlar dâhil olmak üzere maddeleri taşıır veya depolar.

Rehberler, tek bir cihaz için aşağıdakilerin nasıl yapılacağı konusunda rehberlik içermelidir:

- Maddeye potansiyel hasta veya kullanıcı maruziyetini analiz etmek ve tahmin etmek,
- Olası alternatif maddeleri, materyalleri, tasarımları veya tıbbi tedavileri analiz etmek,
- Bu tür cihazların amaçlanan kullanımı arasında çocukların tedavisi ya da hamile ya da emziren kadınların tedavisi ya da bu tür maddeler ve/veya materyallerden özellikle zarar görebileceği düşünölen diğer hasta gruplarının tedavisinin yer alabileceği dikkate alınarak mümkünse olası alternatif madde ve/veya materyal ikamelerinin veya uygulanabilirse tasarım değişikliklerinin, ürünün işlevselliğini, performansını ve fayda-risk oranlarını sürdürmeyle ilgili olarak neden uygun olmadığını doğrulamak

Ayrıca Bilim Kurulundan:

- İlgili bilgi eksikliğini tespit etmesi ve
- Maksimum beş yıllık güncelleme süresi öncesinde bu rehberlerin güncellenmesini gereğcelendirmek için uygun görölecek yeni kanıtları dikkate alması istenir.

Bu rehberlerin uygunluğunu sağlamak için Bilim Kurulu diğerlerinin yanında:

- Bilimsel bağımsızlığı korurken, tıbbi cihazlar alanında faaliyet gösteren onaylanmış kuruluşları ya da Yetkili Otoriteler, meslek ve hasta dernekleri, endüstri dernekleri gibi diğer ilgili paydaşları uygun düzeyde dâhil etmeli,
- İlgili AB Kurumlarını ve Bilimsel Komiteleri gerekli ölçüde dâhil etmelidir.



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## **Ek 2: CMR ve/veya ED maddeler hakkında Tıbbi Cihaz Tüzüğü (2017/745 sayılı Tüzük)**

CMR 1A veya 1B ve/veya ED tehlikeli maddelerin varlığının gerekçelendirilmesi şartı, aşağıdaki metin kutusunda sunulduğu üzere Ek I 10.4.2'de açıklanmaktadır.

### 10.4 Maddeler

#### 10.4.1. Cihazların tasarımı ve imalatı

Cihazlar; aşınma kalıntısı, bozunma ürünleri ve işlem kalıntıları dâhil olmak üzere cihazdan salınabilecek maddelerden veya partiküllerden kaynaklanan riskleri mümkün olduğu kadar azaltacak bir şekilde tasarlanır ve imal edilir.

- İnvaziv olan ve insan vücuduna doğrudan temas eden,
- Tıbbi ürünleri, vücut sıvılarını veya gazlar dâhil olmak üzere diğer maddeleri tek seferde ya da tekrarlayarak vücuda tatbik eden veya vücuttan uzaklaştıran ya da
- Tek seferde ya da tekrarlayarak vücuda tatbik edilecek bu tür tıbbi ürünleri, vücut sıvılarını veya gazlar dâhil olmak üzere maddeleri taşıyan veya depolayan

cihazlar veya bunların parçaları ya da bu cihazlarda kullanılan materyaller; yalnızca 10.4.2 uyarınca gerekçelendirildiği takdirde, aşağıdaki maddeleri ağırlıkça yüzdeleri (w/w) % 0,1'in üzerinde bir konsantrasyonda içerir:

(a) (AT) 1272/2008 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü'nün VI. Ekinin 3. Kısımı uyarınca, 1A veya 1B kategorisinin kanserojen, mutajen veya üreme sistemine toksik etki gösteren maddeleri ('CMR') veya

(b) insan sağlığına olası ciddi etkilerine dair bilimsel kanıt bulunan ve (AB) 1907/2006 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü'nün 59. maddesinde belirtilen prosedüre uygun olarak, ya da (AB) 528/2012 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü'nün 5(3) maddesinin birinci alt paragrafı uyarınca bir yetki devrine dayanan tasarruf Komisyon tarafından kabul edilmiş olduğunda, söz konusu tasarrufta oluşturulan kriterler arasında insan sağlığıyla ilgili olan kriterlere uygun olarak, tanımlanan endokrin-bozucu özelliklere sahip maddeler.

#### 10.4.2. CMR ve/veya endokrin-bozucu maddelerin mevcudiyeti ile ilgili gerekçelendirme

Bu tür maddelerin mevcudiyetine yönelik gerekçelendirme, aşağıdaki hususlara dayanır:

(a) Maddeye maruz kalması muhtemel hasta ve kullanıcıların analizi ve tahmini,

(b) Mevcut olduğu durumda; bağımsız araştırmalar, hakem denetimli çalışmalar, ilgili bilimsel komitelerden alınan bilimsel görüşler hakkında bilgiler de dâhil olmak üzere, olası alternatif maddelerin, materyallerin veya tasarımların analizi ve bu tür alternatiflerin mevcut olmasıyla ilgili analiz,

(c) Cihazların amaçlanan kullanımının, çocukların ya da gebe veya emziren kadınların tedavisini ya da bu tür maddeler ve/veya materyaller açısından özellikle etkilenebilir olduğu düşünülen diğer hasta gruplarının tedavisini içerip içermediğinin dikkate alınması dâhil olmak üzere, mevcutsa olası madde ve/veya materyal ikamelerinin veya yapılabilir ise tasarım değişikliklerinin; ürünün işlevselliğinin, performansının ve fayda-risk oranlarının sürdürülmesi bakımından neden uygun olmadığına yönelik tartışma ve

(d) Uygulanabildiği hallerde ve mevcut olduğu durumda, bu Ekin 10.4.3 ve 10.4.4'ü uyarınca AB Komisyonunun ilgili bilimsel komitesince hazırlanan güncel rehberleri.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

ÇEVİRİ

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

### Ek 3: Tanımlar/açıklamalar - Referanslar - Sözlük

#### Tanımlar (Tüzük (AB) 2017/745)

**Fayda-risk tespiti:** imalatçının beyan ettiği kullanım amacına uygun olarak kullanıldığında, cihazın amaçlanan kullanımı ile ilgili muhtemel fayda ve risklere ilişkin tüm değerlendirmelerin analizidir.

**Performans:** bir cihazın, imalatçı tarafından beyan edilen kullanım amacını gerçekleştirebilme kabiliyetidir.

**Klinik performans:** imalatçının belirlediği amaç kapsamında kullanıldığında cihazın, imalatçı tarafından beyan edilen kullanım amacını yerine getirmek ve bu suretle hastalar üzerinde klinik fayda sağlamak üzere diyagnostik karakteristikleri de dâhil olmak üzere, teknik veya işlevsel karakteristiklerinden ortaya çıkan doğrudan veya dolaylı herhangi bir tıbbi etkiyle sonuçlanan kabiliyetidir.

**Klinik fayda:** bir cihazın, bireyin sağlığı üzerindeki tanıyla ilgili çıktı(lar) da dâhil olmak üzere anlamlı, ölçülebilir, hastayla ilişkili klinik çıktı(lar) açısından ifade edilebilen olumlu etkisi ya da cihazın hasta yönetimi veya kamu sağlığı üzerindeki olumlu etkisidir.

**Risk:** Zararın oluşma olasılığı ile şiddetinin kombinasyonudur.

**Advers olay:** Bir klinik araştırma bağlamında araştırma amaçlı cihazla ilgili olsun veya olmasın gönüllüler, kullanıcılar veya diğer kişilerdeki, anormal bir laboratuvar bulgusu dâhil olmak üzere beklenmeyen tıbbi olay, istenmeyen hastalık veya yaralanmayı ya da beklenmeyen klinik bulgulardır.

**Ciddi advers olay:** Aşağıdakilerden herhangi birine yol açan advers olaydır:

- a) ölüm,
- b) gönüllünün sağlık durumunda aşağıdakilerden herhangi biriyle sonuçlanan ciddi bozulma:
  - (i) hayatı tehdit eden hastalık veya yaralanma,
  - (ii) vücut yapısında veya bir vücut fonksiyonunda kalıcı olarak bozulma,
  - (iii) hastaneye yatma veya hastanın hastanede yatış süresinde uzama,
  - (iv) hayatı tehdit eden hastalığı veya yaralanmayı ya da vücut yapısında veya bir vücut fonksiyonunda kalıcı bozulmayı önlemek üzere tıbbi veya cerrahi müdahale,
  - (v) kronik hastalık,
- c) fetal distress, fetal ölüm veya konjenital fiziksel veya zihinsel bozukluk ya da doğum defekti.

**Olumsuz olay:** Ergonomik özelliklerinden kaynaklanan kullanım hataları dâhil olmak üzere, piyasada bulundurulmuş bir cihazın karakteristiklerinde ya da performansında herhangi bir arıza ya da bozulmanın yanı sıra, imalatçı tarafından sağlanan bilgilerdeki herhangi bir yetersizlik veya herhangi bir istenmeyen yan etkidir.

**Ciddi olumsuz olay:** Aşağıdakilerden herhangi birine doğrudan veya dolaylı olarak yol açan, yol açmış olabilecek veya yol açabilecek olan herhangi bir olumsuz olaydır:

- a) hastanın, kullanıcının ya da diğer bir kişinin ölümü,
- b) hastanın, kullanıcının veya başka bir kişinin sağlık durumunda geçici ya da kalıcı ciddi bozulma,
- c) ciddi kamu sağlığı tehdidi

**Ciddi kamu sağlığı tehdidi:** Mutlak ölüm riskiyle, acil müdahale gerektirebilen ciddi hastalıkla veya kişinin sağlık durumunda ciddi bozulmayla sonuçlanabilen ve insanlarda belirgin morbiditeye veya mortaliteye neden olabilen ya da belirli bir yer ve zaman için olağandışı veya beklenmedik herhangi bir olaydır.

**Cihaz kusuru:** Arıza, kullanım hataları veya imalatçı tarafından sağlanan bilgilerde yetersizlik dâhil olmak üzere, araştırma amaçlı bir cihazın kimliği, kalitesi, dayanıklılığı, güvenilirliği, güvenliliği ya da performansındaki herhangi bir yetersizliktir.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

**(AB) 2017/745 sayılı Tüzük Ek XIV Klinik Değerlendirme ve Piyasaya Arz Sonrası Klinik Takip. Kısım A "Klinik Değerlendirme" Bölüm 3, eşdeğerliliğin gösterilmesi için dikkate alınması gereken özellikleri açıklar.**

"Klinik değerlendirme, söz konusu cihaza eşdeğerliliği gösterilebilen bir cihazla ilgili klinik verilere dayanabilir. Aşağıdaki teknik, biyolojik ve klinik karakteristikler eşdeğerliliğin gösterimi için göz önünde bulundurulur:

**Teknik:** Cihaz, benzer tasarıma sahip olup benzer kullanım şartları altında kullanılır. Enerji yoğunluğu, çekme dayanımı, viskozite, yüzey karakteristikleri, dalga boyu gibi fiziko-kimyasal özellikler ve yazılım algoritması dâhil benzer spesifikasyonlara ve özelliklere sahiptir. İlgili olduğu yerde, benzer konuşlandırma yöntemleri kullanır ve benzer çalışma prensiplerine ve kritik performans gerekliliklerine sahiptir,

**Biyolojik:** Cihaz, aynı insan dokuları veya vücut sıvılarıyla temas halinde benzer temas türü ve süresi ve bozunma ürünleri ve ayrıştırılabilenler de dâhil maddelerin benzer salınım karakteristikleri için aynı materyalleri veya maddeleri kullanır,

**Klinik:** Cihaz, vücudun aynı bölgesinde, yaş, anatomi ve fizyoloji bakımından olanlar da dâhil benzer bir popülasyonda, benzer hastalık şiddeti ve evresi dâhil olmak üzere aynı klinik durum veya amaç için kullanılır. Aynı kullanıcı tipine sahiptir ve belirli bir kullanım amacına yönelik beklenen klinik etki açısından ilgili benzer kritik performansa sahiptir.

Karakteristikler, cihazın güvenilirlik ve klinik performansında klinik olarak önemli farklılıklar oluşturmayacak ölçüde benzer olur. Eşdeğerlilik değerlendirmeleri, uygun bilimsel gerekçelere dayanır. İmalatçıların, eşdeğerlilik iddialarını gerekçelendirmek amacıyla, eşdeğerlilik iddia ettikleri cihazlarla ilgili verilere yeterli seviyede erişim sağladıkları açık bir şekilde gösterilir."

**Alternatiflerin değerlendirilmesine ilişkin tanımlar (OECD Terimler Sözlüğü)**

Not: "Kimyasal" terimi, "madde" ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.

**Alternatiflerin değerlendirilmesi:** Yüksek önem arz eden kimyasalların veya teknolojilerin yerine ikame olarak kullanılabilir potansiyel kimyasal ve kimyasal olmayan alternatiflerin belirlenmesine ve karşılaştırılmasına yönelik bir süreç<sup>1</sup>

**Kimyasal ikamesi:** Önem arz eden kimyasalın daha güvenli bir kimyasal, materyal veya ürün ya da bu kimyasalın kullanılması ihtiyacını ortadan kaldıran teknoloji/işlem ile değiştirilmesi süreci

**Maliyet/faydalar ve bulunabilirlik:** bazı eylemlerden kaynaklanan doğrudan ve dolaylı olumsuz (maliyet) ve olumlu (fayda) çıkarımlar. Bu hem finansal hem de finansal olmayan bilgileri içerir. Bulunabilirlik, bir alternatifin üretimi ve pazar erişilebilirliği anlamına gelir<sup>3</sup>

**İşlevsel kullanım yaklaşımı:** Bu yaklaşım, istenen fonksiyonu tanımlamayla başlar. Kavram iki şekilde uygulanır: birincisi ve en önemlisi, bir kimyasalın veya karışımın hizmet ettiği amacı veya bir ürün veya işlemde sağladığı özellikleri (işlevsel kullanım) karakterize etmek ve ikincisi, ürünün işlevini ve kullanımının alternatiflerin değerlendirmesini nasıl etkileyeceğini değerlendirmek<sup>4,5</sup>

**Materyal ikamesi:** Önem arz eden bir kimyasal içeren bir materyalin, daha güvenli bir kimyasal, materyal, ürün veya bu kimyasalın kullanılması ihtiyacını ortadan kaldıran teknoloji/işlem ile değiştirilmesi süreci

**Karışım:** Tepkimeye girmeyen en az iki kimyasalın bileşimi<sup>6</sup>

**Teknik fizibilite:** Herhangi bir süreç uyarlaması ve değişikliğine ihtiyaç değerlendirilirken, bir kimyasalın, materyalin veya ürünün performansının veya fonksiyonel gerekliliklerinin, alternatif bir

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

kimyasal, materyal, ürün, işlem veya teknoloji kullanımı ve eliminasyonu yolu ile yerine getirilip getirilemeyeceği ya da değiştirilip değiştirilmeyeceğinin belirlenmesi<sup>3</sup>

**Süreç modifikasyonu:** Önem arz eden kimyasalları elimine etmek, azaltmak veya ikame etmek üzere imalat süreçlerindeki değişiklikler. Bu değişiklikler arasında sentez yolları, atık azaltma ve kimyasalların kullanıldığı imalat prosedürleri yer alabilir.

**Ürün performansı:** Bir ürünün belirlenmiş performans gereksinimlerini karşılama kapasitesi. Performans karakteristiklerinin sınırları kullanıcı tarafından tanımlanır<sup>3</sup>

**Ürün ikamesi:** Önem arz eden bir kimyasal içeren bir ürünün, daha güvenli bir kimyasal, materyal veya ürün ya da bu kimyasalın kullanılması ihtiyacını ortadan kaldıran teknoloji/işlem ile değiştirilmesi süreci

<sup>1</sup> Adapted from *Alternatives Assessment Guide, version 1.0. 2013. Interstate Chemicals Clearinghouse*

<sup>2</sup> REACH. Title I, Chapter 2, Article 3

<sup>3</sup> *Current Landscape of Alternatives Assessment Practice: A Meta-Review. Organisation for Economic Cooperation and Development. 2013.*

<sup>4</sup> U.S. EPA. 2006. *National Pollution Prevention and Toxics Advisory Committee (NPPTAC) Recommendation to the EPA Administrator and Deputy Administrator on Incorporating the Functional Use Approach into OPPT Activities.*

<sup>5</sup> Lavoie, E. T., et al. 2010. "Chemical Alternatives Assessment: Enabling Substitution to Safer Chemicals." *Environmental Science & Technology* 44(24): 9244-9249.

<sup>6</sup> Adapted from U.N. *Global Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals. 2003.*

<sup>7</sup> ECHA, 2008. *Guidance on Socio-Economic Analysis - Restrictions.*

<sup>8</sup> *Advers olay, bir etkinin klinik öncesi ve klinikte meydana gelmesi anlamına gelirken, olumsuz olay piyasaya arz sonrası gözetim sürecinde meydana gelen bir klinik etkiyi gösterir.*

## Referanslar

- ECHA (2011) Guidance on the preparation of socio-economic analysis as part of an application for authorisation, European Chemicals Agency 2011.
- EFSA (2019) Draft update of the risk assessment of di-butylphthalate 1 (DBP), butyl-benzylphthalate (BBP), bis(2-2 ethylhexyl)phthalate (DEHP), diisononylphthalate (DINP) 3 and didecylphthalate (DIDP) for use in food contact 4 materials <http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/190221>.
- Guo JJ, Pandey S, Doyle J, Bian B, Lis Y, Raisch DW. A review of quantitative riskbenefit methodologies for assessing drug safety and efficacy-report of the ISPOR risk-benefit management working group. *Value Health*. 2010;13(5):657-66.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## Sözlük

BBP	Benzilbütilftalat
BMD	Bench Mark Dozu-Karşılaştırma Dozu
BRA	Fayda-Risk Analizi
BTHC	Bütiril-tri-n-heksilsitrat
CAS	Kimyasal Adlandırma Servisi
CEN	Avrupa Standardizasyon Komitesi
CLP	Sınıflandırma Etiketleme ve Ambalajlama Tüzüğü (EC No 1272/2008)
CMR	Kanserojen, mutajen, üreme sistemine toksik (Reprotoksik)
DBP	Dibütilftalat
DHCP	Disikloheksilftalat
DEHP	Dietilheksilftalat
DIBP	Diizobütilftalat
DIDP	Di izodesil ftalat
DINCH	1,2-sikloheksandikarboksilik asit, diizononil ester
DINP	Di izononil ftalat
DIPP	Diizopentilftalat
DMEP	Bis (2-metoksietil) ftalat
DNHP	Diheksilftalat
DHNUP	1,2-Benzendikarboksilik asit, di-C7-11-dallı ve doğrusal alkil esterler
DPP	Dipentil ftalat
DMEL	Türetilmiş Minimal Etki Seviyesi
DNEL	Türetilmiş etki gözlemlenmeyen seviye
AB	Avrupa Komisyonu
ECB	Avrupa Kimyasallar Bürosu (şimdiki ECHA)
ECHA	Avrupa Kimyasallar Ajansı (eski adıyla ECB)
ED	Endokrin Bozucular
AET	Avrupa Ekonomik Topluluğu
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EN-ISO	CEN ve ISO tarafından ortaklaşa yayımlanmış doküman
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi (ABD)
FDIS	Uluslararası Nihai Standart Taslağı
ISO	Uluslararası Standardizasyon Örgütü
LOAEL	En Düşük Gözlemlenen Advers Etki Seviyesi
MCDA	Çoklu Kriter Karar Analizi



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

MDD	Tıbbi Cihaz Direktifi (Konsey Direktifi 93/42/AET)
MDR	Tıbbi Cihaz Tüzüğü (AB 2017/745)
MoA	Etki Mekanizması
MoE	Maruz Kalma Marjı
MoS	Güvenlik Marjı
NICU	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
NOAEL	Gözlemlenmeyen Advers Etki Seviyesi
OECD	Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı
PoD	Eşik Noktası
PVC	Polivinil klorür
RBC	Kırmızı Kan Hücresi
RCR	Risk Karakterizasyon Oranı
REACH	Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması
SCHEER	Sağlık Riskleri, Çevresel Riskler ve Ortaya Çıkan Riskler Bilimsel Komitesi
SCENIHR	Ortaya Çıkan ve Yeni Tanımlanmış Sağlık Riskleri Bilimsel Komitesi
T25	Tümör oranının kontrollere göre %25 artması
TDI	Tolere Edilebilir Günlük Alım Miktarı
TE	Tolere Edilebilir Maruziyet (EN ISO 10993-17:2002 m/gün bakımından)
TEHTM	Tri (2-etil heksil) trimellitat ayrıca TOTM Trioktiltrimellitat
TI	Tolere Edilebilir Alım Miktarı
TOTM	Trioktiltrimellitat ayrıca TEHTM Tri (2-etil heksil) trimellitat
TWI	Tolere Edilebilir Haftalık Alım Miktarı

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

#### Ek 4: CMR ve/veya ED maddeler

CMR maddeler, bu Rehberlerde 1A ve 1B kategorilerinin geçerli olduğu bir maddenin kendine özgü toksik özelliklerine dayanarak farklı kategorilerde kanserojen, mutajen veya üreme sistemine toksik olarak tanımlanan ve sınıflandırılan maddelerdir. Avrupa’da, bu sonlanım noktalarına yönelik sınıflandırma, uyumlaştırılmış sınıflandırma ve etiketleme (CLH) yoluyla harmonize edilir. Ayrıntılar için <https://echa.europa.eu/regulations/clp/understanding-clp> adresine bakınız. Belirli bir maddenin CMR 1A, 1B veya 2 olarak sınıflandırılması için bir dosya hazırlanması gerekir ve Komisyon nerilen sınıflandırmanın uygun olduğu kararına varırsa söz konusu maddenin CLP Tüzüğü (maddelerin ve karışımların sınıflandırılması, etiketlenmesi ve ambalajlanması (CLP) hakkındaki (AB) 1272/2008 sayılı Tzek) Ek VI Bölüm 3’e dâhil edilmesine ilişkin bir taslak karar sunar.

- Kategori 1A, insan kanıtlarına dayanarak insanlar için kanserojen, mutajen veya üreme sistemine toksik olduğu bilinen maddelerdir.
- Kategori 1B, hayvan çalışmaları kanıtlarına dayanarak insanlar için kanserojen, mutajen veya üreme sistemine toksik olduğu farzedilen maddelerdir.
- Kategori 2, bir maddenin hayvan çalışmalarından veya insanlardan elde edilen sınırlı kanıtlara dayanarak şüpheli kanserojen, mutajen veya üreme sistemine toksik olarak kabul edildiği anlamına gelir (bu Rehberin bir parçası değildir).

Sınıflandırma ile ilgili dokümanlar kamuya açıktır ve maddeleri araştırmak için eğitsel bir link aşağıda verilmiştir:

[http://www.chemsafetypro.com/Topics/EU/Annex\\_VI\\_to\\_CLP:\\_List\\_of\\_Harmonised\\_Classification\\_and\\_Labelling\\_for\\_Certain\\_Hazardous\\_Substances.html](http://www.chemsafetypro.com/Topics/EU/Annex_VI_to_CLP:_List_of_Harmonised_Classification_and_Labelling_for_Certain_Hazardous_Substances.html)

ECHA ve EFSA tarafından 7 Haziran 2018 tarihinde (AB) 528/2012 ve (AB) 1107/2009 sayılı Tzekler bağlamında endokrin bozucuların (ED) tanımlanmasına ilişkin rehber (doi: 10.2903/j.efsa.2018.5311; EFSA Journal 2018; 16 (6): 5311) yayımlanmıştır ve bu rehberlere aşağıdaki adresten ulaşılabilir:

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5311>

Bu EFSA / ECHA Rehberinde bir maddenin ne zaman endokrin bozucu özelliklere sahip olarak kabul edileceği tanımlanmaktadır.

“Bir maddenin, aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılaması durumunda endokrin bozucu özelliklere sahip olduğu kabul edilir:

- a) fonksiyonel kapasitede bozulma, ilave stresi telafi etme kapasitesinde bozulma veya diğer etkilere yatkınlıkta artış ile sonuçlanan, bir organizmanın, sistemin veya (alt)popülasyonun morfolojisi, fizyolojisi, büyümesi, gelişimi, çoğalması veya yaşam süresinde bir değişiklik olan [bozulmamış bir organizma veya neslinde]/[hedef olmayan organizmalarda] bir advers etki gösterir,*
- b) bir endokrin etki mekanizmasına sahiptir; yani endokrin sisteminin fonksiyonunu/fonksiyonlarını değiştirir,*
- c) advers etki, endokrin etki mekanizmasının bir sonucudur.*

(b) bendinde belirtilen “endokrin etki mekanizmasının”; (c) bendindeki “endokrin etki mekanizması” terimi sırasıyla (a) ve (b) bentlerinde tanımlanan endokrin aktivitesi ve advers etki arasındaki bağlantıyı kapsadığından “endokrin aktivitesi” olarak yorumlanması gerektiği vurgulanmalıdır.

Bunu akılda tutarak yukarıdaki (b) bendi aşağıdaki şekilde anlaşılmalıdır (yukarıdakinden farklılıklar *italik* olarak belirtilmiştir):

*endokrin* aktivite gösterir; yani endokrin sisteminin fonksiyonunu/fonksiyonlarını değiştirme potansiyeline sahiptir;

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Sonuç olarak yukarıdaki (c) bendi aşağıdaki gibi anlaşılmalıdır (yukarıdakinden farklılıklar italik olarak belirtilmiştir):

*madde bir endokrin bozucu etki mekanizmasına sahiptir; yani advers etki ile endokrin aktivitesi arasında biyolojik olarak makul bir bağlantı vardır.”*

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanmasına ilişkin (AB) 1907/2006 sayılı Tüzüğün (REACH) 59. maddesinde belirtilen prosedürle tanımlanan ED'ler, sonrasında REACH Ek XIV'e dâhil edilme potansiyeli sebebiyle yüksek önem arz eden aday maddeler listesine girer. İlgili kararlara yönelik dokümana takip eden bağlantıdan erişilebilir: <https://echa.europa.eu/candidate-list-table>.

Yukarıda belirtildiği gibi endokrin bozucu özelliklere sahip maddeler için, bunların merkezi listelerde mi yoksa bir tüzüğe ek olarak mı yayımlanacağı hususunda mevcut bir bilgi bulunmamaktadır.

Biyosidal ürünlerin piyasada bulundurulması ve kullanımına ilişkin (AB) 528/2012 Sayılı Tüzüğün 5 (3) maddesinin ilk paragrafı uyarınca yetki devrine dayanan tasarruflar vasıtasıyla belirlenen ED'lere ECHA'nın web sitesinden erişilebilen Biyosidal Ürünler Komitesi'nin aktif madde onayı hakkındaki görüşleri aracılığıyla erişilebilir (<https://echa.europa.eu/regulations/biocidal-products-regulation/approval-of-active-substances/bpc-opinions-on-active-substance-approval>).

ECHA'nın ED Uzman Grubuna tartışılmak üzere getirilen, REACH veya Biyosidal Ürünler Tüzükleri kapsamında ED değerlendirmesine tabi tutulan maddeler, ECHA'nın endokrin bozucu (ED) değerlendirme listesine dâhil edilir: <https://echa.europa.eu/ed-assessment>. Her madde için tablo, değerlendirmeyi yapan Üye Devleti (ibraz eden), değerlendirme sonucunu ve önerilen takibi ve liste girişindeki son güncelleme tarihini gösterir.

Yakın bir tarihte, endokrin bozucu özelliklerinden dolayı insanlara olası ciddi etkileri nedeniyle (Bis (2-etilheksil) ftalat (DEHP), Benzil bütıl ftalat (BBP), Dibütıl ftalat (DBP) ve Diizobutil ftalat (DIBP)) gibi bazı ftalatları yüksek önem arz eden maddeler olarak tanımlayan Komisyon Uygulama Kararı (AB) 2017/1210 yayımlandı (Avrupa Komisyonu 2017).

<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/357b3d45-620f-11e7-9d8e01aa75ed71a1/language-en/format-PDF>

Bütünlüğü sağlamak için, bu rehberin amacı ile ilgili olmasa bile, Bis (2-etilheksil) ftalat (DEHP) 2014 yılında da çevreye olası ciddi etkileri olan endokrin bozucu özellikleri nedeniyle yüksek önem arz eden maddeler olarak tanımlanmıştır.

İlaveten (AB) 2018/636 sayılı Komisyon Uygulama Kararı, Disikloheksilftalat'ı (DCHP), (AB) 1907/2006 sayılı REACH Tüzüğü'nün 57 (f) maddesi uyarınca insanlara olası ciddi etkileri olan endokrin bozucu özellikleri sebebiyle yüksek önem arz eden maddeler (SVHC) olarak tanımlamıştır. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0636&from=EN>

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## Ek 5: CMR ve/veya ED ftalatlara ilişkin mevzuat

Reprotoksik özellikleri ve ilave olarak 2014 yılından itibaren çevre için endokrin bozucu özellikleri nedeniyle DEHP ve 2017 yılından itibaren insan sağlığı için endokrin bozucu özellikleri nedeniyle DEHP, BBP, DBP ve DIBP ve çok sayıda ftalat, yüksek önem arz eden maddeler (SVHC) olarak tanımlanmış ve bu nedenle REACH Tüzüğü'nün Ek XIV'ünde yer almak üzere aday listesine dâhil edilmiştir.(REACH EC 1907/2006 Ek XIV, aday listesinin en son güncellemesi için bakınız <https://echa.europa.eu/de/candidate-list-table>).

Ayrıca; DEHP, BBP, DIBP, DBP, DIPP (diizopentilftalat), Bis (2-metoksietil) ftalat, dipentil ftalat ve N-pentil-izopentilftalat olmak üzere sekiz ftalat izne tabii maddeler listesinde (REACH Ek XIV) bulunmaktadır. 2015 yılının Şubat ayı itibarıyla; DEHP, BBP, DIBP ve DBP Avrupa Birliği içinde izinsiz kullanılamaz. Ek XIV'teki geri kalan dört ftalat için de aynı hüküm 2020 yılının Temmuz ayından itibaren geçerli olacaktır. Bugüne kadar, yalnızca DEHP ve DBP için izin başvuruları yapılmıştır. Ancak, ithal edilen ürünler izin şartı kapsamında değildir. İzin başvurularını değerlendirmek amacıyla, ECHA Risk Değerlendirme Komitesi (RAC) DEHP, BBP, DBP ve DIPP gibi çeşitli maddeler için referans DNEL'ler geliştirmiştir. (Bkz. ECHA'nın web sitesinde Başvuruları Değerlendirme tablosu /Referans DNEL'ler: <https://echa.europa.eu/applying-for-authorisation/evaluating-applications>.)

90/385/AET, 93/42/AET veya 98/79/AT sayılı Direktiflerle düzenlenen tıbbi cihazlarda Ek XIV'de yer alan maddelerden birinin kullanılmasından kaynaklanan insan sağlığı riskleri, REACH Tüzüğü'nün VII Başlığı kapsamındaki izin şartlarından muaftır<sup>14</sup>. ECHA hâlihazırda, DEHP için çevreye yönelik ED özelliklerinin REACH Ek XIV'e dâhil edilmesine ilişkin bir öneri hazırlamaktadır<sup>15</sup>. Çevresel tehlikeler için DEHP'nin Ek XIV'e dâhil edilmesi durumunda, gelecekte, bu maddenin tıbbi cihazlarda kullanımı için izin başvurularının hazırlanması gerekebilir.

REACH Ek XVII (giriş 51) ayrıca, plastikleştirici materyalin ağırlıkça ağırlık oranı %0,1'inden daha yüksek konsantrasyonlarda DEHP, BBP, DBP ve DIBP içeren ürünlerin tekil veya kombinasyon halinde piyasaya arzını kısıtlar. Bu ürünler, oyuncaklar<sup>16</sup> ve çocuk bakım eşyalarının yanı sıra dermal maruziyete veya inhalasyon maruziyetine yol açan diğer tüketici ve profesyonel kullanım ürünlerini içerir. (DIBP için bir DNEL'nin türetilmesi de dâhil olmak üzere risk değerlendirme sonuçları için, Derlenmiş RAC ve SEAC görüşü ve ECHA'nın web sitesinde geçmiş dokümana bakınız: <https://echa.europa.eu/previous-consultations-on-restriction-proposals/-/substance-rev/13919/term>.)

REACH Ek XVII (giriş 52), DINP, DIDP ve DNOP'un bir madde veya karışım olarak, çocukların ağızlarına koyabilecekleri oyuncaklardaki ve çocuk bakım ürünlerindeki plastikleştirici materyallerin ağırlıkça ağırlık oranı % 0.1'inden daha yüksek konsantrasyonlarda piyasaya arz edilmesini ve kullanımını kısıtlamaktadır. 2010 yılında, Avrupa Komisyonu ECHA'dan, bu ftalatlara içeren ürünlerden kaynaklanan risklere ilişkin bilimsel kanıtları REACH kapsamında ileri eylemlerin gerekli olup olmadığını sonuçlandırmak amacıyla gözden geçirmesini talep etmiştir. Rapor ve RAC risk değerlendirme sonuçları (DNEL'lerin türetilmesine ilişkin bilgiler dâhil) ECHA'nın web sitesinde

<sup>14</sup> Bu Tüzükler aşağıdakiler ile değiştirilecektir:

- 2001/83/AT sayılı Direktif, (AT) 178/2002 sayılı Tüzük ve (AT) 1223/2009 sayılı Tüzükte değişiklik yapan ve Konsey Direktifleri 90/385/AET ve 93/42/AET'yi yürürlükten kaldıran, tıbbi cihazlara ilişkin 5 Nisan 2017 tarihli ve (AB) 2017/745 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Tüzüğü
- 98/79/AT sayılı Direktifi ve 2010/227/AB sayılı Komisyon Kararını yürürlükten kaldıran, in vitro tanı tıbbi cihazlarına ilişkin 5 Nisan 2017 tarihli ve (AB) 2017/746 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Tüzüğü

<sup>15</sup> <https://echa.europa.eu/draft-recommendation-for-amendment-of-authorisation-list-entries-previousconsultation>

<sup>16</sup> Oyuncak Güvenliği Direktifi uyarınca (2009/48/AT), kansere neden olabilecek, genetik bilgileri değiştirebilecek, doğurganlığa zarar verebilecek veya doğmamış bir çocuğa zarar verebilecek (CMR maddeleri) kimyasalların CLP Tüzüğü ((AT) No 1272/2008)'nde belirlenen konsantrasyon limitlerinin üzerinde, oyuncakların erişilebilir parçalarında kullanılmasına izin verilmez.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

bulunabilir: <https://echa.europa.eu/consultations-draft-review-report-previous-consultations/-/substance-rev/1108/term>.

EFSA kısa bir süre önce, ECHA'nın bazı ftalatların 2017 tarihli değerlendirmesine yönelik veri tabanını kullanarak plastik FCM'lerde kullanımına izin verilen DBP, BBP, DEHP, DINP ve DIDP hakkında 2005 tarihli risk değerlendirmesini g¼ncelleyen taslağı kamuoyu g¼r¼ş¼ne sunmuştur. Risk değerlendirmesinin g¼ncellenmesine yönelik taslağa aştadıki link üzerinden ulaşılabilmektedir: <http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/190221>

REACH mevzuatına ilave olarak, belirli ftalatları d¼zenleyen ¼r¼ne özg¼ mevzuat da bulunmaktadır. Yani, Kozmetik ¼r¼nler T¼z¼ę¼ (1223/2009/AT) ve gıda ile temas etmesi amaçlanan materyaller ve ¼r¼nlere dair T¼z¼k (Gıda ile Temas Eden Materyaller hakkında (AT) 1935/2004 sayılı Çerçeve T¼z¼k ve 2018/831 sayılı T¼z¼k ile yakın zamanda tadil edilen gıda maddeleri ile temasta bulunacak plastik materyaller ve ¼r¼nlere dair (AB) 10/2011 sayılı T¼z¼k). Hem MDD'de (93/42/AET) hem de yeni MDR'de (2017/745) ftalatların tıbbi cihazlarda kullanımlarından özellikle bahsedilmektedir.

Bazı ftalatlara iliştin olarak tıbbi cihazlarda ftalatların kullanımına iliştin bilgiler içerebilecek mevzuat mevcuttur. (AB) 10/2011 sayılı T¼z¼k'¼n, migrasyon limitleri bakımından gıda ile temas eden materyaller ve ¼r¼nlerde ftalat kullanımına iliştin h¼k¼mleri tıbbi cihazları da spesifik olarak ilgilendirebilir. Bu, tıbbi cihaz imalatında kullanılan polimerlerde mevcut olan ftalatların migrasyonuna (ve dolayısıyla potansiyel iç maruziyete) paralel olabilir. (AB) 10/2011 sayılı T¼z¼k'¼n Ek l'inde, plastik materyaller ve ¼r¼nlerdeki plastik katmanlar için baştangıç veya katkı maddesi olarak kullanılmasına izin verilen t¼m maddeler listelenmiştir. Her madde, kendine özg¼ Spesifik Migrasyon Limitini (SML) aştınamalıdır. Aştadıki ftalatlar ve diğer plastikleştircilerin<sup>17</sup> katkı maddesi olarak kullanılmasına izin verilmektedir:

DBP (SML) = 0,3 mg/kg gıda

Sadece şu şekilde kullanılmalıdır:

- (a) yağlı olmayan gıdalarla temas eden tekrarlı kullanılan materyaller ve ¼r¼nlerdeki plastikleştirciler,
- (b) nihai ¼r¼nde, ağırlıkça %0,05'e kadar konsantrasyonlarda, poliolenlerdeki teknik destek maddesi.

BBP, SML = 30 mg/kg gıda

Sadece şu şekilde kullanılmalıdır:

- (a) tekrarlı kullanılan materyaller ve ¼r¼nlerdeki plastikleştirciler,
- (b) bebek form¼lleri ve devam form¼lleri (2006/141/AT sayılı Direktif) ve iştinmişt tahıl bazlı gıdalar ve bebekler ve k¼çük çocuklar için bebek gıdaları (2006/125/AT sayılı Direktif) ile temasa yönelik olmayan, yağlı olmayan gıdalarla temas eden tek kullanımlık materyaller ve ¼r¼nlerdeki plastikleştirciler,
- (c) nihai ¼r¼nde ağırlıkça % 0,1'e kadar konsantrasyonlarda teknik destek maddesi.

DEHP, SML = 1,5 mg/kg gıda

Sadece şu şekilde kullanılmalıdır:

- (a) yağlı olmayan gıdalarla temas eden tekrarlı kullanılan materyaller ve ¼r¼nlerdeki plastikleştirciler,

<sup>17</sup> Ftalatlar dışında kapsamlı olmayan örnekler

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

(b) nihai üründe ağırlıkça % 0,1'e kadar konsantrasyonlarda teknik destek maddesi.

DINP SML = 9 mg/kg gıda (DIDP ile kümülatif)

Sadece şu şekilde kullanılmalıdır:

(a) tekrarlı kullanılan materyaller ve ürünlerdeki plastikleştiriciler,

(b) bebek formülleri ve devam formülleri (2006/141/AT sayılı Direktif) ve işlenmiş tahıl bazlı gıdalar ve bebekler ve küçük çocuklar için bebek gıdaları (2006/125/AT sayılı Direktif) ile temasa yönelik olmayan, yağlı olmayan gıdalarla temas eden tek kullanımlık materyaller ve ürünlerdeki plastikleştiriciler,

(c) nihai üründe ağırlıkça % 0,1'e kadar konsantrasyonlarda teknik destek maddesi.

DIDP, SML = 9 mg/kg gıda (DINP ile kümülatif)

Sadece şu şekilde kullanılmalıdır:

(a) tekrarlı kullanılan materyaller ve ürünlerdeki plastikleştiriciler,

(b) bebek formülleri ve devam formülleri (2006/141/AT sayılı Direktif) ve işlenmiş tahıl bazlı gıdalar ve bebekler ve küçük çocuklar için bebek gıdaları (2006/125/AT sayılı Direktif) ile temasa yönelik olmayan, yağlı olmayan gıdalarla temas eden tek kullanımlık materyaller ve ürünlerdeki plastikleştiriciler

(c) nihai üründe ağırlıkça % 0,1'e kadar konsantrasyonlarda teknik destek maddesi.

Ayrıca, bir dizi ftalat dâhil olmak üzere (AB) 10/2011 sayılı Tüzük'te listelenen belirli plastikleştiriciler için bir grup kısıtlaması (Grup kısıtlama numarası 32) uygulanır, yani bu maddelerin toplamı 60 mg/kg gıda SML'yi geçmemelidir.

Elektrikli ve Elektronik Ekipmanlarda Zararlı Maddelerin Kullanımının Sınırlandırılmasına Dair Direktif - RoHS2 (2011/65/AT) uyarınca 2019 yılının temmuz ayından itibaren DEHP, BBP, DBP ve DIBP homojen materyallerde ağırlıkça ağırlık oranı % 0,1 konsantrasyon değerinin üzerinde bulunamaz. Tıbbi cihazlar ve in vitro tanı tıbbi cihazları için bu kısıtlama 2021 yılının temmuz ayından itibaren yürürlüğe girecektir.



(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

**Tablo 1 Ftalatların CMR Sınıflandırması<sup>\*</sup> ve ED ataması<sup>\*\*</sup> (2019 Yılı Ocak Ayı Durumu )**

Ftalat	Kısaltma	CAS numarası	CMR Sınıflandırması <sup>*</sup>	ED Tanımlaması <sup>**</sup>
bis(2-metoksietil)ftalat	DMEP	117-82-8	Repr 1B	-
Bis(2-etilheksil) ftalat	DEHP	117-81-7	Repr 1B	ED
dibutil ftalat	DBP	84-74-2	Repr 1B	ED
1,2-benzendikarboksilik asit, dipentilester, dallı ve lineer		84777-06-0	Repr 1B	-
n-pentil-izopentilftalat	PIPP	CAS Yok 776297-69-9?	Repr 1B	-
di-n-pentil ftalat	DnPP	131-18-0	Repr 1B	-
diizopentilftalat	DiPeP	605-50-5	Repr 1B	-
benzil butil ftalat	BBP	85-68-7	Repr 1B	ED
diizobütilftalat	DIBP	85-69-5	Repr 1B	ED
diheksilftalat	DHP	84-75-3	Repr 1B	
disikloheksilftalat	DCHP	84-61-7	Repr 1B	ED

<sup>\*</sup>) CLP\_ATP10 Ek VI'da gösterildiği şekliyle (1 Aralık 2018'den beri yürürlükte)

<sup>\*\*</sup>) REACH Tüzüğü'nün 59(10) maddesi uyarınca ECHA tarafından yayımlanan İzne Tabi Tutulacak yüksek önem arz eden maddeler Aday Listesi <https://echa.europa.eu/candidate-list-table>

Önem arz eden maddeler olarak, ftalatlara maruz kalma hakkında bilgi önemlidir ve popülasyonların biyolojik izlenmesi önemli bilgiler sağlar. Bazı ftalatlar için hâlihazırda insan biyolojik izleme değerlendirme değerleri, yani Biyolojik izleme eşdeğerleri (BE) veya insan biyolojik izleme (HBM) değerleri türetilmiştir - bunlar dış maruziyet ile iç yük arasındaki denge temel varsayımı sebebiyle bir kronik maruziyet yansıttığı kabul edilen idrardaki biyobelirteçlerin (metabolitlerin) konsantrasyonlarıdır (Angerer ve ark.2011, Apel ve ark.2017). HBM4EU projesi kapsamında yapılan çalışma sürecinde DEHP ve DINCH için İnsan Biyolojik İzleme Kılavuz Değerleri (HBM-GV'ler) elde edilmiştir (bkz. HBM4EU Çıktısı D5.2, <https://www.hbm4eu.eu>). Ayrıca, SVHC ftalatları BBzP, DiBP ve DnBP için HBM-GV'ler Eylül 2019'da (Çıktı D5.6) sonlandırılmış olup web sitesinde yayınlanacaktır.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## Ek 6: Tıbbi cihazlarda ftalatların kullanımı

Ftalatlar; kan torbaları, intravenöz (IV) torbalar, enteral beslenme torbaları, tüpler, kateterler, solunum maskeleri veya tek kullanımlık eldivenler gibi polivinil klorür (PVC) tıbbi cihazlarda bol miktarda kullanılır. Tüm plastik bazlı tek kullanımlık tıbbi cihazların %40'ından fazlası PVC'den yapılmaktadır. Di-2-etilheksil ftalat (DEHP), uzun yıllardır tıbbi cihazlarda en sık kullanılan ftalat ester plastikleştirici olmuştur. Danimarka Tıbbi Cihaz Endüstrisi arasında yapılan bir araştırmada, ürünlerin% 95'inin DEHP içerdiği bulunmuştur [Huntley P, editör Sınıflandırılmış ftalatlar tıbbi cihazlardan aşamalı olarak kaldırılmalıdır. PVC Tıbbi Cihazlar Konferansında Sınıflandırılmış Ftalatlara Alternatifler; 27 Mart 2014; Kopenhag, Danimarka].

DEHP'ye maruz kalan yenidoğanlar, bebekler, hamile ve emziren kadınlar gibi yüksek riskli hasta grupları için güvenlik endişeleri ifade edilmiştir. SCENIHR, 2015 Görüşünde "DEHP-PVC ile herhangi bir hastalık veya yan etki arasında nedensellik kanıtı olmamasının, risk olmadığı anlamına gelmediği" belirtilmiştir. Bu kanıt eksikliği CMR olarak sınıflandırılan ve/veya ED olarak tanımlanan tüm ftalatlar için geçerlidir. Bu nedenle, bir tıbbi cihazın "Kullanım Amacı"nda tanımlanan hedef hasta grupları için hasta alt grup analizinin gerekliliği artık (AB) 2017/745 sayılı Tüzüğe dâhil edilmiştir.

Hemodiyalize, ekstrakorporal membran oksijenizasyonuna (ECMO) tabi tutulan hastalar ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerindeki (NICU) prematüre bebekler dâhil olmak üzere DEHP kullanımı için yüksek riskli gruplar tanımlanmıştır. (SCENIHR 2015). Bu tür hasta gruplarının CMR/ED özelliği dâhil toksisiteye göre gerçek maruziyetinin belirlenmesi gerekir. Ancak, kalan risk yüksek olsa bile, tedavinin faydası da dikkate alınmalıdır. Hasta alt gruplarını ayrı ayrı değerlendirmek yararlı olabilir:

- Pediatrik popülasyon (alt gruplara bakınız)
- Peripubertal çağıdaki erkekler
- Hamile kadınlar
- Emziren kadınlar
- Özellikle hassas olduğu düşünülen ya da yüksek ftalat düzeylerine maruz kalan diğer hasta grupları.

Bu Rehberin amaçları doğrultusunda, aşağıdaki pediatrik alt popülasyon aralıkları, tıbbi cihazmalatçılara yönelik rehber olarak kullanılmak üzere önerilmektedir (ref. SCCS Kılavuz Notları - SCCS/1602/18, bölüm 3-6.9.1, sayfa 78<sup>18</sup>)

### Pediyatrik Popülasyon Alt Gruplarının Tanımı

Pediyatrik altgrup	Yaklaşık yaş aralığı
Tam dönem yenidoğan	<1 hafta
Yenidoğan	1 hafta–2 ay
Erken dönem bebek	2–6 ay
Emekleyen/yürümeye başlayan	6 ay–2 yaş
Ergenlik öncesi	2–12 yaş
Ergen	12–18 yaş

<sup>18</sup> [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_224.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_224.pdf)

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

ED aktivitesi göz önüne alındığında, aşağıdakiler dâhil ek (pediyatrik) alt popülasyonların dikkate alınması gerekebilir:

- Çok düşük doğum ağırlıklı olarak tanımlanan 1.5 kg'dan küçük olan yenidoğanlar
- Düşük doğum ağırlıklı olarak tanımlanan 2.5 kg'dan küçük olan yenidoğanlar
- Tipik olarak 11 ila 13 yaş aralığında olan ergenlik öncesi yaş grubu
- Peripubertal erkekler veya kadınlar

Ftalat kullanımı da dâhil olmak üzere tıbbi cihazların faydasının değerlendirilmesi gerektiğinin farkında olunmalıdır: Erken doğan bebeklerin hayatta kalması, genellikle tedaviye bağlı olarak nispeten yüksek ftalat içeriğine maruz kalma ile sonuçlanan benzer tıbbi cihazların mevcudiyetine bağlıdır. Mümkün olduğunda, düşük salınım potansiyeline sahip materyal kullanılmalıdır (bkz. SCENIHR, görüş 2015).

Ftalat içeren bir tıbbi cihazla tedavinin doğrudan hasta yararlarının yanı sıra, diğer işlevlerin de göz önünde bulundurulması gerekebilir. Örneğın, DEHP'nin kırmızı kan hücreleri (RBC'ler) üzerinde stabilize edici bir etkisi vardır. RBC'ler, DEHP içeren kan torbalarında saklandığında hayatta kalma oranlarını arttırmıştır. DEHP, RBC'lerin hücre duvarlarına dahil edilir ve RBC'lerin membran bütünlüğünü stabilize eder. Bu, uzun bir raf ömrü ve dolayısıyla DEHP içeren kan torbalarında saklanan kana hastanın ulaşılabilirliği ile sonuçlanır (SCENIHR 2015). DEHP içeren esnek PVC için maksimum ekstrakte edilebilir DEHP limiti 15 mg/100 mL, insan kanı ve kan bileşenleri için torbalara ilişkin EN ISO 3826-1'de belirtilmiştir.

Plastikleştirici endüstrisi, tıbbi cihazlardaki DEHP'nin alternatiflerine yatırım yapmakta ve geliştirmektedir. Bugün, Di-izononil sikloheksanoat (DINCH, CAS 166412-78-8), Tri-2-etilheksil trimellitat (TEHTM, CAS 3319-31-1), butiril tri-n-heksil sitrat (BTHC, CAS 102818-95-1) ve Dioktil Tereftalat (DOTP, CAS 6422-86-2) gibi diğer plastikleştiriciler tıbbi tüp ve kan torbaları gibi tıbbi uygulamalarda önerilmektedir. <https://www.plasticisers.org/applications/medical-applications/>

Sonuç olarak, ftalatların kullanımı ve tıbbi cihazlarda alternatiflerin geliştirilmesi ile ilgili herhangi bir BRA için, tıbbi cihaz kullanımı ve sonuçta ortaya çıkabilecek potansiyel maruziyet ile ilgili olarak uygun hasta alt grup analizine dikkat edilmelidir.

## Referans

Huntley P, Editör. The classified phthalates should be phased out of medical devices. Program Meeting on Alternatives to Classified Phthalates in PVC Medical Devices Conference; 2014 Mar 27; Copenhagen, Denmark.

<https://pvc.dk/wp-content/uploads/2016/02/pvc-alternativer-til-klassificerede-ftalater-program.pdf>

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

## Ek 7: Fayda risk değerlendirmesi yaklaşımları

BRA için özellikle tıbbi ürünler bağlamında çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir. Yenilikçi İlaçlar Girişimi KORUMA Projesi (www.imiprotect.eu), BRA için kullanılan yaklaşımların ayrıntılı bir incelemesini sunmuştur (Mt-İsa ve ark. 2014). Bu incelemede, çok sayıda yaklaşım, tanımlayıcı (kalitatif veya yarı kalitatif) veya kantitatif çerçeveler (ticari risklerin ve matematiksel ilkeleri takip eden faydaların kantitatif yöntemlerine dayanarak), metrikler (genellikle hedef noktaya özgü faydalar ve riskler için ölçütler), tahmin teknikleri (yani simülasyon teknikleri ve meta-analiz) ve faydalılık anketi teknikleri (paydaşların tercihlerini ortaya çıkarmak için) olarak tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır.

Kantitatif çerçevelerle ilgili olarak, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) Proje Raporuna (EMA/227124/2011) göre, ilaçların yararları ve riskleri ile ilgili ruhsat başvurusunda kullanılacak herhangi bir ortak yaklaşım üzerinde mutabakat bulunmamaktadır. Ancak, EMA, tıbbi ürünlerin ruhsat başvurularında kantitatif çerçevelerin kullanılmasını teşvik etmiştir.

Tıbbi cihazlar alanında kalitatif çerçeveler ilgili çok az deneyim olmasına rağmen, farmasötikler için kullanılan BRA yaklaşımlarından bazıları tıbbi cihazlar için ve özellikle de CMR/ED ftalatların kullanımı ile ilgili olabilir. Özellikle, çok kriterli karar analizine (MCDA) dayanan yaklaşımlar, tıbbi kararlar alanında son yıllarda çok dikkat çekmiştir. MCDA'nın tanımı için bkz. Dodgson ve ark. (2009).

Özetle, MCDA karar teorisine dayanır ve birden çok hedefle karar vermeyi barındıran çok kriterli analiz modellerinin genel sınıfına aittir. MCDA'nın temel amacı, farklı kriterlerdeki seğeneklerin değerlendirmelerini bir genel değerlendirmede bir araya getirmektir. MCDA yaklaşımlarının başlangıç noktası, alternatiflerin ve alternatiflerin değerlendirildiği kriterlerin tanımlanmasını içerir. MCDA, tüm kriterlerdeki değer birimlerinin karşılaştırılabilir olmasını sağlayan ağırlıklandırma içerir, böylece faydalar ve riskler ortak bir değer birimi kullanılarak karşılaştırılabilir. Bu şekilde, faydaların katma değeri, risklerden kaynaklanan değer kaybıyla karşılaştırılabilir. Ağırlıkların kesin olarak ortaya çıkarılmasından kalitatif yargılara dayanan ağırlıklara kadar belirsizlik dâhil bir dizi farklı ağırlıklandırma yöntemi kullanılabilir.

Bir MCDA yürütmek için genel bir çerçeve, aşağıda sunulan PROACT-URL çerçevesinin (Hammond ve ark., 1999) adımlarına dayanabilir. MCDA tekniklerinin farklı uygulamalarının ayrıntılı bir açıklaması bu kılavuzun kapsamı dışındadır. Seğilen teknikler ve analizler iç tutarlılık, mantıksal sağlamlık ve şeffaflık temelinde sunulmalı ve gerekçelendirilmelidir.

ADIM	Rehberlerin A Kısmında açıklanan Fayda-Risk Değerlendirmesine yönelik çerçevenin tanımı ve çerçeve ile ilişki
Problem	Tıbbi cihazı, kullanım amacını ve terapötik kapsamını tanımlayın; CMR/ED ftalat'a potansiyel alternatifler bağlamında karar sorununun çerçevesini çizin. Bkz. Adım 1: Tıbbi cihazın kompozisyonunun tanımı ve karakterizasyonu ve Adım 2: Tıbbi cihazda ftalatların kullanımı ve fonksiyonu.
Hedefler	Farklı alternatifleri değerlendirmek için kriterlerin tamamını belirleyin. Bkz. Adım 2: Tıbbi cihazda ftalatların kullanımı ve fonksiyonu ve Adım 3: CMR/ED ftalat risklerinin değerlendirilmesi. Bkz. 7 Fayda değerlendirmesi.
Alternatifler	Birbirine karşı değerlendirilen alternatifleri tanımlayın. Bkz. Adım 4: Olası alternatiflerin envanteri ve Adım 5: Ftalatlar için potansiyel ilgili alternatifler olarak değerlendirilecek adayların belirlenmesi.

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Sonuçlar	Alternatiflerin kriterlerin her biri için nasıl performans gösterdiğini, yani farklı faydalar ve riskler açısından tüm etkilerin büyüklüğünü açıklayın. Bkz. Adım 2: Tıbbi cihazda ftalatların kullanımı ve fonksiyonu; Adım 3: CMR/ED ftalat risklerinin değerlendirilmesi; Adım 6: Belirlenmiş ilgili potansiyel alternatif(ler)in tanımı; Adım 7: Belirlenen potansiyel ilgili alternatiflerin riskinin değerlendirilmesi. Özet tablo için Tablo 1'e bakınız. CMR/ED ftalatın potansiyel alternatif(ler) ile karşılaştırılması.
Dengelemeler (trade-off)	Kriterlerle ilişkili ağırlıkları ve her alternatifin faydaları ve risklerine ilişkin değerlerle ilgili kararları kullanarak faydalar ve riskler arasındaki dengeyi değerlendirin. MCDA teknikleri bunu genellikle sayısal analiz yoluyla başarır. Bir dizi farklı ağırlıklandırma yöntemi kullanılabilir. Farklı senaryolar kullanarak belirsizlikleri keşfetmek için duyarlılık analizleri yapın ve farklı ağırlıkların alternatiflerin genel sıralamasını nasıl etkilediğini değerlendirin. Ayrıca bakınız Adım 8: Tıbbi cihazda kullanılan CMR / ED ftalatın fonksiyonu ve performansının, belirlenen ilgili potansiyel alternatiflerin fonksiyonu ve performansı ile karşılaştırılması; Adım 9: Tıbbi cihazda kullanılan orijinal CMR/ED ftalat riskinin/risklerinin, belirlenmiş ilgili potansiyel alternatiflerin risk(ler)i ile karşılaştırılması ve Adım 10: Tıbbi cihazda kullanılan CMR/ED ftalatın fayda ve riskinin, belirlenmiş ilgili potansiyel alternatiflerle karşılaştırılması.
Belirsizlik	Fayda ve risklere ilişkin belirsizliği raporlayın. Faydalar ve riskler arasındaki dengenin belirsizlikten nasıl etkilendiğini değerlendirin. Kantitatif bir model, duyarlılık analizleri ve senaryo analizlerinde (veya modeldeki olasılık dağılımlarını açıkça dâhil ederek) tüm belirsizlik kaynaklarının genel fayda-risk dengesi üzerindeki etkilerini araştıracaktır. Bkz. 1.9 Belirsizlik analizi.
Risk toleransı	Karar vericinin risklere karşı tutumunu etkileyebilecek veya etkilemesi gereken hususları açıklayınız.(örneğin; özel popülasyon, karşılanmamış tıbbi ihtiyaç).
Bağlantılı kararlar	Değer yargılarının ve verilerin tıbbi cihazlar hakkındaki benzer kararlarla nasıl tutarlı olduğunu tartışın.

## Referanslar

- Dodgson J, Spackman M, Pearman A, Phillips LD. Multi-criteria analysis: A manual. London: Department for Communities and Local Government, First published in 2000 by the Department for Environment, Transport and the Regions; 2009.
- ECHA 2011 Guidance on the preparation of socio-economic analysis as part of an application for authorisation, European Chemicals Agency 2011.
- Hammond JS, Keeney RL, Raiffa H, Akıllı Seçimler: A Practical Guide to making Better Decisions, Boston, MA: Harvard Business School Press; 1999.
- Mt-Isa S, Hallgreen CE, Wang N., Callréus T., Genov G., Hirsch I., Hobbiger S., Hockley .S, Luciani D., Phillips LD, Quartey G., Sarac SB, Stoeckert I ., Tzoulaki I., Micallef A., Ashby D.-

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Balancing benefit and risk of medicines a systematic review and classification of available methodologies, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, May 2014.

ÇEVİRİ