T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

TIBBİ CİHAZ YÖNETMELİĞİNDE BELİRTİLEN KONSÜLTASYON PROSEDÜRLERİNE İLİŞKİN KILAVUZ

TCOKKA-KLVZ-02

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	02.06.2023

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
Elektronik Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr; md.nb@titck.gov.tr
İnternet Adresi: https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

İçindekiler

1. GİRİŞ 2

1.1. Amaç 3

1.2. Kapsam 3

1.3. Dayanak 3

1.4. Tanımlar ve Kısaltmalar 3

2. BİR TIBBİ ÜRÜN OLDUĞU KABUL EDİLEBİLEN VE CİHAZIN İŞLEVİNE YARDIMCI OLAN BİR MADDEYE (İNSAN KANI TÜREVLERİ DÂHİL) YÖNELİK KONSÜLTASYON 4

2.1. Beşeri Tıbbi Ürün 4

2.2. Beşeri Tıbbi Ürün ve Tıbbi Cihaz Kombinasyonları 5

2.3. Konsültasyon Prosedürü 8

2.3.1. Başvuru merci 9

2.3.2. Başvuru süreci 9

2.3.3. Nihai başvurunun değerlendirilmesi 10

2.3.4. Onaylanmış kuruluşun cihaza ilişkin kararı 11

2.3.5. Konsültasyon sonrası süreç 12

2.4. MDD/AIMDD Kapsamında Konsültasyon Sürecinden Geçmiş Cihazlar için MDR Kapsamında Yardımcı Maddelere Yönelik Konsültasyon 12

3. CANSIZ VEYA CANSIZ HALE GETİRİLMİŞ HAYVAN YA DA İNSAN KAYNAKLI DOKULAR VEYA HÜCRELER YA DA BUNLARIN TÜREVLERİ KULLANILARAK İMAL EDİLEN CİHAZLARA YÖNELİK KONSÜLTASYON 14

3.1. İnsan Kaynaklı Dokular veya Hücreler ya da Bunların Türevleri 14

3.2. Hayvan Kaynaklı Dokular veya Hücreler ya da Bunların Türevleri 15

4. İNSAN VÜCUDU TARAFINDAN SİSTEMİK OLARAK ABSORBE EDİLEN MADDELERDEN OLUŞAN CİHAZLARA YÖNELİK KONSÜLTASYON 16

5. YÜRÜRLÜK 18

6. YÜRÜTME 18

7. REFERANSLAR 19

EKLER

EK-1: Yardımcı Tıbbi Madde Konsültasyon Ön Başvuru Formu 20

EK-2: Yardımcı Tıbbi Madde Konsültasyon Başvuru Formu 20

EK-3: Konsültasyon Prosedürü için EMA'ya Başvuru Yapılması Gereken Ürünler 20

EK-4: Konsültasyon Prosedürleri ve İlaç/Tıbbi Cihaz Kombinasyonlarına ilişkin Şemalar 21

1. GİRİŞ

2/6/2021 tarihli ve 31499 sayılı (mükerrer) Resmî Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin[1] 52 nci maddesinin sekizinci ila onuncu fıkralarında onaylanmış kuruluşun dâhil olduğu uygunluk değerlendirme prosedürlerine ek konsültasyon gereklilikleri belirlenmiştir (Bkn. Ek-4 Şema A):

Yönetmelik Madde 52(8)

Üçüncü, dördüncü, beşinci veya altıncı fıkralar uyarınca uygulanabilir prosedürlere ek olarak 1 inci maddenin altıncı fıkrasının ikinci cümlesinde atıfta bulunulan cihazlar söz konusu olduğunda, uygulanabilir olduğu şekilde Ek IX'un 5.2 numaralı maddesinde veya Ek X'un 6 numaralı maddesinde belirlenen prosedür de uygulanır.

Yönetmelik Madde 1(6)

Bir ürünün; Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ya da bu Yönetmelik kapsamında yer alıp almadığına karar verilirken, özellikle ürünün asli etki mekanizması dikkate alınır. Piyasaya arz edildiğinde veya hizmete sunulduğunda, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (Değişik ibare:RG-29/7/2022-31907) (p) bendinde tanımlanan insan kanı veya insan plazmasından elde edilen bir tıbbi ürün de dâhil olmak üzere, ayrı olarak kullanıldığında aynı Yönetmeliğin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (Değişik ibare:RG-29/7/2022-31907) (b) bendinde tanımlandığı şekilde bir tıbbi ürün olarak kabul edilen ve cihazın işlevine yardımcı olan bir maddeyi bütünleşik bir parça olarak ihtiva eden cihazlar bu Yönetmelik hükümlerine tabidir. Ancak bu madde, cihazın işlevine yardımcı olmayıp asli etki gösteriyor ise, bu bütünleşik ürün Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine tabi olur. Bu durumda, bu Yönetmeliğin Ek I'inde belirtilen ilgili genel güvenlilik ve performans gereklilikleri, söz konusu cihaz parçasının güvenlilik ve performansına yönelik uygulanır.

Yönetmelik Madde 52(9)

Üçüncü, dördüncü, beşinci veya altıncı fıkralar uyarınca uygulanabilir prosedürlere ek olarak 1 inci maddenin üçüncü fıkrasının (c) veya (ç) bentleri ve 1 inci maddenin sekizinci fıkrasının birinci cümlesi uyarınca bu Yönetmeliğin kapsadığı cihazlar söz konusu olduğunda, uygulanabilir olduğu şekilde Ek IX'un 5.3 numaralı maddesinde veya Ek X'un 6 numaralı maddesinde belirlenen prosedür de uygulanır.

Yönetmelik Madde 1(3)

Bu Yönetmelik;

...

c) Cansız veya cansız hale getirilmiş hayvan kaynaklı dokular veya hücreler ya da bunların türevleri kullanılarak imal edilen cihazlara,
ç) Cansız veya cansız hale getirilmiş insan kaynaklı dokuların veya hücrelerin türevleri kullanılarak imal edilen cihazlara,
uygulanır.

[1] Kılavuzda "Yönetmelik" veya "bu Yönetmelik" olarak da atıfta bulunulmuştur.

Yönetmelik Madde 1(8)

Piyasaya arz edildiğinde veya hizmete sunulduğunda, cihazın fonksiyonuna yardımcı olmak üzere cansız insan kaynaklı dokuları veya hücreleri ya da bunların türevlerini bütünleşik bir parça olarak ihtiva eden cihazlar bu Yönetmelik hükümlerine tabidir. Bu durumda, bağışlama, tedarik etme, test etme, işleme, koruma, depolama ve dağıtım ile ilgili mevzuat hükümleri de uygulanır. Ancak bu dokular veya hücreler ya da bunların türevleri, cihazın işlevine yardımcı olmayıp asli etki gösteriyorsa ve bu ürün (Değişik ibare:RG-29/7/2022-31907) dördüncü fıkranın (c) bendinde atıfta bulunulan kapsamında yer alan ileri tedavi tıbbi ürün değil ise, bağışlama, tedarik etme, test etme, işleme, koruma, depolama ve dağıtım ile ilgili mevzuata tabi olur. Bu durumda, bu Yönetmeliğin Ek I'inde belirtilen ilgili genel güvenlilik ve performans gereklilikleri, söz konusu cihaz parçasının güvenlilik ve performansına yönelik uygulanır.

Yönetmelik Madde 52(10)

Üçüncü, dördüncü, beşinci veya altıncı fıkralar uyarınca uygulanabilir prosedürlere ek olarak bir vücut açıklığından insan vücuduna girmesi veya deriye uygulanması amaçlanan ve insan vücudu tarafından absorbe edilen ya da insan vücudunda lokal olarak dağılan maddeler veya madde kombinasyonlarından oluşan cihazlar söz konusu olduğunda uygulanabilir olduğu şekilde Ek IX'un 5.4 numaralı maddesinde veya Ek X'un 6 numaralı maddesinde belirlenen prosedür de uygulanır.

1.1. Amaç

Bu kılavuz, bahsi geçen maddelerde belirtilen konsültasyon prosedürlerine ilişkin genel ilkelere rehberlik sunmak üzere hazırlanmıştır. Ayrıca, bu Kılavuz ile yürürlükteki mevzuat kapsamında beşeri tıbbi ürünler ile tıbbi cihazların farklı kombinasyonları hakkında Avrupa Komisyonu ve EMA tarafından yayımlanmış olan ilgili rehber dokümanlar doğrultusunda söz konusu ürünlere ilişkin imalatçıların ve onaylanmış kuruluşların bilgilendirilmesi, bu ürünlerin sınıflandırılması ve hangi düzenlemelere tabi olduğu konusunda bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

1.2. Kapsam

Bu Kılavuz, Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 52 nci maddesinin sekizinci ila onuncu fıkralarında belirlenen prosedürleri kapsar.

1.3. Dayanak

Bu Kılavuz, 5/3/2020 tarihli ve 7223 sayılı Ürün Güvenliği ve Teknik Düzenlemeler Kanuna, 15/7/2018 tarihli ve 4 sayılı Bakanlıklara Bağlı, İlgili, İlişkili Kurum ve Kuruluşlar ile Diğer Kurum ve Kuruluşların Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesinin 508 ve 796 ncı maddelerine, 2/6/2021 tarihli ve 31499 mükerrer sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 52 nci maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

1.4. Tanımlar ve Kısaltmalar

Bu Kılavuzda geçen;

a) **Beşeri tıbbi ürün:** Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (b) bendinde tanımlanan ürünleri,
b) **Tıbbi cihaz:** Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 3 üncü maddesinin birinci fıkrasının (eee) bendinde tanımlanan ürünleri,
c) **Madde:** Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (ü) bendinde tanımlanan her türlü maddeyi,
ç) **Yardımcı tıbbi madde:** Bir beşeri tıbbi ürün olarak kabul edilebilen ve cihazın işlevine yardımcı olan her türlü etkin madde veya bitmiş ürünü,

d) Etkin madde: Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (j) bendinde tanımlanan madde ya da maddeler karışımını,

e) Bitmiş ürün: Bütün üretim aşamalarından geçmiş, son ambalajı içinde kullanıma hazır beşeri tıbbi ürünü,

f) Konsültasyon: Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 52 nci maddesi uyarınca yetkili kurumlardan alınan bilimsel görüşü,

g) Ortalama tüketici: Ticari veya mesleki olmayan amaçlarla hareket eden, tüketici işlemi ya da tüketiciye yönelik uygulamaların her aşamasında makul düzeyde bilgiye sahip olan gerçek veya tüzel kişiyi,

ğ) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,

h) EMA: Avrupa İlaç Ajansını,

ı) Onaylanmış kuruluş: Tıbbi Cihaz Yönetmeliği uyarınca atanmış uygunluk değerlendirme kuruluşunu,

i) Tıbbi ürünler danışma otoritesi: Beşeri tıbbi ürünler alanında yetkili kurum ve kuruluşlar olan Kurumu, Avrupa Birliği üyesi ülkeler tarafından atanan yetkili otoriteleri ve EMA'yı,

j) MDCG: Avrupa Komisyonu tarafından oluşturulan Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubunu,

ifade eder.

2. BİR TIBBİ ÜRÜN OLDUĞU KABUL EDİLEBİLEN VE CİHAZIN İŞLEVİNE YARDIMCI OLAN BİR MADDEYE (İNSAN KANI TÜREVLERİ DÂHİL) YÖNELİK KONSÜLTASYON

2.1. Beşeri Tıbbi Ürün

11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde "**beşeri tıbbi ürün**[2]" aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

> *1) İnsanlardaki hastalığı tedavi edici veya önleyici özelliklere sahip olarak sunulan veya,*
>
> *2) Farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstererek fizyolojik fonksiyonları düzeltmek, iyileştirmek, değiştirmek veya tıbbi teşhis amacıyla insanlarda kullanılan veya insana uygulanan,*
>
> *madde veya maddeler kombinasyonu.*

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde "**madde**" aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

> *Kaynağı **insan** (insan kanı ve insan kanından elde edilen ürünler), **hayvan** (mikroorganizmalar, organ parçaları, hayvan salgıları, toksinler, ekstreler, kan ürünleri), **bitki** (mikroorganizmalar, bitkiler, bitkilerin bölümleri, bitki salgıları, bitki ekstreleri), **kimyasal** (elementler, doğal olarak oluşan kimyasal materyaller, kimyasal değişiklik ya da sentez yoluyla elde edilen kimyasal ürünler) olabilen her türlü madde.*

Beşeri tıbbi ürün tanımda iki ana unsur yer almaktadır. Bir ürün, eğer bu iki unsurdan herhangi birinin veya her ikisinin kapsamında yer alıyor ise beşeri tıbbi üründür. Bu iki unsur aşağıda detaylandırılmıştır:

a. Birinci alt bent için; sunum şekli/beyan *(presentation)*

Hastalıkları iyileştirdiği, hafiflettiği veya önlediğini (açık veya zımnen) iddia edilen ürünler, "beşeri tıbbi ürün" olarak kabul edilir. Böyle bir iddiayı ima eden herhangi bir özel kelime veya kelime öbeği, ürünün sunumunun arkasındaki niyetin belirlenmesinde dikkate alınmalıdır.

[2] Kılavuzda "tıbbi ürün" olarak da adlandırılmıştır.

Örneğin; ... hastalığının tedavisinde kullanılır, hastalığını önler, tedavi eder, semptomlarını düzeltir, hastalığa karşı korur vb.[3]

Ortalama bir tüketici bir ürünün sunum şeklinden (etiketi, bileşimi, ambalajı, tanıtım materyali, internet sitesi vb.) "*insanlardaki hastalığı tedavi edici veya önleyici özelliklere sahip olarak sunulduğuna*" dair bir izlenim ve öngörüye sahip oluyor ise bu ürün "beşeri tıbbi ürün" olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte, Tıbbi Cihaz Yönetmeliği uyarınca, tıbbi cihazlar da diğer tıbbi amaçlarının yanı sıra hastalıkları tedavi etmeye ve önlemeye yönelik olabilir. Bu nedenle, tıbbi cihazlar ile beşeri tıbbi ürünler arasındaki sınırın belirlenmesinde belirleyici kriter, beşeri tıbbi ürün tanımının ürünün asli etki mekanizması ile ilgili olan ikinci unsurudur.

b. İkinci alt bent için; işlev *(function)*

Bir ürünün asli etki mekanizması, farmakolojik, immünolojik veya metabolik olduğunda bu ürün "beşeri tıbbi ürün" olarak nitelendirilirken, amaçlanan asli etki fiziksel veya mekanik olduğu durumlarda ürün "tıbbi cihaz" olarak nitelendirilir.

Bununla birlikte, tanıma göre farmakolojik, immünolojik veya metabolik yollar ile işlevini yerine getirmese bile tıbbi teşhis amacıyla kullanılan veya uygulanan maddeler de "beşeri tıbbi ürün" olarak sınıflandırılacaktır.

Kesin bir kriter olmasa da, doz-yanıt korelasyonunun varlığı farmakolojik, metabolik veya immünolojik etki şeklinin bir göstergesidir.

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 2 inci maddesi üçüncü fıkrası uyarınca tüm özellikleri dikkate alındığında, bir ürünün beşeri tıbbi ürün tanımına ve ilgili diğer mevzuat kapsamındaki bir ürün tanımına girebileceği konusunda şüphe olması durumunda, bu ürün hakkında Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin hükümleri geçerlidir.

Söz konusu maddeye göre bir ürünün tüm özellikleri dikkate alındığında veya duruma özgü bir değerlendirme yapıldığında ilgili ürün, hem tıbbi cihaz hem de beşeri tıbbi ürün tanımlarına uygun olabilir. Böyle bir durumda Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin hükümleri uygulanır.

Bununla birlikte, bir ürünün Tıbbi Cihaz Yönetmeliği veya Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin kapsamında olup olmadığını belirlemek için ürünün asli etki mekanizması dikkate alınacağı unutulmamalıdır.

Bu ürünlerin sınıflandırılmasına ilişkin *"MDCG 2022 – 5: Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices"* kılavuzu referans alınmalıdır.

2.2. Beşeri Tıbbi Ürün ve Tıbbi Cihaz Kombinasyonları

Beşeri tıbbi ürünler ile tıbbi cihazların birlikte kullanıldığı üç farklı durum söz konusudur (Bkn. Ek-4 Şema B). Bunlar;

a. Asli etkiyi beşeri tıbbi ürünün göstermesi kaydıyla bir beşeri tıbbi ürünle tıbbi cihazın bütünleşik bir şekilde piyasaya arz edilmesi

Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 1 inci maddesi altıncı fıkrasına göre bütünleşik ürünlerde (*integral product*) ürünün içerisinde bulunan ve tıbbi ürün olarak sınıflandırılan madde cihazın işlevine yardımcı olmayıp asli etki gösteriyor ise, bu bütünleşik ürün Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine tabi olur. Bu durumda, Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin Ek I'inde belirtilen ilgili genel güvenlilik ve performans gereklilikleri, söz konusu cihaz parçasının güvenlilik ve performansına yönelik uygulanır. Bütünleşik ürünler, biri cihaz

[3] Bu liste tam bir liste olmayıp sadece örneklendirme amacıyla kullanılmıştır. Her durum olgu bazında değerlendirilmelidir.

olmak üzere, piyasaya arz edildiklerinde tek bir bütünü (antite) oluşturacak şekilde bir araya gelen (örneğin fiziksel, kimyasal olarak) en az iki bileşenden oluşur.

Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 1 inci maddesi yedinci fıkrasında ise bir tıbbi ürünü tatbik etme amaçlı cihaz ve tıbbi ürün, yalnızca belirtilen kombinasyonda kullanımı amaçlanan ve tekrar kullanılmayan bütünleşik tek bir ürün (*single integral product*) oluşturacak şekilde piyasaya arz ediliyor ise, bu "entegre ürün" Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine tabi olur. Bu durumda, Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin Ek I'inde belirtilen ilgili genel güvenlilik ve performans gereklilikleri, entegre ürünün cihaz parçasının güvenlilik ve performansına yönelik uygulanır. Entegre ürün, biri cihaz diğeri beşeri tıbbi ürün olan ve uygulama öncesinde ayrılmaları amaçlanmayacak şekilde bir araya getirilmiş en az iki bileşenden oluşur.

Söz konusu maddeye göre bu "entegre ürün" aşağıdaki koşulların tümünü sağlamalıdır:

i. cihaz ve beşeri tıbbi ürün bütünleşik tek bir ürün oluşturur,
ii. bütünleşik tek ürün, yalnızca belirtilen kombinasyonda kullanılması amaçlanmıştır,
iii. bütünleşik tek ürün tekrar kullanılmaz.

Örneğin; kullanıma hazır şırınga, kullanıma hazır inhaler, transdermal terapotik sistemler vb. (*pre-filled syringes and pens; patches for transdermal drug delivery; pre-filled inhalers*).

<u>Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin Ek-1 3.2 numaralı maddesi uyarınca;</u>

Tıbbi cihazlarla birlikte kullanılan beşeri tıbbi ürünlerden, Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 1 inci maddesi uyarınca Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğin kapsamında değerlendirilenlerin tıbbi cihaz parçası için, Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin Ek 1'inde belirtilen ilgili genel güvenlilik ve performans gereklilikleri uygulanır. Gerekliliklere uygunluğun değerlendirilmesine dair, AB Uygunluk Beyanı veya bir onaylanmış kuruluş tarafından düzenlenen ilgili EU Sertifikası sunulur. Eğer uygunluk değerlendirmesine dair sonuçlar sunulamıyorsa ve cihaz ayrı olarak kullanıldığı takdirde, uygunluk değerlendirmesi için Tıbbi Cihaz Yönetmeliği uyarınca bir onaylanmış kuruluşun dâhil olmasının gerektiği durumda, Kurum, başvuru sahibinden cihaz parçasının ilgili gerekliliklere uygunluğuna ilişkin olarak, söz konusu cihaz tipi için atalı bir onaylanmış kuruluş tarafından düzenlenen bir görüş sunmasını talep eder (Tablo 1).

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin geçici 8 inci maddesi uyarınca; ilgili Yönetmeliğe uygun olarak ruhsat başvurusunda bulunulan veya ruhsatlandırılan bütünleşik bir tıbbi cihaz ihtiva eden beşeri tıbbi ürünler için, 31/12/2028'e kadar Ek-1'de belirtilen şekilde onaylanmış kuruluş görüşü veya CE belgesi sunulması zorunlu olup mezkûr tarihe kadar yapılan ruhsat başvuruları ilgili kılavuz hükümlerine uygun olarak yapılır.

Tıbbi cihazın risk sınıfı	Gereklilik
Sınıf Is/Ir/Im *(steril, ölçüm fonksiyonu olan veya tekrar kullanılabilir cerrahi aletler*)* Sınıf IIa Sınıf IIb Sınıf III	Ruhsatlandırma dosyasında, **söz konusu cihaz parçası tipi için atanmış bir onaylanmış kuruluş tarafından düzenlenen bir EU sertifikasını** sunulmalıdır. Yukarıda bahsedilen sertifika mevcut değil ise; söz konusu cihaz parçası için **bir onaylanmış kuruluştan alınan görüş**** sunulmalıdır.
Sınıf I (*steril olmayan, ölçüm fonksiyonu olmayan veya tekrar kullanılamayan cerrahi alet)*	Ruhsatlandırma dosyasında, söz konusu cihaz parçası için bir **Uygunluk Beyanı** sunulmalıdır.

** Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 1 inci maddesi yedinci fıkrasının ikinci cümlesinin geçerli olduğu durumlarda söz konusu bütünleşik ürünlerin yeniden kullanılabilir olamayacağı hususuna dikkat edilmelidir.*
*** Cihaz parçasının, Tıbbi Cihaz Yönetmeliği Ek I'de belirtilen ilgili genel güvenlilik ve performans gerekliliklerine uygunluğu hakkında görüş*

Tablo 1 – Beşeri tıbbi ürün ruhsatlandırma dosyasında bulunması gereken tıbbı cihaz dokümantasyonu

Bütünleşik ürünler ile ilgili olarak *"EMA: Questions & Answers for applicants, marketing authorisation holders of medicinal products and notified bodies with respect to the implementation of the Medical Devices and In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulations [(EU) 2017/745 and (EU) 2017/746]"* dokümanı referans alınabilir.

Bu madde kapsamındaki beşeri tıbbi ürünlerin kalite dokümantasyonu ile ilgili olarak *"EMA: Guideline on quality documentation for medicinal product when used with a medical device"* kılavuzu referans alınabilir.

b. Beşeri tıbbi ürün ile tıbbi cihazın bütünleşik bir ürün olmadan piyasaya arz edilmesi

Bir tıbbi ürün ve bir tıbbi cihazın aynı ikincil ambalaj içinde veya ayrı olarak ancak birbirine gereksinim içerisinde piyasaya arz edildiği ancak bütünleşik bir ürün oluşturmadığı durumlar da söz konusu olabilir.

Örneğin; tıbbi cihazın beşeri tıbbi ürünle birlikte ambalajlandığı veya beşeri tıbbi ürünün ürün bilgisinin kullanılacak spesifik bir cihaza atıfta bulunduğu ve cihazın ayrı olarak elde edildiği durumlar.

Bir tıbbi cihazın (örn. kaşıklar, ölçü kapları, inhalerler, aralayıcılar) piyasaya arz edilen beşeri tıbbi ürünün ikincil ambalajı içinde (yani birlikte paketlenmiş) sağlandığı ve beşeri tıbbi ürünle bütünleşik bir ürün oluşturmadığı durumlarda beşeri tıbbi ürünlerin ruhsatlandırmasına ilişkin başvuru sahipleri, ürünü piyasaya arz etmeye devam edebilmek için birlikte ambalajladıkları tıbbi cihazın, tıbbi cihazlara ilişkin mevzuat uyarınca CE işaretli olduğundan emin olmaları gerekmektedir.

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin tıbbi ürün ile ilgili hükümlerine halel gelmeksizin, aynı Yönetmeliğin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (b) bendinde tanımlanan bir tıbbi ürünü tatbik etme amaçlı bir cihaz ise Tıbbi Cihaz Yönetmeliğine tabi olur.

İkincil ambalaj içerisinde yer alan beşeri tıbbi ürün ve tıbbi cihazlar ile ilgili olarak *"EMA: Questions & Answers for applicants, marketing authorisation holders of medicinal products and notified bodies with respect to the implementation of the Medical Devices and In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulations ((EU) 2017/745 and (EU) 2017/746)"* dokümanının 3'ncü bölümü referans alınabilir.

Bu madde kapsamındaki beşeri tıbbi ürünlerin kalite dokümantasyonu ile ilgili olarak *"EMA: Guideline on quality documentation for medicinal product when used with a medical device"* kılavuzu referans alınabilir.

c. Tıbbi cihazların yardımcı tıbbi maddeleri (insan kanı türevleri dâhil) bütünleşik bir parça olarak içerecek şekilde piyasaya arz edilmesi

Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 1 inci maddesi altıncı fıkrası uyarınca; piyasaya arz edildiğinde veya hizmete sunulduğunda, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (p) bendinde tanımlanan insan kanı veya insan plazmasından elde edilen bir tıbbi ürün de dâhil olmak üzere, ayrı olarak kullanıldığında aynı Yönetmeliğin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (b) bendinde tanımlandığı şekilde bir tıbbi ürün olarak kabul edilen ve cihazın işlevine yardımcı olan bir maddeyi (***yardımcı tıbbi madde***) bütünleşik bir parça olarak ihtiva eden cihazlar Tıbbi Cihaz Yönetmeliği hükümlerine tabidir.

Maddenin cihaza yardımcı etkisi, insan vücudunda veya bileşenlerinde gerçekleşen (örneğin, kan, organ, gamet, eksüda vb.) ve cihazın tıbbi amacına ulaşmasını destekleyen bir etki olarak anlaşılmalıdır. İlgili maddenin, en son bilimsel verilere dayanarak cihazın işlevine yardımcı bir etkiye sahip olup olmadığını göstermek imalatçının yükümlülüğündedir. İmalatçı tarafından aksi kanıtlarla desteklenmediği sürece, cihaza yardımcı olması muhtemel olan ve bir beşeri tıbbi ürün olarak kabul edilecek bir maddenin cihaza eklenmesi, bu tür bir ürünü "yardımcı tıbbi madde" ihtiva eden cihaz olarak nitelendirilmesini gerektirir.

Ayrıca, bir tıbbi cihazın bu kapsamda bütünleşik bir parça olarak ilgili maddeden faydalandığının kabul edilebilmesi için bu madde ve cihazın uygulama esnasında kesinlikle fiziksel veya kimyasal anlamda bir arada kullanılması gerekmektedir.

Beşeri tıbbi ürün ve tıbbi cihazların bu kombinasyonları için, bir onaylanmış kuruluş tarafından EU sertifikası düzenlemeden önce, yardımcı tıbbi maddenin fayda veya riskleri dâhil kalite ve güvenliliği hakkında ulusal yetkili otoritelerden birinden veya EMA'dan (***tıbbi ürünler danışma otoritesi***) bilimsel bir görüş alınmalıdır. Söz konusu görüşün alınmasına ilişkin prosedür 2.3'ncü maddede açıklanmaktadır.

2.3. Konsültasyon Prosedürü

Tıbbi Cihaz Yönetmeliği Ek-IX'un 5.2 numaralı maddesinde yardımcı tıbbi maddeleri (kan ürünü türevleri dâhil) bütünleşik bir parça olarak içeren tıbbi cihazlara ilişkin konsültasyon prosedürü aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

a) İnsan kanından veya insan plazmasından elde edilen ve cihazın fonksiyonuna yardımcı olan bir tıbbi ürün dâhil ayrı olarak kullanıldığında Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 4 üncü maddesinin (Değişik ibare:RG-29/7/2022-31907) (b) bendi kapsamında bir tıbbi ürün olarak kabul edilebilen bir maddeyi, bir cihazın bütünleşik bir parça olarak ihtiva etmesi durumunda, bu maddenin kalitesi, güvenliliği ve yararlılığı, aynı Yönetmelik'in (Değişik ibare:RG-29/7/2022-31907) Ek 1'inde belirtilen metotlarla analoji yapılarak doğrulanır.

b) Onaylanmış kuruluş; bir AB teknik dokümantasyon değerlendirme sertifikası düzenlemeden önce cihazın bir parçası olarak maddenin yararlılığını doğrulayarak ve cihazın kullanım amacını dikkate alarak bundan sonra bu bent kapsamında hangisine danışıldığına bağlı olarak burada "tıbbi ürünler danışma otoritesi" adıyla atıfta bulunulacak olan Beşeri Tıbbi Ürünler alanında Kurum ve/veya AB üyesi ülkeler tarafından atanan yetkili otoritelerin birinden ya da EMA'dan, cihazın bu maddeyi ihtiva etmesinin fayda veya riskleri dâhil maddenin kalitesi ve güvenliliği hakkında bilimsel görüş ister. (Değişik ikinci cümle:RG-29/7/2022-31907) Cihazın, bir insan kanı veya plazma türevi ya da ayrı olarak kullanıldığında AB'nin ilgili mevzuatı temel alınarak Kurumca yayımlanan kılavuzlar kapsamında yer alan bir tıbbi ürün olduğu kabul edilebilen bir madde ihtiva etmesi durumunda, onaylanmış kuruluş EMA'nın görüşünü ister.

c) Tıbbi ürünler danışma otoritesi; görüşünü verirken imalat sürecini ve cihazın maddeyi ihtiva etmesinin yararlılığına ilişkin onaylanmış kuruluş tarafından belirlenen verileri dikkate alır.

ç) Tıbbi ürünler danışma otoritesi, gerekli bütün dokümantasyonu almasından itibaren 210 gün içerisinde, onaylanmış kuruluşa görüşünü sunar.

d) Tıbbi ürünler danışma otoritesinin bilimsel görüşü ve bu görüşün olası güncellemeleri, onaylanmış kuruluşun cihaza ilişkin dokümantasyonuna dâhil edilir. Onaylanmış kuruluş, kararını verirken bilimsel görüşte ifade edilen görüşlere gereken önemi verir. Onaylanmış kuruluş, bilimsel görüş olumsuz ise sertifikayı vermez ve nihai kararını tıbbi ürünler danışma otoritesine iletir.

e) Cihazın ihtiva ettiği yardımcı maddeyle, özellikle de imalat süreciyle ilgili olarak, herhangi bir değişiklik yapılmadan önce imalatçı, bu değişiklikleri onaylanmış kuruluşa bildirir. Bu onaylanmış kuruluş, yardımcı maddenin kalitesinin ve güvenliliğinin değişmediğini teyit etmek için tıbbi ürünler danışma otoritesinin görüşünü ister. Tıbbi ürünler danışma otoritesi; bu değişikliklerin, cihazın maddeyi ihtiva etmesiyle ilgili olarak önceden belirlenen risk veya fayda üzerinde olumsuz etkisinin olmadığından emin olmak için, cihazın maddeyi ihtiva etmesinin yararlılığına ilişkin onaylanmış kuruluş tarafından belirlenen verileri dikkate alır. Tıbbi ürünler danışma otoritesi, değişiklikler ile ilgili gerekli bütün dokümantasyonun alınmasından itibaren 60 gün içerisinde görüşünü bildirir. Tıbbi ürünler danışma otoritesi tarafından verilen bilimsel görüş olumsuz ise onaylanmış kuruluş, AB teknik dokümantasyon değerlendirme sertifikasına ek belge vermez. Onaylanmış kuruluş, tıbbi ürünler danışma otoritesine nihai kararını iletir.

f) Tıbbi ürünler danışma otoritesinin, yardımcı madde hakkında, cihazın maddeyi ihtiva etmesiyle ilgili olarak önceden belirlenen risk veya fayda üzerinde bir etkiye sahip olabilecek bilgiler elde etmesi durumunda; tıbbi ürünler danışma otoritesi, bu bilgilerin, cihazın maddeyi ihtiva etmesiyle ilgili olarak önceden belirlenen risk veya fayda üzerinde bir etkisinin olup olmadığı konusunda onaylanmış kuruluşa tavsiyede bulunur. Onaylanmış kuruluş, uygunluk değerlendirme prosedürüyle ilgili değerlendirmesini yeniden incelerken bu tavsiyeyi dikkate alır.

2.3.1. Başvuru merci

Onaylanmış kuruluşlar aşağıdaki durumlara göre görüşüne başvurulacak tıbbi ürünler danışma otoritesini seçer:

a. Cihazın, bir insan kanı veya plazma türevi olan bir maddeyi ihtiva etmesi durumunda onaylanmış kuruluşun EMA'nın görüşünü istemesi zorunludur.

b. Yönetmeliğin Ek IX 5.2 numaralı maddesinin (b) bendi son cümlesi uyarınca; cihazın ihtiva ettiği yardımcı tıbbi maddenin bu Kılavuzun Ek-3'ü kapsamına girmesi halinde onaylanmış kuruluşun EMA'nın görüşünü istemesi zorunludur.

c. Cihazın ihtiva ettiği diğer yardımcı tıbbi maddeler *(a ve b hariç)* için, tıbbi ürünler danışma otoritesini (*Kurum ve/veya AB üyesi ülkeler tarafından atanan yetkili otoritelerin biri ya da EMA*) seçimi imalatçıya danışmak kaydıyla onaylanmış kuruluşun takdirindedir. Ancak, ilgili yardımcı tıbbi maddeye ilişkin daha önce bir otoritenin görüş vermiş olması durumunda bu otoritenin onaylanmış kuruluş tarafından seçilmesine ihtimam gösterilmelidir.

2.3.2. Başvuru süreci

Bir tıbbi cihazın bileşimi ile içerdiği etkin madde miktarı aynı olsa bile farklı özelliklere sahip (kullanım amacı, kullanım yeri, endikasyon, kontrendikasyon, tasarım, üretim prosesi, teknik spesifikasyon farklılıkları gibi) kombinasyonlar için ayrı ayrı uygunluk değerlendirme faaliyetlerinin yürütülmesi beklenir. Bu durumda her bir ürün kombinasyonu için bu Kılavuz çerçevesinde ayrı ayrı başvuruda bulunulmalıdır.

Onaylanmış kuruluş tarafından yardımcı tıbbi maddelere ilişkin Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun seçilmesi durumunda aşağıdaki hususlara göre başvuru yapılır:

a. Onaylanmış kuruluş, bilimsel görüş başvurusunu Kuruma yapmadan önce bilimsel görüş başvurusunu Kuruma yapacağına dair üst yazı ve Ek-1'de yer alan "**Yardımcı Tıbbi Madde Konsültasyon Ön Başvuru Formu"nu** Kuruma iletir.

b. Kurum, ön başvurunun incelemesi için raportör(ler) atar, 20 iş günü içerisinde incelemeyi tamamlar. Ön incelemede, konsültasyon başvurusunun kapsamı ve tıbbi cihazın özellikleri değerlendirilir.

Başvurunun eksik bulunması halinde başvuru sahibi eksikliklerini 20 iş günü içinde tamamlar. Eksikliklerin tamamlanarak Kuruma sunulmasından sonra yapılacak ikinci ön değerlendirme de 20 iş günü içerisinde sonuçlandırılır.

İncelemenin sonucu ve başvurunun Kuruma ne zaman sunulabileceğine dair onaylanmış kuruluşa bilgi verilir.

Tüm başvurular için Kurum tarafından bir tanımlayıcı numara verilecektir. Onaylanmış kuruluş tarafından yapılacak başvuru (ek başvurular dâhil) bu tanımlayıcı numaraya atıfta bulunarak yapılacaktır.

c. Ön incelemesi kabul edilmiş onaylanmış kuruluş tarafından Ek-2'de yer alan "**Yardımcı Tıbbi Madde Konsültasyon Başvuru Formu**" ile kuruluşa bildirilen başvuru tarih aralığında ([b] bendinde tanımlanan) Kuruma başvuruda bulunulur.

Başvuru dosyasında sunulması gereken veriler Tablo-2'de ve Yardımcı Tıbbi Madde Konsültasyon Başvuru Formunda açıklanmaktadır. Onaylanmış kuruluş, cihaz ve cihazın kullanım amacı ile ilgili olarak imalatçı tarafından sağlanan verilerin, tıbbi cihazda kullanılan yardımcı tıbbi maddeye ait gerekli bilgileri içerdiğini doğrulamalıdır.

Kuruma sunulacak verilerin yapılandırılması Tablo-2'ye uygun şekilde bölümlendirerek, Kurum tarafından yayımlanmış olan Ortak Teknik Doküman (*Common Technical Document, CTD*) Kılavuzu referans alınarak oluşturulmalıdır. Gerekli veriler, ilgili başvuru kapsamında yeterli ve tam bir şekilde sunulmalıdır.

Başvurunun Kuruma yapılması ve Kurum ile iletişimden onaylanmış kuruluş (geçerli durumlarda [d] bendinde bahsi geçen temsilcisi) sorumludur.

d. Kuruma yapılacak tüm başvurularda;

- Başvurular, Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluşlar ve Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına Kurumun Elektronik Başvuru Sistemi (EBS-ESY) aracılığıyla yapılır.
- Ön başvuru incelenmesi ve nihai başvurunun değerlendirilebilmesi için Kurumun internet sitesinde yayımlanan ilgili başvuru ücretleri ödenir.
- Başvuru belgelerinin tamamı Türkçe olarak hazırlanır. Kurum tarafından gerekli görülen kısımlar İngilizce olarak da talep edilebilir.
- Onaylanmış kuruluşun Türkiye'de yerleşik olmaması durumunda; onaylanmış kuruluş tarafından konsültasyon prosedürünü yürütmek üzere yetkilendirdiği Türkiye'de yerleşik gerçek veya tüzel bir kişi aracılığıyla başvuru yapılır. Onaylanmış kuruluş dokümantasyon ile ilgili gizlilik ve mülkiyet haklarına ilişkin önlemleri alır, bu konuda imalatçı ile mutabakata varır.

2.3.3. Nihai başvurunun değerlendirilmesi

Kurum, yapılan başvuruyu asgari olarak aşağıdaki hususlara göre değerlendirir:

a. Başvurunun niteliğine göre sunulması gereken belgeler açısından eksiksiz bir başvuru olup olmadığı hususu, Kurum tarafından ön değerlendirmeye tabi tutularak incelenir. Başvuru dosyasının Kuruma ulaşmasından itibaren 30 iş günü içinde gerekli değerlendirme yapılarak sonuç başvuru sahibine bildirilir. Başvurunun eksik bulunması halinde başvuru sahibi eksikliklerini 30 iş günü içinde tamamlar.

Eksikliklerin tamamlanarak Kuruma sunulmasından sonra yapılacak ikinci ön değerlendirme de 30 iş günü içinde sonuçlandırılır. İkinci ön değerlendirme sonucunda da başvuruya ilişkin eksiklikler tespit edilir ise konsültasyon başvurusu usul açısından ret edilir, sonuç başvuru sahibine bildirilir.

Başvurunun kabul edilmesi durumunda başvuru sahibine bilgi verilir, bildirim tarihi konsültasyon süresinin başlangıcı olarak kabul edilir.

b. Kurum tarafından yapılacak değerlendirmede yardımcı tıbbi maddenin imalat süreci ve cihazın maddeyi ihtiva etmesinin yararlılığına ilişkin onaylanmış kuruluş tarafından belirlenen veriler dikkate alınır. Yardımcı tıbbi maddenin kalitesi, güvenliliği ve yararlılığı, cihazın kullanım amacı da dikkate alınarak, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin Ek I'inde belirtilen metotlarla analoji yapılarak doğrulanır.

Yararlılık ve güvenlilik, yardımcı tıbbi maddelerin değerlendirilmesi için kalite ile birlikte en önemli iki unsurdur. Yararlılık unsuru, belirli bir amaca sahip olan cihazla birlikte yardımcı tıbbi maddenin kullanılmasının gerekçelendirilmesidir. Bu gerekçeler ve onaylanmış kuruluş tarafından hazırlanacak "**yararlılık raporu**" dikkate alınarak, yardımcı tıbbi maddenin hedeflenen kullanım amacına uygunluğu ve maddenin doğası gereği var olan olası risklerin (güvenlilik unsuru) cihazın kullanım amacı kapsamında elde edilen faydalara kıyasla makul olup olmadığı değerlendirilecektir.

Yararlılık raporu; onaylanmış kuruluş tarafından yardımcı tıbbi maddenin tıbbi cihaza dâhil edilmesinin yararlılığını doğrulayan ve tıbbi cihaza ilişkin fayda/risk değerlendirilmesini içeren rapor olarak tanımlanmaktadır. Bu rapor, münferit bir rapor olarak hazırlanabileceği gibi kuruluşun uygunluk değerlendirme faaliyetleri sırasında hazırladığı diğer raporlar da bu amaçla kullanılabilir.

c. Kurum, değerlendirme aşamasında ihtiyaç duyduğu bilgileri onaylanmış kuruluştan talep eder, talep edilen bilgilerin Kuruma gönderilmesine kadar değerlendirme süresi durdurulur. Yardımcı tıbbi maddeleri içeren tıbbi cihazların çok çeşitli olması ve farklı özelliklere sahip olması nedeniyle, veri gereksinimlerine yönelik esnek bir yaklaşımın benimseneceği unutulmamalıdır.

d. Kurum, gerekli gördüğü durumlarda onaylanmış kuruluşu ve/veya imalatçıyı başvuruya ilişkin bilgi vermesi için başvuru hakkındaki bilimsel komisyon toplantılarına veya idari toplantılara davet edebilir, onaylanmış kuruluş ve/veya imalatçı yetkin kişiler ile bu toplantılara katılım sağlar.

e. Değerlendirme, başvurunun eksiksiz bir şekilde alınmasının ardından ([a] bendinde tanımlanan) 210 gün içerisinde Kurum tarafından tamamlanır. Bu zaman dilimine duraklamalar ([c] bendinde tanımlanan) dâhil değildir. Değerlendirmenin sonucunda başvuruya ilişkin Kurumun görüşü onaylanmış kuruluşa resmi yazı ile iletilir.

f. Konsültasyon sürecinde ilgili onaylanmış kuruluş başvurusunu geri çekebilir ve başka bir danışma otoritesine başvurabilir. Bu durum hakkında, başvurunun geri çekildiğine dair mevcut otoriteye ve yeni danışma otoritesine bilgi verilmelidir.

2.3.4. Onaylanmış kuruluşun cihaza ilişkin kararı

Onaylanmış kuruluş, kararını verirken tıbbi ürünler danışma otoritesinden almış olduğu bilimsel görüşte ifade edilen görüşlere gereken önemi verir. Tıbbi ürünler danışma otoritesi tarafından verilen bilimsel görüş olumsuz ise onaylanmış kuruluş, sertifikayı vermez ve nihai kararını ilgili tıbbi ürünler danışma otoritesine iletir.

Tıbbi ürünler danışma otoritesinin bilimsel görüşü ve bu görüşün olası güncellemeleri, onaylanmış kuruluşun cihaza ilişkin dokümantasyonuna dâhil edilir.

2.3.5. Konsültasyon sonrası süreç

Tıbbi ürünler danışma komitesinin görüşünü etkileyebilecek durumlar söz konusu olabilir. Bu durumda aşağıdaki hususlara göre prosedür işletilir:

a. Cihazın ihtiva ettiği yardımcı maddeyle ilgili olarak (özellikle de imalat süreci, hammadde, tıbbi ürünün cihazda bulunan miktarı ve birleşim yöntemi gibi hususlar) herhangi bir değişiklik yapılmadan önce imalatçı, bu değişiklikleri onaylanmış kuruluşa bildirir.

b. Onaylanmış kuruluş, yardımcı maddenin kalitesinin ve güvenliliğinin değişmediğini teyit etmek için tıbbi ürünler danışma otoritesinin görüşünü ister.

c. Tıbbi ürünler danışma otoritesi; bu değişikliklerin, cihazın maddeyi ihtiva etmesiyle ilgili olarak önceden belirlenen risk veya fayda üzerinde olumsuz etkisinin olmadığından emin olmak için, cihazın maddeyi ihtiva etmesinin yararlılığına ilişkin onaylanmış kuruluş tarafından belirlenen verileri dikkate alır.

Kurum tarafından yapılacak değerlendirmelerde, yardımcı tıbbi maddede yapılan bu büyük veya küçük değişiklikler, 18/12/2021 tarih ve 31693 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik referans alınarak sınıflandırılacak ve değerlendirilecektir.

Kurum, ilk konsültasyon sürecine dahil olmadığı ürünler için konsültasyon sonrası başvuruları değerlendirmeye almaz.

Kuruma yapılacak olan başvurularda Kurum tarafından başvuruya verilmiş tanımlayıcı numaraya atıfta bulunulmalıdır.

d. Tıbbi ürünler danışma otoritesi, değişiklikler ile ilgili gerekli bütün dokümantasyonun alınmasından itibaren 60 gün içerisinde görüşünü bildirir.

e. Tıbbi ürünler danışma otoritesi tarafından verilen bilimsel görüş olumsuz ise onaylanmış kuruluş, AB teknik dokümantasyon değerlendirme sertifikasına ek belge vermez. Onaylanmış kuruluş, tıbbi ürünler danışma otoritesine nihai kararını iletir.

f. Tıbbi ürünler danışma otoritesinin, yardımcı tıbbi madde hakkında, cihazın maddeyi ihtiva etmesiyle ilgili olarak önceden belirlenen risk veya fayda üzerinde bir etkiye sahip olabilecek bilgiler elde etmesi durumunda; tıbbi ürünler danışma otoritesi, bu bilgilerin, cihazın maddeyi ihtiva etmesiyle ilgili olarak önceden belirlenen risk veya fayda üzerinde bir etkisinin olup olmadığı konusunda onaylanmış kuruluşa tavsiyede bulunur. Onaylanmış kuruluş, uygunluk değerlendirme prosedürüyle ilgili değerlendirmesini yeniden incelerken bu tavsiyeyi dikkate alır.

2.4. MDD/AIMDD Kapsamında Konsültasyon Sürecinden Geçmiş Cihazlar için MDR Kapsamında Yardımcı Maddelere Yönelik Konsültasyon

Onaylanmış kuruluşun Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında belirli bir cihaz için ilk sertifikayı düzenleyebilmesi için, cihaz Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 110 uncu maddesi ile yürürlükten kaldırılan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği ve Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği kapsamında sertifikalandırılmış olsa dahi tüm gereklilikleri kapsayan bir tam uygunluk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir. Yardımcı tıbbi madde ihtiva eden cihazlar için yapılan bu uygunluk değerlendirme işlemleri tıbbi ürünler danışma otoritesine konsültasyonu da içerir.

Kurum, bu kapsamdaki cihazların konsültasyon prosedürü için ilgili mevzuat ve bu Kılavuz ile birlikte Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubunun (MDCG) 2020-12 kodlu "Bir tıbbi ürün olduğu kabul edilebilen ve cihazın

işlevine yardımcı olan bir madde ihtiva eden cihazlar ve bulaşıcı spongiform ensefalopati (TSE) duyarlı hayvan dokuları kullanılarak imal edilen cihazlar için otoritelere konsültasyona yönelik geçiş hükümleri hakkında rehber" rehberi uyarınca değerlendirmelerini yürütür.

NİHAİ KONSÜLTASYON BAŞVURU DOSYASINDA BULUNMASI GEREKEN BELGELER/BİLGİLER
BÖLÜM 1 (İdari Bilgiler ve Teknik Dokümantasyon) **1.1.** Yardımcı Tıbbi Madde Konsültasyon Başvuru Formu (Ek-2) ve ekleri **1.2.** Tıbbi cihaza ilişkin genel bilgiler **1.2.1.** Tıbbi cihazın genel tanımı **1.2.2.** Tıbbi cihaza dâhil edilen tıbbi maddenin, MEDDEV 2.1/3 Rev3 Kılavuzu uyarınca yalnızca yardımcı etkiye sahip olduğuna dair bilimsel açıklama/gerekçelendirme *Ek-1 bu amaçla kullanılabilir.* **1.3.** Nitelikli uzman(lar)ın imzalı beyanları ve özgeçmişi *Bölüm 2'de belirtilen özetler için uzman raporları kullanıldığında aşağıdakiler sunulur;* *Uzman tarafından rapora ilişkin imzalı beyanı,* *Uzmana ait öğrenimleri, aldığı eğitim ve mesleki deneyimleri hakkında kısa bir özgeçmişi, (Uzmanların uygun teknik ve profesyonel niteliklere sahip olmaları gereklidir.)* *Uzmanın imalatçı ve onaylanmış kuruluşla mesleki ilişkisi dair imzalı beyanı.* **1.4.** Yardımcı tıbbi maddenin tıbbi cihaza dâhil edilmesinin yararlılığını doğrulayan ve tıbbi cihaza ilişkin fayda/risk değerlendirilmesini içeren onaylanmış kuruluşun raporları (Klinik değerlendirmenin değerlendirilmesi raporu, teknik dokümantasyonun değerlendirme raporları, yararlılık raporu ve diğer ilgili raporlar) **1.5.** Tıbbi cihaza ilişkin etiket ve kullanım talimatı bilgileri **1.6.** Ek-II ve Ek-III uyarınca hazırlanmış teknik dokümantasyon **1.7.** Madde 54 uyarınca uygulanmış ise klinik değerlendirme konsültasyon prosedürüne ilişkin bilgi ve belgeler (uzman heyeti bilimsel görüşü, bilimsel tavsiyeye uyulmaması durumunda onaylanmış kuruluşun gerekçesi vb.)
BÖLÜM 2 (Özetler) **2.1.** CTD formatına uygun olarak; yardımcı tıbbi maddeye ait kalite özeti (Modül 2.3) (uygun ve gerekli bölümler) **2.2.** MEDDEV 2.1/3 Rev3 Kılavuzu doğrultusunda sağlanan klinik dışı verilerin ve klinik verilerin kritik özetleri (veya uzman raporları).
BÖLÜM 3 (Kalite) **3.1.** CTD formatına ve MEDDEV 2.1/3 Rev3 Kılavuzu (C.3/2a) uygun olarak; yardımcı tıbbi maddeye ait kalite verileri (Modül 3) **3.2.** CTD formatına ve MEDDEV 2.1/3 Rev3 Kılavuzu (C.3/2b) uygun olarak; yardımcı tıbbi maddeyi ihtiva eden bütünleşik ürüne ait kalite verileri (Modül 3) (uygun ve gerekli bölümler)
BÖLÜM 4 (Klinik Dışı Veriler) **4.1.** Yardımcı tıbbi maddeyi ihtiva eden bütünleşik ürüne ait MEDDEV 2.1/3 Rev3 Kılavuzu (C.3/3) doğrultusunda sağlanan klinik dışı veriler

BÖLÜM 5 (Klinik Veriler) **5.1.** Yardımcı tıbbi maddeyi ihtiva eden bütünleşik ürüne ait MEDDEV 2.1/3 Rev3 Kılavuzu (C.3/4) doğrultusunda sağlanan klinik veriler

Tablo 2 – Nihai Konsültasyon Başvuru Dosyasında Bulunması Gereken Bilgiler/Belgeler

3. CANSIZ VEYA CANSIZ HALE GETİRİLMİŞ HAYVAN YA DA İNSAN KAYNAKLI DOKULAR VEYA HÜCRELER YA DA BUNLARIN TÜREVLERİ KULLANILARAK İMAL EDİLEN CİHAZLARA YÖNELİK KONSÜLTASYON

3.1. İnsan Kaynaklı Dokular veya Hücreler ya da Bunların Türevleri

Tıbbi Cihaz Yönetmeliği Ek-IX'un 5.3.1 numaralı maddesinde;

- İnsan kaynaklı dokuların veya hücrelerin türevleri kullanılarak imal edilen cihazlar için ve,
- Cihazın fonksiyonuna yardımcı olan, 27/10/2010 tarihli ve 27742 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmeliğin kapsadığı insan kaynaklı dokuları veya hücreleri ya da bunların türevlerini bütünleşik bir parça olarak ihtiva eden cihazlar için,

konsültasyon prosedürü aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

a) 1 inci maddenin üçüncü fıkrasının (ç) bendi uyarınca bu Yönetmelik kapsamında olan, insan kaynaklı dokuların veya hücrelerin türevleri kullanılarak imal edilen cihazlar için ve cihazın fonksiyonuna yardımcı olan, İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmeliğin kapsadığı insan kaynaklı dokuları veya hücreleri ya da bunların türevlerini bütünleşik bir parça olarak ihtiva eden cihazlar için, onaylanmış kuruluş, bir AB teknik dokümantasyon değerlendirme sertifikası düzenlemeden önce; insan kaynaklı dokuların veya hücrelerin ya da bunların türevlerinin, bağışlanması, tedarik edilmesi ve test edilmesi ile ilgili konular hakkındaki aynı Yönetmelik uyarınca Sağlık Bakanlığı ve/veya AB üyesi ülkeler tarafından belirlenen yetkili otoritelerin birinden ('insan dokuları ve hücreleri yetkili otoritesi') bilimsel görüş ister. Onaylanmış kuruluş, diğer hususların yanı sıra, söz konusu insan dokularının veya hücrelerinin cansız hale getirilmesi, bağışlanması, temin ve test edilmesine ve cihazın insan kaynaklı dokuları veya hücreleri ya da bunların türevlerini ihtiva etmesinin risk ve faydasına yönelik bilgiler sağlayan bir ön uygunluk değerlendirme özeti sunar.

b) Gerekli bütün dokümantasyonun alınmasından itibaren 120 gün içerisinde, insan dokuları ve hücreleri yetkili otoritesi, görüşünü onaylanmış kuruluşa verir.

c) İnsan dokuları ve hücreleri yetkili otoritesinin bilimsel görüşü ve bu görüşün olası güncellemeleri, onaylanmış kuruluşun cihaza ilişkin dokümantasyonuna dâhil edilir. Onaylanmış kuruluş, kararını verirken insan dokuları ve hücreleri yetkili otoritesinin bilimsel görüşünde ifade edilen görüşlere gereken önemi verir. Onaylanmış kuruluş, bilimsel görüş olumsuz ise sertifikayı vermez. İlgili insan dokuları ve hücreleri yetkili otoritesine nihai kararını iletir.

ç) Cihazın ihtiva ettiği insan kaynaklı cansız dokular veya hücreler ya da bunların türevleriyle, özellikle de onların bağışlanması, test edilmesi veya temin edilmesiyle ilgili olarak herhangi bir değişiklik yapılmadan önce, imalatçı, amaçlanan değişiklikleri onaylanmış kuruluşa bildirir. Onaylanmış kuruluş, cihazın ihtiva ettiği insan kaynaklı dokuların veya hücrelerin ya da bunların türevlerinin kalitesinin ve güvenliliğinin sürdürüldüğünü teyit etmek için, ilk değerlendirmede yer alan otoriteye danışır. İlgili insan dokuları ve hücreleri yetkili otoritesi, bu değişiklerin, insan kaynaklı dokuların veya hücrelerin ya da bunların türevlerinin cihaza ihtivasının belirlenen fayda-risk oranı üzerinde olumsuz etkisinin olmadığından emin

olmak amacıyla cihazın insan kaynaklı dokuları veya hücreleri ya da bunların türevlerini ihtiva etmesinin yararlılığına ilişkin onaylanmış kuruluş tarafından belirlenen verileri dikkate alır. Söz konusu otorite, amaçlanan değişiklere ilişkin gerekli bütün dokümantasyonun alınmasından itibaren 60 gün içerisinde görüşünü sunar. Onaylanmış kuruluş, bilimsel görüş olumsuz ise, AB teknik dokümantasyon sertifikasına ek belge vermez ve nihai kararını ilgili insan dokuları ve hücreleri yetkili otoritesine iletir.

Tıbbi Cihaz Yönetmeliği Ek-IX'un 5.3.1 numaralı maddesinde (a) bendinde belirtilen insan dokuları ve hücreleri yetkili otoritesi İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmeliği uyarınca Sağlık Bakanlığıdır.

Tıbbi cihaz imalatçısının Tıbbi Cihaz Yönetmeliği Ek-1'in 13.1 numaralı maddesinde belirtilen gereklilikleri yerine getirmesi ve onaylanmış kuruluşlar tarafından yapılacak değerlendirmelerde bu gerekliliklerin dikkate alınması gerekmektedir.

Onaylanmış kuruluş asgari olarak aşağıdaki hususları değerlendirmesine ilişkin bir ön uygunluk değerlendirme özeti hazırlar:

- Söz konusu insan dokularının veya hücrelerinin ya da bunların türevlerinin cansız hale getirilmesi, bağışlanması, temin ve test edilmesine ilişkin veriler,
- Cihazın insan kaynaklı dokuları veya hücreleri ya da bunların türevlerini ihtiva etmesinin risk ve faydasına yönelik veriler,
- Bu dokuların ve hücrelerin veya bunların türevlerinin işlenmesi, muhafaza edilmesi ve ilgili diğer işlemlerin; hastaların, kullanıcıların ve gerektiğinde diğer kişilerin güvenliğini sağlayacak şekilde yürütülmesine ilişkin veriler,
  (Özellikle virüsler ve diğer bulaşıcı ajanlar açısından güvenlilik; uygun kaynak bulma yöntemleriyle ve imalat süreci boyunca geçerli kılınmış eliminasyon veya inaktivasyon yöntemlerinin uygulanmasıyla ele alınır)
- Bu cihazlara yönelik izlenebilirlik sistemi.

İmalatçı tarafından da söz konusu değerlendirmenin yapılabilmesine kaynak sağlayacak olan tüm veriler (biyolojik materyalin tanımlanması, cansız hale getirilmesi, bağışlanması, temin ve test edilmesi, risk değerlendirmesi, bu materyalin cihazda kullanılmasına ilişkin gerekçe, izlenebilirlik sistemleri vb.) teknik dokümantasyonun bir parçası olarak sağlanmalıdır.

Ön uygunluk değerlendirme özeti, imalatçı tarafından sağlanan veriler ve yetkili otorite tarafından talep edilen diğer bilgi/belgeler ile onaylanmış kuruluş tarafından bilimsel görüş alınması amacıyla insan dokuları ve hücreleri yetkili otoritesine başvuruda bulunulur.

3.2. Hayvan Kaynaklı Dokular veya Hücreler ya da Bunların Türevleri

Tıbbi Cihaz Yönetmeliği Ek-IX'un 5.3.2 numaralı maddesi uyarınca cansız hale getirilen hayvan dokuları kullanılarak ya da hayvan dokusundan elde edilen cansız ürünler kullanılarak imal edilen cihazlar söz konusu olduğunda 14/1/2021 tarihli ve 31364 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Hayvan Kaynaklı Dokular Kullanılarak İmal Edilen Tıbbi Cihazlara Dair Yönetmeliğin atıfta bulunulduğu şekilde konsültasyon prosedürüne tabi olur.

Onaylanmış kuruluşlar, cihazların faydalarının artık risklere göre daha ağır bastığını doğrulamak için imalatçı tarafından sunulan dokümantasyonu değerlendirir. Bu değerlendirmede aşağıdaki hususlar özellikle dikkate alınır:

- İmalatçının risk analizi ve risk yönetimi süreci,

- Düşük riskli dokular ya da sentetik alternatifleri dikkate alınarak hayvan dokularının ya da türevlerinin kullanılmasının gerekçesi,
- Eliminasyon ve inaktivasyon çalışmalarının sonuçları ya da ilgili literatür analizinin sonuçları,
- İmalatçının; hammadde kaynakları, bitmiş ürünler, üretim süreci, yapılan testler ve yüklenicilere ilişkin kontrolü,
- Tedarikçi tarafından yürütülenler de dâhil hayvan dokularının ve türevlerinin kaynaktan elde edilmesi ve işlenmesi, patojenlerin elimine edilmesi ya da inaktive edilmesi süreçleriyle ilgili hususları denetleme gerekliliği.

Onaylanmış kuruluş, yukarıdaki bilgileri ihtiva eden özet değerlendirme raporu ile Hayvan Kaynaklı Dokular Kullanılarak İmal Edilen Tıbbi Cihazlara Dair Yönetmeliğinde belirtilen usul ve esaslar ile konsültasyon başvurusunda bulunur. İlgili Yönetmeliğin 6 ıncı maddesinde söz konusu prosedür aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

(4) Onaylanmış kuruluşlar, bir AT tasarım inceleme sertifikası ya da AT tip inceleme sertifikası düzenlemeden önce, ikinci fıkraya göre yaptıkları değerlendirmelerini Ek-II uyarınca bir özet değerlendirme raporu şeklinde Kurum aracılığıyla Komisyona ve diğer yetkili otoritelere bildirir.

(5) AB üyesi devletlerin yetkili otoriteleri, dördüncü fıkradaki özet değerlendirme raporu hakkındaki görüşünü;

a) TSE uygunluk sertifikası almış olan başlangıç materyalleri kullanan tıbbi cihazlarla ilgili olarak onaylanmış kuruluşun dördüncü fıkra uyarınca Kurumu bilgilendirdiği tarihten itibaren dört hafta içinde,

b) TSE uygunluk sertifikası sunulmamış olan başlangıç materyalleri kullanan tıbbi cihazlarla ilgili olarak onaylanmış kuruluşun dördüncü fıkra uyarınca Kurumu bilgilendirdiği tarihten itibaren on iki hafta içinde,

verir.

(6) Onaylanmış kuruluşlar, beşinci fıkraya göre alınan tüm görüşleri göz önünde bulundurur. Alınan görüşlerin biri ya da daha fazlasını dikkate almama hususundaki gerekçeler dâhil bu konudaki açıklamayı ve nihai kararlarını, Komisyona ve görüşlerin alındığı AB üyesi devletlerin yetkili otoritelerine iletmek üzere Kuruma bildirir.

(7) İmalatçı, cihazda kullanılan hayvan dokusu veya türevlerine ya da cihaz ile ilişkili TSE risklerine yönelik değişiklikler hakkındaki bilgileri toplar, değerlendirir ve onaylanmış kuruluşa sunar. Bu bilgilerin, toplam TSE riskinde bir artışa yol açması durumunda bu maddenin bir ilâ altıncı fıkralarındaki hükümler uygulanır.

4. İNSAN VÜCUDU TARAFINDAN SİSTEMİK OLARAK ABSORBE EDİLEN MADDELERDEN OLUŞAN CİHAZLARA YÖNELİK KONSÜLTASYON

Tıbbi Cihaz Yönetmeliği Ek-IX 5.2.4 numaralı maddesinde insan vücudu tarafından sistemik olarak absorbe edilen cihazlar ya da bu cihazların metabolizma ürünleri için konsültasyon prosedürü aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

a) Bir vücut açıklığı yoluyla insan vücuduna girmesi veya deriye uygulanması amaçlanan ve insan vücudu tarafından absorbe edilen ya da insan vücudunda lokal olarak dağılan maddelerden veya madde kombinasyonlarından oluşan cihazların kalitesi ve güvenliliği; uygulanabildiği hallerde ve yalnızca bu Yönetmeliğin kapsamadığı gerekliliklerle ilgili olarak, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin (Değişik ibare:RG-29/7/2022-31907) Ek 1'inde absorbsiyonun, dağılımın, metabolizmanın, atılımın, lokal

toleransın, toksisitenin, diğer cihazlar, tıbbi ürünler veya diğer maddelerle etkileşimin ve advers reaksiyonlar potansiyelinin değerlendirilmesi için belirtilen ilgili gereklilikler uyarınca doğrulanır.

b) İlaveten, kullanım amaçlarını gerçekleştirmek amacıyla insan vücudu tarafından sistemik olarak absorbe edilen cihazlar ya da bu cihazların metabolizma ürünleri için, onaylanmış kuruluş; cihazın Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin (Değişik ibare:RG-29/7/2022-31907) Ek 1'inde belirtilen ilgili gerekliliklere uygunluğu hakkında, aynı Yönetmelik uyarınca bu bent kapsamında hangisine danışıldığına bağlı olarak burada "tıbbi ürünler danışma otoritesi" adıyla atıfta bulunulacak olan Kurum ve/veya AB üyesi ülkeler tarafından atanan yetkili otoritelerin birinden ya da EMA'dan bilimsel görüş ister.

c) Tıbbi ürünler danışma otoritesinin görüşü, gerekli bütün dokümantasyonun alınmasından itibaren 150 gün içerisinde hazırlanır.

ç) Tıbbi ürünler danışma otoritesinin bilimsel görüşü ve bu görüşün olası güncellemeleri, onaylanmış kuruluşun cihaza ilişkin dokümantasyonuna dâhil edilir. Onaylanmış kuruluş, kararını verirken, bilimsel görüşte ifade edilen görüşlere gereken önemi verir ve nihai kararını tıbbi ürünler danışma otoritesine iletir.

İnsan vücuduna girmesi amaçlanan ve insan vücudu tarafından absorbe edilen ya da insan vücudunda lokal olarak dağılan maddelerden veya madde kombinasyonlarından oluşan cihazlar söz konusu olduğunda; test tasarımı, tam test veya çalışma protokolleri, veri analiz yöntemleri ve veri özetleri ile test sonuçları dâhil, aşağıdakilerle ilgili çalışmalara ilişkin ayrıntılı bilgiler imalatçı tarafından teknik dokümantasyona dahil edilir:

- Absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME),
- Hedef popülasyonu ve hedef popülasyonun ilişkili tıbbi durumlarını göz önünde bulundurarak, bu maddelerin veya bunların insan vücudundaki metabolizma ürünlerinin; diğer cihazlar, tıbbi ürünler veya diğer maddeler ile olası etkileşimleri,
- Lokal tolerans,
- Cihaza maruziyet düzeyine ve tipine bağlı olarak uygulanabildiği şekilde toksisite (tek-doz toksisitesi, tekrarlı-doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenisite ile üreme ve gelişimsel toksisite dâhil).

Bu tür çalışmaların bulunmaması durumunda yeterli bir gerekçe sunulmalıdır. Ayrıca, kanıtların yayınlanmış literatürlere dayanması durumunda; imalatçılar, cihazlarının yapısı, kullanım amacı, çeşitli vücut dokuları ve diğer maddelerle teması gibi hususları dikkate alarak bu tür literatür verilerinin kendi cihazlarına uygulanabilirliğine ilişkin gerekçelerini sunmalıdır.

Bu veriler, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin Ek I'inde belirlenen gereklilikler uyarınca onaylanmış kuruluş tarafından doğrulanır.

Onaylanmış kuruluş, insan vücudu tarafından sistemik olarak absorbe edilen cihazlar ya da bu cihazların metabolizma ürünleri için ise Kurum ve/veya AB üyesi ülkeler tarafından atanan yetkili otoritelerin birinden ya da EMA'dan (tıbbi ürünler danışma otoritesi) bilimsel görüş ister:

- İmalatçı tarafından cihaza ilişkin sağlanan veriler ile bu verilere ilişkin onaylanmış kuruluşun değerlendirmesi ve tıbbi ürünler danışma otoritesi talep edilen diğer bilgi/belgeler ile birlikte tıbbi ürünler danışma otoritesine onaylanmış kuruluş tarafından başvuruda bulunur.
- Başvuru merciinin seçimi imalatçıya danışmak kaydıyla onaylanmış kuruluşun takdirindedir.
- Tıbbi ürünler danışma otoritesi gerekli bütün dokümantasyonun alınmasından itibaren 150 gün içerisinde görüşünü onaylanmış kuruluşa bildirir.

- Tıbbi ürünler danışma otoritesinin bilimsel görüşü ve bu görüşün olası güncellemeleri, onaylanmış kuruluşun cihaza ilişkin dokümantasyonuna dâhil edilir.
- Onaylanmış kuruluş, kararını verirken, bilimsel görüşte ifade edilen görüşlere gereken önemi verir ve nihai kararını tıbbi ürünler danışma otoritesine iletir.

Sistemik olarak absorbe edilen cihazlar için konsültasyon için Kuruma başvuruda bulunulması durumunda ise;

- Başvurular, Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluşlar ve Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına Kurumun Elektronik Başvuru Sistemi (EBS-ESY) aracılığıyla yukarıda bahsi geçen bilgi/belgeler ile yapılır.
- Onaylanmış kuruluşun Türkiye'de yerleşik olmaması durumunda; onaylanmış kuruluş tarafından konsültasyon prosedürünü yürütmek üzere yetkilendirdiği Türkiye'de yerleşik gerçek veya tüzel bir kişi aracılığıyla başvuru yapılır.
- Başvuru belgelerinin tamamı Türkçe olarak hazırlanır. Kurum tarafından gerekli görülen kısımlar İngilizce olarak da talep edilebilir.
- Başvurunun değerlendirilebilmesi için Kurumun internet sitesinde yayımlanan başvuru ücreti ödenir.
- Başvurunun niteliğine göre sunulması gereken belgeler açısından eksiksiz bir başvuru olup olmadığı hususu, Kurum tarafından ön değerlendirmeye tabi tutularak incelenir (2.3.3'ncü madde [a] bendindeki usul uygulanır). Eksiksiz konsültasyon başvuruları için konsültasyon sürecinin başladığı Kurum tarafından başvuru sahibine bildirilir. Bu bildirimin tarihi konsültasyon süreci başlangıç tarihi olarak kabul edilir.
- Tüm başvurular için Kurum tarafından bir tanımlayıcı numara verilecektir. Onaylanmış kuruluş tarafından yapılacak başvurular bu tanımlayıcı numaraya atıfta bulunarak yapılacaktır.
- Kurum, değerlendirme aşamasında ihtiyaç duyduğu bilgileri onaylanmış kuruluştan talep eder, talep edilen bilgilerin Kuruma gönderilmesine kadar değerlendirme süresi durdurulur.
- Kurum, gerekli gördüğü durumlarda onaylanmış kuruluşu ve/veya imalatçıyı başvuruya ilişkin bilgi vermesi için başvuru hakkındaki bilimsel komisyon toplantılarına veya idari toplantılara davet edebilir, onaylanmış kuruluş ve/veya imalatçı yetkin kişiler ile bu toplantılara katılım sağlar.
- Değerlendirme, başvurunun eksiksiz bir şekilde alınmasının ardından 150 gün içerisinde Kurum tarafından tamamlanır. Bu zaman dilimine duraklamalar dâhil değildir. Değerlendirmenin sonucunda başvuruya ilişkin Kurumun görüşü onaylanmış kuruluşa resmi yazı ile iletilir.

5. YÜRÜRLÜK

Bu Kılavuz, Kurum Başkanı tarafından onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

6. YÜRÜTME

Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

7. REFERANSLAR

[1] MEDDEV Guidance 2.1/3 Rev 3, December 2009 relating to Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative

[2] EudraLex, Notice to Applicants Volume 2B (Presentation and content of the dossier – CTD)

[3] European Medicines Agency recommendation on the procedural aspects and dossier requirements for the consultation of the European Medicines Agency by a notified body on an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative incorporated in a medical device or active implantable medical device (EMA/CHMP/578661/2010 rev .1)

[4] MDCG 2020-12, Guidance on transitional provisions for consultations of authorities on devices incorporating a substance which may be considered a medicinal product and which has action ancillary to that of the device, as well as on devices manufactured using TSE susceptible animal tissues

[5] MDCG 2022-5, Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices

[6] 2/6/2021 tarihli ve 31499 (mükerrer) sayılı Resmî Gazete'de yayımlanmış olan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği

[7] 11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği

[8] 18/12/2021 tarih ve 31693 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik

[9] 27/10/2010 tarihli ve 27742 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmeliği

[10] 14/1/2021 tarihli ve 31364 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Hayvan Kaynaklı Dokular Kullanılarak İmal Edilen Tıbbi Cihazlara Dair Yönetmeliği

[11] 10/2/2015 tarihli ve 29232 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanmış olan Ticari Reklam ve Haksız Ticari Uygulamalar Yönetmeliği

EK-1: Yardımcı Tıbbi Madde Konsültasyon Ön Başvuru Formu

EK-2: Yardımcı Tıbbi Madde Konsültasyon Başvuru Formu

EK-3: Konsültasyon Prosedürü için EMA'ya Başvuru Yapılması Gereken Ürünler

1. Aşağıdaki biyoteknolojik süreçlerden biri yoluyla geliştirilen beşeri tıbbi ürünler:

   - Rekombinant DNA teknolojisi,
   - Transforme memeli hücreleri de dâhil olmak üzere prokaryotlarda ve ökaryotlarda biyolojik olarak aktif proteinleri kodlayan genlerin kontrollü ekspresyonu,
   - Hibridoma ve monoklonal antikor teknolojisi.

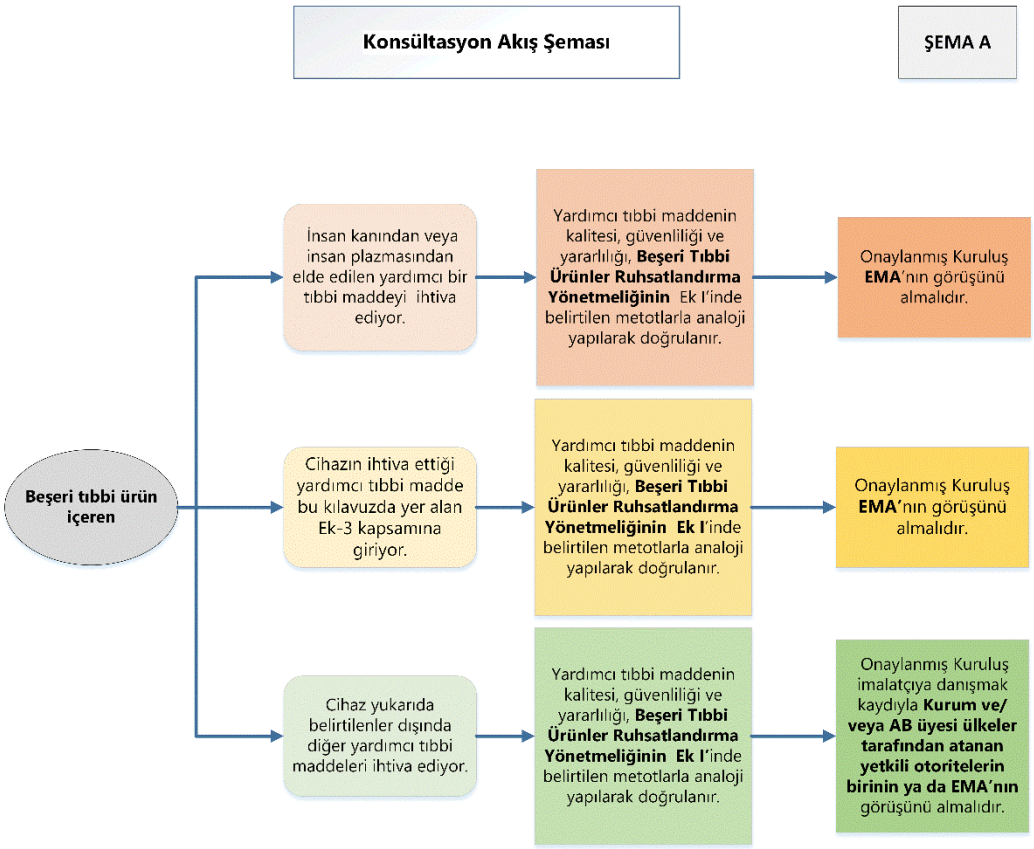
2. Daha önce EMA'da ruhsatlandırılmamış yeni bir aktif madde içeren ve terapötik endikasyonu aşağıdaki hastalıklardan herhangi birinin tedavisi olan beşeri tıbbi ürünler:

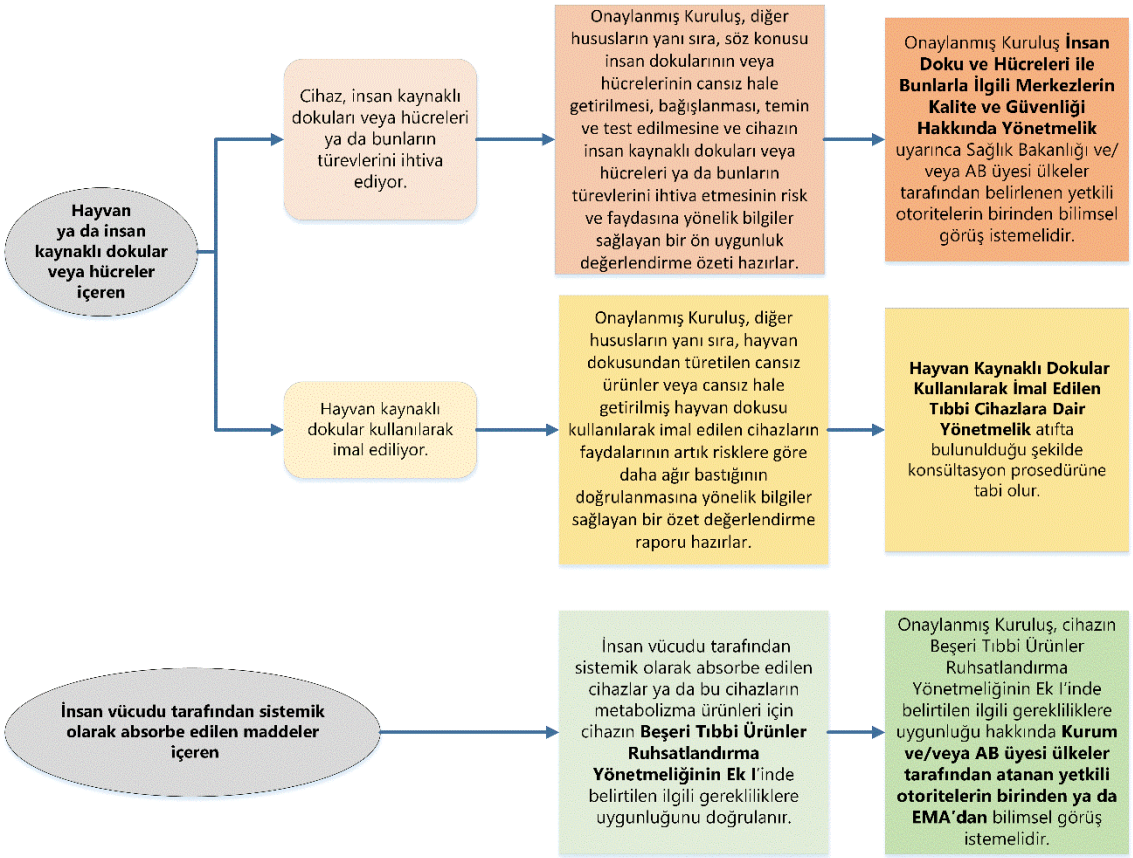
   - İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV),
   - Edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS),
   - Kanser,
   - Nörodejeneratif hastalıklar,
   - Diabet
   - Otoimmun hastalıklar ve diğer immün disfonksiyonları,
   - Viral hastalıklar.

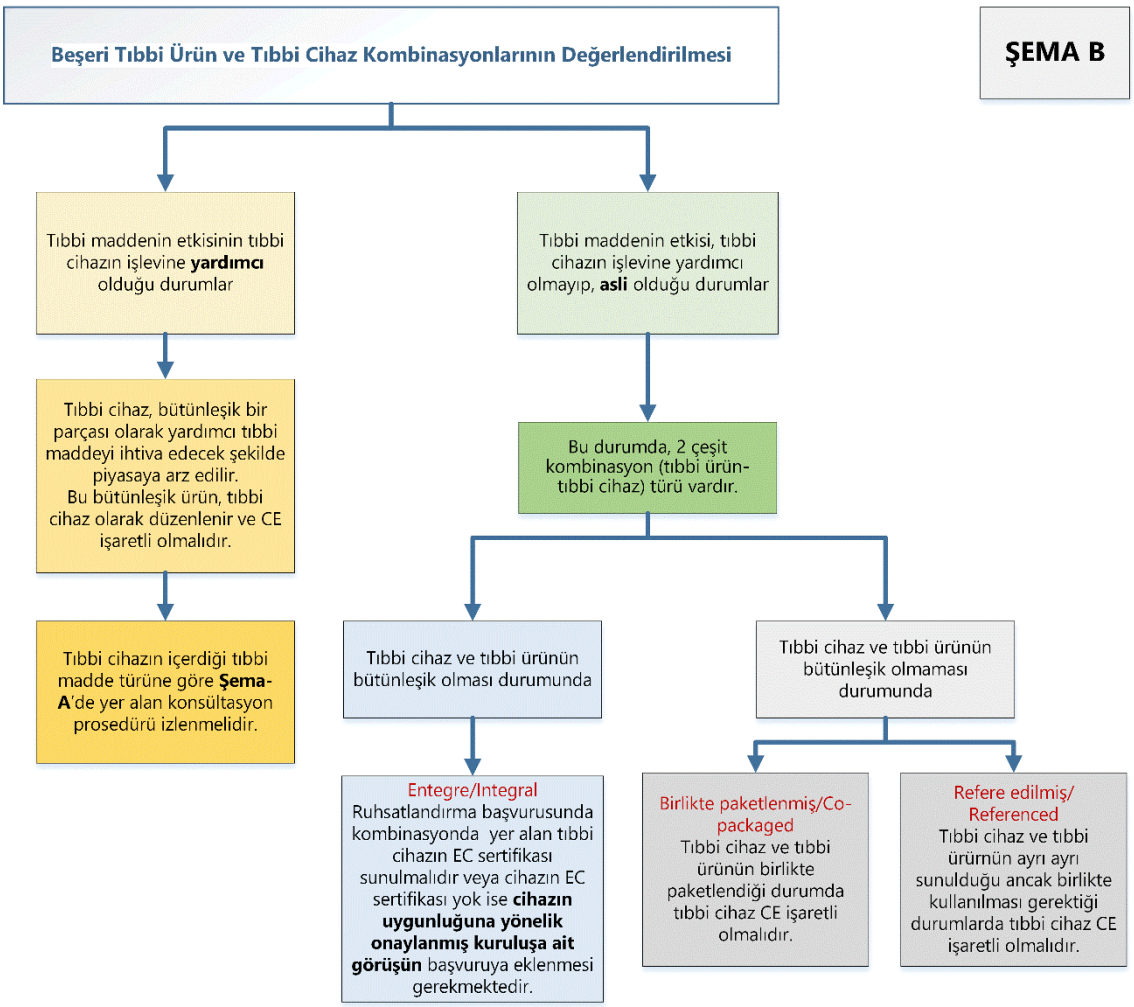
3. İleri tıbbi tedavi ürünleri,

4. Avrupa'da yetim ilaç olarak belirlenen beşeri tıbbi ürünler.

EK-4: Konsültasyon Prosedürleri ve İlaç/Tıbbi Cihaz Kombinasyonlarına ilişkin Şemalar






Beşeri Tıbbi Ürün ve Tıbbi Cihaz Kombinasyonlarının Değerlendirilmesi
ŞEMA B
Tıbbi maddenin etkisinin tıbbi cihazın işlevine **yardımcı** olduğu durumlar
Tıbbi maddenin etkisi, tıbbi cihazın işlevine yardımcı olmayıp, **asli** olduğu durumlar
Tıbbi cihaz, bütünleşik bir parçası olarak yardımcı tıbbi maddeyi ihtiva edecek şekilde piyasaya arz edilir. Bu bütünleşik ürün, tıbbi cihaz olarak düzenlenir ve CE işaretli olmalıdır.
Bu durumda, 2 çeşit kombinasyon (tıbbi ürün-tıbbi cihaz) türü vardır.
Tıbbi cihazın içerdiği tıbbi madde türüne göre **Şema-A**'de yer alan konsültasyon prosedürü izlenmelidir.
Tıbbi cihaz ve tıbbi ürünün bütünleşik olması durumunda
Tıbbi cihaz ve tıbbi ürünün bütünleşik olmaması durumunda
Entegre/Integral
Ruhsatlandırma başvurusunda kombinasyonda yer alan tıbbi cihazın EC sertifikası sunulmalıdır veya cihazın EC sertifikası yok ise **cihazın uygunluğuna yönelik onaylanmış kuruluşa ait görüşün** başvuruya eklenmesi gerekmektedir.
Birlikte paketlenmiş/Co-packaged
Tıbbi cihaz ve tıbbi ürünün birlikte paketlendiği durumda tıbbi cihaz CE işaretli olmalıdır.
Refere edilmiş/ Referenced
Tıbbi cihaz ve tıbbi ürürnün ayrı ayrı sunulduğu ancak birlikte kullanılması gerektiği durumlarda tıbbi cihaz CE işaretli olmalıdır.