

## YÖNETMELİK

Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumundan:

## İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLER RUHSATLANDIRMA YÖNETMELİĞİ

BİRİNCİ BÖLÜM  
Başlangıç Hükümleri

## Amaç

**MADDE 1-** (1) Bu Yönetmeliğin amacı; ileri tedavi tıbbi ürünlerin istenen etkililik ve güvenliliğe ve gereken kaliteye sahip olmalarını sağlamak üzere ruhsatlandırma ve farmakovijilansına ilişkin iş ve işlemlerde uygulanacak usul ve esaslar ile ruhsatlandırılmış ileri tedavi tıbbi ürünlere ilişkin uygulamaları belirlemektir.

## Kapsam

**MADDE 2-** (1) Bu Yönetmelik, endüstriyel olarak hazırlanmış veya endüstriyel proses içeren bir yöntemle üretilmiş olan ileri tedavi tıbbi ürünleri ile bunlar için ruhsat başvurusunda bulunan veya ruhsat verilmiş olan gerçek ve tüzel kişileri kapsar.

(2) Canlı hücreler veya dokular içeren kombine ileri tedavi tıbbi ürünleri için tıbbi cihazın rolü ne olursa olsun, bu hücrelerin veya dokuların farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkisi, kombinasyon ürününün temel etki şekli olarak kabul edildiğinden bu tür kombinasyon ürünleri her zaman bu Yönetmelik kapsamında düzenlenir.

(3) Belirli kalite standartlarına göre temelde rutin olmayan yöntemlerle hazırlanan ve hastanede sağlık mesleği mensuplarının sorumluluğu altında, tek bir hastaya özel olarak reçete edilen ileri tedavi tıbbi ürünlerine ilişkin iş ve işlemler kalite ve güvenlilikle ilgili mevzuat hükümleri saklı kalmak kaydıyla bu Yönetmelik kapsamı dışındadır.

(4) Bu Yönetmelik, canlı hücre veya dokular içermeyen ve temel etkisini farmakolojik, metabolik veya immünolojik yollardan göstermeyen; insan veya hayvanların canlı olmayan hücre veya dokularını içeren veya yalnızca bunlardan meydana gelen ürünleri kapsamaz.

(5) Bu Yönetmelik, bulaşıcı hastalıklara karşı geliştirilen aşılı kapsamaz.

## Dayanak

**MADDE 3-** (1) Bu Yönetmelik, 14/5/1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu, 7/5/1987 tarihli ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 3 üncü maddesinin birinci fıkrasının (k) bendi, 11/4/2007 tarihli ve 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanununun 6 ncı maddesi ile 4 sayılı Bakanlıklara Bağlı, İlgili, İlişkili Kurum ve Kuruluşlar ile Diğer Kurum ve Kuruluşların Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesinin 508 inci ve 796 ncı maddeleri hükümlerine dayanılarak hazırlanmıştır.

## Tanımlar

**MADDE 4-** (1) Bu Yönetmelikte geçen;

a) Advers reaksiyon/şüpheli advers reaksiyon: Bir ileri tedavi tıbbi ürününe karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevabı,

b) Aktif cihaz: 2/6/2021 tarihli ve 31499 mükerrer sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinde yer alan aktif cihaz tanımını,

c) Allojeneik kullanım: Doku veya hücrelerin bir kişiden alınıp başka bir kişiye uygulanmasını,

ç) Biyomühendislik ürünü: Ek-1’de listelenen manipülasyonlar önemli manipülasyon olarak kabul edilmemek üzere;

1) Hücrelerin veya dokuların, amaçlanan rejenerasyon, onarma veya yerine koyma ile ilgili biyolojik karakteristiklerin, fizyolojik fonksiyonların veya yapısal özelliklerin elde edilmesi için önemli manipülasyon gördüğü,

2) Hücrelerin veya dokuların alıcıda donörde olduğu gibi aynı temel işlev veya işlevler için kullanılmasının amaçlanmadığı,

hücreler veya dokuları,

d) Ciddi advers reaksiyon: Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, doğumsal anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers reaksiyonu,

e) Doku mühendisliği ürünü: Canlı olmayan insan ya da hayvan hücreleri veya dokuları içeren veya yalnızca bunlardan oluşan, herhangi bir canlı hücre veya doku içermeyen ve temel olarak farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstermeyen ürünler kapsam dışında olmak üzere;

1) Biyomühendislik ürünü hücreleri veya dokuları içeren veya bunlardan meydana gelen,

2) İnsan dokusunu rejenere etmek, onarmak veya yerine koymak amacıyla insanlara özgü özelliklere sahip olarak sunulan veya insanlarda kullanılan veya insana uygulanan, ürün,

f) Gen tedavisi tıbbi ürünü: Ek-5’te tanımlanan tıbbi ürünü,

g) Hastane muafiyeti: Belirli kalite standartlarına göre temelde rutin tıbbi uygulama aşamasına gelmemiş yöntemlerle hazırlanan ve hastanede sağlık mesleği mensuplarının sorumluluğu altında, tek bir hastaya özel olarak reçete edilen ileri tedavi tıbbi ürünlerine Bakanlık tarafından verilen klinik deneme izinlerini,

ğ) İleri tedavi tıbbi ürünü;

1) Gen tedavisi tıbbi ürünü,

2) Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünü,

3) Doku mühendisliği ürünü,

beşeri tıbbi ürünlerden herhangi birini,

- h) İmplant edilebilir cihaz: Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinde yer alan impante edilebilir cihaz tanımını,
- 1) Kombine ileri tedavi tıbbi ürünü: Ürünün bütünsel bir parçası olarak Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 3 üncü maddesinin birinci fıkrasının (eee) bendinde tanımlanan bir ya da daha fazla tıbbi cihazı içeren,
- 1) Hücre veya doku bölümü canlı hücreleri veya dokuları içeren,
- 2) Canlı olmayan hücreler veya canlı olmayan dokular içeren hücre veya doku kısmı, atıfta bulunan cihazlarınkine kıyasla asli olarak kabul edilebilecek bir etki ile insan vücudu üzerinde etki etmekten sorumlu olan, ileri tedavi tıbbi ürününü,
- i) Ksenojeneik kullanım: Doku veya hücrelerin türler arasında nakil edilmesini,
- j) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,
- k) Ototolog kullanım: Doku ya da hücrelerin alındığı kişide uygulanmasını,
- l) Öncelik Değerlendirme Kurulu: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Beşeri Tıbbi Ürünler Öncelik Değerlendirme Kurulunu,
- m) Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünü: Ek-5'te tanımlanan tıbbi ürünü,
- n) Tıbbi cihaz: Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinde yer alan tıbbi cihaz tanımını,
- o) Yardımcı madde: İleri tedavi tıbbi ürünün terkinde yer alan etkin madde/maddeler ve ambalaj malzemesi dışında kalan maddeleri, ifade eder.

## İKİNCİ BÖLÜM Genel İlkeler

### Genel ilkeler

**MADDE 5-** (1) Doku mühendisliği ürünü insan veya hayvan kaynaklı hücreleri veya dokuları içerebilir. Hücreler veya dokular canlı veya cansız olabilir. Hücresel ürünler, biyo-moleküller, biyomalzemeler, kimyasal maddeler, iskeleler veya matrisler gibi ek maddeleri de içerebilir.

(2) Bir ürünün canlı hücreler veya dokular içermesi durumunda, bu hücrelerin veya dokuların farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkisi, ürünün temel etki mekanizması olarak kabul edilir.

(3) Hem otolog hem de allojeneik hücre veya doku içeren bir ileri tedavi tıbbi ürünü allojeneik kullanıma yönelik olarak değerlendirilir.

(4) Hem somatik hücre tedavisi tıbbi ürünü hem de doku mühendisliği ürünü tanımlamasını karşılayan ürün doku mühendisliği ürünü olarak değerlendirilir.

(5) Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünü veya doku mühendisliği ürünü tanımı kapsamına giren ancak aynı zamanda gen tedavisi tıbbi ürünü tanımlamasını karşılayan ürün gen tedavisi tıbbi ürünü olarak değerlendirilir.

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM Ruhsatlandırma Başvurusu ve Değerlendirilmesi

### Ruhsat yükümlülüğü

**MADDE 6-** (1) Bu Yönetmelik hükümlerine göre Kurum tarafından ruhsatlandırılmayan hiçbir ileri tedavi tıbbi ürünü piyasaya sunulamaz.

### Ruhsat başvurusunda bulunacak kişiler

**MADDE 7-** (1) 1262 sayılı Kanunun 5 inci maddesi gereğince ileri tedavi tıbbi ürününü piyasaya sunmak üzere ruhsat almak isteyen;

a) Gerçek kişilerin; eczacılık, tıp veya kimya bilim dallarında eğitim veren okullardan birisinden mezun olmaları ve Türkiye'de mesleğini icra etme yetkisine sahip olmaları,

b) Tüzel kişilerin; birinci fıkranın (a) bendinde belirtilen vasıfları taşıyan bir kişiyi yetkili kişi sıfatıyla istihdam etmeleri,

şarttır.

(2) Diş hekimliği mesleğine mensup ve Türkiye'de mesleğini icra etme yetkisine sahip gerçek kişiler de, diş hekimliğinde kullanılan ileri tedavi tıbbi ürünler için ruhsat başvurusu yapma hakkına sahiptirler.

### Ruhsat başvurusu ve başvuru şekli

**MADDE 8-** (1) Türkiye'de yerleşik bulunan gerçek ya da tüzel kişiler, bir ileri tedavi tıbbi ürününü piyasaya sunmak amacıyla ruhsat alabilmek için Ek-5'e ve 11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin ekinde yer alan Ek-1'e göre Kuruma ruhsat başvurusu yapar.

(2) Kurum tarafından gerekli görüldüğü haller, mücbir sebepler veya zorunlu haller dışında; ruhsat başvuruları sadece elektronik olarak kabul edilir ve ruhsatlandırma sürecindeki tüm yazışmalar sadece elektronik ortamda gerçekleştirilir.

### Bilimsel tavsiye

**MADDE 9-** (1) Kurum, başvuru olması halinde fiyat tarifesinde yer alan bir ücrete tabi olmak kaydı ile ruhsat başvurusu öncesinde veya ruhsatlandırma süreci içinde başvuru sahibine bilimsel tavsiye verebilir.

(2) Her bir ürün ve talep edilen endikasyon için ayrı ayrı olmak üzere, başvuru öncesinde Kurumdan ileri tedavi tıbbi ürünün sınıflandırmasına yönelik bilimsel görüş alınabilir.

(3) Ürünün birden fazla yitiliği olması durumunda sınıflandırmaya ilişkin görüş için tüm yitilikler için tek başvuru yapılır.

(4) Bilimsel tavsiye almak için yapılan başvuru Kurum tarafından altmış gün içinde değerlendirilerek sonuç başvuru sahibine bildirilir.

### **Ruhsat başvurusunda sunulacak bilgi ve belgeler**

**MADDE 10-** (1) Bir ileri tedavi tıbbi ürüne ruhsat almak isteyen gerçek ya da tüzel kişiler, Ek-5'e ve Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin Ek-1'ine uygun olarak hazırlanmış ve aşağıda sıralanan hususların yer aldığı belgelerle birlikte Kuruma başvuruda bulunur:

a) Başvuru sahibinin 7 nci maddede belirtilen mesleklerden birine mensup olduğunu gösteren diploması veya noter onaylı sureti veya Yükseköğretim Kurulundan alınan mezuniyet belgesi.

b) Başvuru sahibinin başvuruyu yapmaya yetkili olduğunu gösteren onaylı belge.

c) Başvuru sahibinin tüzel kişi olması durumunda, şirketin ortaklarını ve sorumlu kişilerin görev ve unvanlarını belirten Türkiye Ticaret Sicili Gazetesi.

ç) Başvuru sahibinin adı veya firma adı, daimi adresi, kayıtlı elektronik posta (KEP) adresi, telefon ve faks numarası.

d) Tüm üretim basamakları için üretim yeri/yerlerinin adı, daimi adresi, telefon numarası ve faks numarası.

e) İleri tedavi tıbbi ürünün ismi.

f) İleri tedavi tıbbi ürünün içeriğinde yer alan tüm etkin madde/maddelerin ve yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif olarak ve etkin madde/maddelerin yaygın isimleri kullanılarak ifadesi.

g) Üretim metodunun tanımı.

ğ) Terapötik endikasyonlar, kontrendikasyonlar ve advers reaksiyonlar.

h) Pozoloji, farmasötik şekil, uygulama metodu ve yolu, raf ömrü, ambalaj boyutu.

ı) Söz konusu ileri tedavi tıbbi ürünün çevre için yarattığı potansiyel riskler de göz önünde bulundurularak ileri tedavi tıbbi ürünün saklanması, hastalara uygulanması, 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliği hükümlerine uygun olarak atık ürünlerin imha edilmesi ile ilgili alınacak tedbir ve güvenlik önlemleri.

i) Üretici tarafından kullanılan, uygulanabilir olduğu durumda farmakopeye uygun olarak sunulan kontrol metodlarının tanımı (Kurum tarafından uygun görülmesi hâlinde, kalite, etkililik ve güvenilirliği etkilememek koşuluyla ürün bazında sayılan bu analiz, test ve kontrollerin bazılarında vazgeçilebilir.).

j) Fizikokimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik testlerden oluşan farmasötik testlerin sonuçları.

k) Toksikolojik ve farmakolojik testlerden oluşan klinik öncesi testlerin sonuçları.

l) Klinik çalışmaların sonuçları.

m) Klinik çalışmaların Türkiye'de yürütülmesi durumunda; Kurum tarafından söz konusu klinik çalışmalara araştırma izni verildiğine dair bilgi veya belge, Türkiye dışında yürütülmesi durumunda ise;

1) Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelikte düzenlenen bilimsel ve etik gereklilikleri karşıladığına ilişkin açıklamayı içeren başvuru sahibi beyanı.

2) Kurum, Avustralya İlaç Otoritesi (TGA), İngiltere İlaç Otoritesi (MHRA), Uluslararası Harmonizasyon Komitesi (ICH) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri tarafından izin verilen klinik çalışmalar için Kurum, Avustralya İlaç Otoritesi (TGA), İngiltere İlaç Otoritesi (MHRA), Uluslararası Harmonizasyon Komitesi (ICH) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri tarafından söz konusu klinik çalışmalara araştırma izni verildiğine dair bilgi veya belge.

3) Kurum, Avustralya İlaç Otoritesi (TGA), İngiltere İlaç Otoritesi (MHRA), Uluslararası Harmonizasyon Komitesi (ICH) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri dışındaki diğer sağlık otoriteleri tarafından izin verilen klinik çalışmalar için Kurum, Avustralya İlaç Otoritesi (TGA), İngiltere İlaç Otoritesi (MHRA), Uluslararası Harmonizasyon Komitesi (ICH) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri tarafından ilgili kılavuz gereklilikleri doğrultusunda gerçekleştirilen ve söz konusu klinik çalışmaların uygun olduğunu gösteren İyi Klinik Uygulamaları (İKU) denetim raporu.

n) İleri tedavi tıbbi ürünün ithalatı durumunda, lisansör firma tarafından düzenlenmiş, ithalatı yapan gerçek ya da tüzel kişinin söz konusu ürünün Türkiye'ye ithalatı, Türkiye'de ruhsatlandırılması ve satışı konusunda yetkili tek temsilci olduğunu gösteren belge.

o) İleri tedavi tıbbi ürünün lisans altında üretilmesi durumunda, lisansör firma tarafından düzenlenmiş, üretimi yapan gerçek ya da tüzel kişinin, söz konusu ürünün Türkiye'de ruhsatlandırılması, üretimi ve satışı konusunda yetkili tek temsilci olduğunu gösteren belge.

ö) Türkiye'de imal edilecek ileri tedavi tıbbi ürünlerde başvuru sahibinin üretici olmaması durumunda, 21/10/2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde belirtilen şartlara sahip bir üretici ile yaptığı fason üretim sözleşmesi ve taraflara ait sicil tasdiknamesi.

p) Başvurusu yapılan ithal veya lisanslı üretilen ürün için, ruhsat başvurusu yapılmış diğer ülke/ülkelerin listesi ile Türkiye'de ruhsat düzenlenmeden önce listedeki ülkelerden birinin sağlık otoritesince onaylanmış ruhsat örneği veya Farmasötik Ürün Sertifikası veya bu belgelerin düzenlenmediği durumlarda, ürünün ilgili otorite tarafından ruhsatlandırılmasının onaylandığını gösteren ve Kurumca kabul edilen bilgi veya belge.

r) Başvurusu yapılan ileri tedavi tıbbi ürünün; ruhsat başvurusu, diğer ülkelerin yetkili otoritesi tarafından reddedilmiş veya başvuru sahibi tarafından geri çekilmiş ise veya ruhsatlı ürün geri çekilmiş veya ruhsatı askıya alınmış ise bu ülkelerin listesinin, ileri tedavi tıbbi ürünün söz konusu ülkedeki adı, yapılan işlemlerin tarihi ve gerekçesi ile birlikte belirtilmesi.

s) 32 nci maddeye uygun olarak hazırlanan kısa ürün bilgileri ile 25/4/2017 tarihli ve 30048 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği doğrultusunda hazırlanmış kullanma talimatı ve ileri tedavi tıbbi ürüne ait piyasaya sunulacak boyut ve dizaynda ambalaj örnekleri ile ileri tedavi tıbbi ürünün ithalatı veya lisanslı üretimi durumunda ayrıca varsa ürünün piyasaya sunulduğu diğer ülke veya ülkelerin yetkili otoriteleri tarafından onaylanmış ve varsa onay tarihini gösteren, ürüne ait güncel referans tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı ve ambalaj örnekleri.

ş) 15/4/2014 tarihli ve 28973 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik doğrultusunda ruhsat başvurusu sırasında sunulması gereken farmakovijilansla ilgili belgeler.

t) 3/7/2015 tarihli ve 29405 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik kapsamında bilim servisini tanımlayan belge ve bu servisin adresi, KEP adresi, telefon ve faks numarası.

u) İleri tedavi tıbbi ürünün teşkil ettiği potansiyel çevresel risklerin değerlendirilmesi.

ü) Geçerli olduğu durumlarda; ruhsat başvurusunda bulunulan ileri tedavi tıbbi ürünün Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 33 üncü veya 36 ncı maddesinde belirtilen gereklilikleri karşıladığını gösteren belgeler.

v) İleri tedavi tıbbi ürünlerinin etkin madde üretim yerleri ile ilgili olarak Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrası doğrultusunda sunulan yazılı beyanın yanı sıra Kurum tarafından denetim kapsamına alınan etkin madde/maddeler için Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından yapılan değerlendirmede ruhsat başvurusu sonrası sunulması uygun görülen ürünler haricinde kalan ürünlerin etkin madde üretim yeri/yerlerine ait Kurum tarafından düzenlenen, iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren belge, Kurum tarafından belge düzenlenmeyen üretim basamakları için yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilmiş belge ya da Türkiye’de faaliyet gösteren etkin madde üretim yeri/yerleri için Üretim Yeri İzin Belgesi; Kurum tarafından denetim kapsamına alınmayan etkin madde ve uygulanabilir olduğu durumlarda etkin maddenin üretim işleminde kullanılan ara ürünün üretim yeri/yerleri için sırasıyla;

1) Bu yerlere yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, etkin madde/maddelerin ve uygulanabilir olduğu durumlarda etkin maddenin üretim işleminde kullanılan ara ürün/ürünlerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren belge. Bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belge.

2) (1) numaralı alt bentte belirtilen belgelerin sunulmadığının kanıtlandığı durumlarda bitmiş ürün üretim yerinin mesul müdürü tarafından, etkin madde/maddeler için Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrasına uygun şekilde yapılan denetim sonucu düzenlenen denetim raporu ve Kurum tarafından kabul edilen beyan.

3) Etkin maddenin üretim işleminde kullanılan ara ürün üretim yeri/yerleri için (1) numaralı alt bentte belirtilen belgelerin sunulmadığı durumlarda etkin madde üreticisi tarafından yapılan denetime istinaden düzenlenen iyi imalat uygulamalarına uygun üretim yapıldığına dair beyan ve Kurum tarafından talep edildiği takdirde denetim raporu.

y) Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından yapılan değerlendirmede ruhsat başvurusu sonrası sunulması uygun görülenler haricinde kalan ileri tedavi tıbbi ürünlerin bitmiş ürünün tüm üretim basamakları için üretim yerine ait; Kurum tarafından düzenlenen belge ya da Kurum tarafından belge düzenlenmeyen üretim basamakları için yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilmiş belge ya da bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belge veya ülkemizle karşılıklı tanıma anlaşması olan ülkelerin resmî otoritelerince verilmiş, iyi imalat uygulamaları çerçevesinde üretim yapabileceğini gösterir belge ya da Türkiye’de imal edilecek ileri tedavi tıbbi ürünlerinde üretim yeri izin belgesi.

(2) Birinci fıkrada belirtilen gerekliliklere ek olarak, tıbbi cihaz, biyomateryaller, yapı iskeleleri veya matrisler içeren bir ileri tedavi tıbbi ürünün ruhsat başvurusunda Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin Ek-1’i uyarınca ürünün fiziksel özellikleri ve performansı ve ürün tasarım yöntemlerinin açıklaması sunulur.

(3) Yurt dışından temin edilen tüm resmi belgeler apostil şerhli veya konsolosluk onaylı olmalıdır. Tüm belgelerin Türkçe olarak sunulması esas olmakla birlikte Kurum tarafından uygun bulunan kısımları İngilizce olarak sunulabilir. Ancak İngilizce dışındaki dillerde hazırlanmış olanlarının yeminli Türkçe tercümesi ile birlikte sunulması şarttır. Yeminli tercümenin ülkemizde yapılamadığı durumlarda başka bir ülkede Türkçeye veya İngilizceye çevrilmiş olan yeminli tercüme belgesi kabul edilebilir.

(4) Birinci fıkranın (j), (k) ve (l) bentlerinde belirtilen fizikokimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik testlerin, klinik öncesi testlerin ve klinik çalışmaların sonuçları ile ilgili belgelerin Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 11 inci maddesine uygun olarak hazırlanmış ayrıntılı özetlerinin sunulması gerekir.

(5) Bu maddede yer alan bilgilerden güncellenenlerin Kuruma bildirilmesi zorunludur.

#### **Ruhsat başvurusunun ön değerlendirmesi**

**MADDE 11-** (1) Ruhsatlandırma başvuruları başvuru sahipleri tarafından yıl boyunca yapılabilir.

(2) İleri tedavi tıbbi ürünü için ruhsat almak üzere Kuruma sunulan başvuru dosyasının, başvurunun niteliğine göre sunulması gereken belgeler ve elektronik ruhsat başvurusu gereklilikleri açısından eksiksiz bir başvuru olup olmadığı hususu, Kurum tarafından ön değerlendirmeye tabi tutularak incelenir. Bu değerlendirme başvuru tarihi sırasına göre yapılır. Ancak Kurum Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından ruhsatlandırma işlemlerinde öncelikli veya yüksek öncelikli olarak değerlendirilmesi uygun bulunan başvuruların ön değerlendirme işlemleri öncelikli olarak yapılır.

(3) Başvuru dosyasının Kuruma ulaşmasından itibaren otuz gün içinde gerekli değerlendirme yapılarak sonuç başvuru sahibine bildirilir. Başvurunun eksik bulunması halinde başvuru sahibi eksikliklerini otuz gün içinde tamamlar. Eksikliklerin tamamlanarak Kuruma sunulmasından sonra yapılacak ikinci ön değerlendirme de otuz gün içinde sonuçlandırılır.

### **Başvurunun usulden reddi**

**MADDE 12-** (1) Aşağıda sayılan durumlarda başvuru usulden reddedilerek sahibine iade edilir:

a) Kurum tarafından 11 inci madde kapsamında yapılan ilk ön değerlendirmesine ilişkin eksikliklerin tamamlanarak süresi içinde ikinci başvurunun yapılması veya ikinci ön değerlendirme başvurusunda ilk ön değerlendirmeye ilişkin eksikliklerin tamamlanmaması.

b) Ruhsatlandırma sürecinin tamamlanmış olduğunun başvuru sahibine resmî olarak bildirildiği tarihten sonraki altmış gün içinde ruhsat bedelinin ödenmemesi.

c) Ön değerlendirme süreci haricinde Kurum tarafından talep edilen bilgi ve belgelerin veya sunulacağı tarih bilgisiyile birlikte, bu bilgi ve belgelerin sunulamadığına ilişkin gerekli açıklamanın en geç otuz gün içinde Kuruma sunulmaması.

ç) İkinci fıkraya uyarınca belirtilen süre sonunda gerekli bilgi ve belgelerin Kuruma sunulmaması.

(2) Birinci fıkranın (c) bendi uyarınca Kuruma sunulacak bilgi ve belgeler için sunulan tarih bilgisinin Kurum tarafından güncel bilimsel gereklilikler yönünden uygun bulunması ve üç yılı aşmaması gerekir. Kurum, bu hususa Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 33 üncü maddesi kapsamında yapılan koşullu ruhsat başvuruları için istisna uygulayabilir.

(3) Birinci fıkranın (c) bendi kapsamında başvurusu usulden reddedilen ileri tedavi tıbbi ürünler için yeniden ruhsat başvurusu yapılması durumunda, söz konusu ürünler için varsa Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından verilmiş ruhsatlandırma veya denetim süreçlerinde öncelik kararları ve Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığınca yapılan analizler için; sonuçlanan ve devam eden analizlere ilişkin düzenlenen analiz raporları uygun bulunması halinde geçerli sayılarak ilgili ürünlerin ruhsatlandırma süreçleri doğrudan başlatılır.

(4) Birinci fıkranın (c) bendi kapsamında başvurusu usulden reddedilen ileri tedavi tıbbi ürünler için yeniden ruhsat başvurusu yapılması durumunda Kurum tarafından onaylanan değişikliklerin yansıtılmış olduğu güncel dosya ve değişikliklerin yansıtıldığına dair taahhüt dosyada sunulur.

### **Ruhsatlandırma süresi**

**MADDE 13-** (1) Kurum, ön değerlendirme sırasında ruhsat başvurusunu, ruhsatlandırma kriterlerine göre inceler ve başvurunun kabul edildiğini veya reddedildiğini başvuru sahibine resmî olarak bildirir. Başvurunun kabul edildiğine dair bildirim ruhsatlandırma sürecinin başlangıcı olarak kabul edilmez. Değerlendirmesi tamamlanarak kabul edilen eksiksiz ruhsat başvuruları için ruhsatlandırma sürecinin başladığı Kurum tarafından ruhsat sahibine ayrıca bildirilir. Bu bildirim tarihi ruhsatlandırma süreci başlangıç tarihi olarak kabul edilir. Ruhsatlandırma süreci sonraki iki yüz on gün içinde sonuçlandırılır. Ayrıca, üretici tarafından ileri tedavi tıbbi ürünün üretiminde kullanılan ve 10 uncu maddenin birinci fıkrasının (i) ve (j) bentleri uyarınca başvuruda sunulan belgelerde tanımlanan kontrol yöntemlerinin beyan edilen doğruluğunun saptanması için ileri tedavi tıbbi ürünü için Kurum laboratuvarında veya Kurum tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarında test edilmesi için geçen süre; Kurum dışı kuruluşların değerlendirmeleri için geçen süre; hafta sonu tatili hariç olmak üzere resmî tatiller için geçen süre ve olağanüstü haller için geçen süre ruhsatlandırma süresine dâhil edilmez.

(2) 38 inci madde uyarınca ruhsat başvurusu yapılan ileri tedavi tıbbi ürünleri için iki yüz on gün olan ruhsatlandırma süresi doksan gündür.

(3) Kurum tarafından ruhsatlandırma süreci sırasında gerektiği durumlarda 10 uncu, 31 inci ve 38 inci maddeler ile Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 33 üncü ve 36 ncı maddeleri kapsamında başvuru sahibinden ek bilgi ve belge talep edildiği hallerde ilgili bilgi ve belgeler temin edilene kadar ruhsatlandırma süresi durdurulur.

### **Ruhsatlandırma süreçlerinde önceliklendirme**

**MADDE 14-** (1) Ruhsatlandırma işlemleri, ruhsatlandırma süreci başlangıç tarihine göre elektronik sistemler üzerinden yürütülür. Ancak 9 uncu ve 38 inci maddeler ile Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 33 üncü veya 36 ncı maddelerine göre başvurusu yapılan ürünlerden Kurum Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından uygun bulunan başvurular ruhsatlandırma işlemlerinde öncelikli olarak değerlendirilir.

(2) Bu durumdaki ürünlerin ruhsatlandırma işlemleri Kurum tarafından yayımlanan ilgili kılavuzlarda belirtilen sürelerde tamamlanır.

(3) Sürenin durdurulması ile ilgili 13 üncü maddenin birinci ve üçüncü fıkralarındaki hükümler bu madde kapsamında belirlenen ileri tedavi tıbbi ürünleri için de geçerlidir.

### **Ruhsatlandırma kriterleri**

**MADDE 15-** (1) İleri tedavi tıbbi ürününe ruhsat verilirken, ürünle ilgili olarak Kurum tarafından dikkate alınacak kriterler şunlardır:

a) Kalitenin, uygun teknolojik ve farmasötik özellikler ile gösterilmiş olması.

b) Öngörülen kullanım şartlarındaki etkililiğin kanıtlanmış olması.

c) Güvenliliğin kanıtlanmış olması.

### **Başvurunun değerlendirilmesi**

**MADDE 16-** (1) Başvurular değerlendirilirken asgari olarak aşağıdaki hususlar gözetilir:

a) Bir ürünün etkililiğini, güvenliliğini kanıtlayan ve kalitesini gösteren belgelerin bilimsel ve teknolojik açıdan incelenmesi.

b) İleri tedavi tıbbi ürününün bitmiş ürün spesifikasyonlarına yönelik kalite kontrolü uluslararası kabul gören analiz yöntemleri ile veya firma tarafından ürünün ruhsatına esas önerilen kalite kontrol yöntemi ile analizinin yapılması.

c) (b) bendinde belirtilen analizlerin her başvuru bazında Kurum tarafından karara bağlanmak üzere, Kurum laboratuvarlarında veya Kurum tarafından bu amaçla yönelik uygun görülen laboratuvarlarda yapılması.

ç) Uygulanabilir olduğu durumlarda mikrobiyal kontaminasyon olup olmadığını belirlemek için yapılmış olan kontrol testlerinin, ürünün güvenli olduğunu kanıtlanması ve bu ürünlerin hazırlanmasında kullanılan plazmanın temin edildiği kaynağın bildirilmesi ve analiz sertifikalarının sunulması.

d) Hayvansal kaynaklı maddeler içeriyorsa Bulaşıcı Süngerimsi Ensefalopati (TSE)'ye neden olma riski bulunmadığına dair başvuru sahibi beyanı ve varsa resmi otorite yazısının, kan ve plazma ürünleri içeriyorsa viral kontaminasyon testlerinin sunulması.

#### **Başvurunun esastan reddi**

**MADDE 17-** (1) Ruhsat başvurusunda bulunulan ileri tedavi tıbbi ürünü analize tabi tutulur. İlk analizde uygunsuzluk bulunması halinde firmadan ıslah edilmiş numune istenerek analiz tekrarlanır. İkinci analizde de uygunsuzluk bulunması halinde firma temsilcileri ile analiz yöntemi hakkında değerlendirme toplantısı yapılarak yeni numunenin analiz yöntemi tespit edilir ve analizi gerçekleştirilir. Üçüncü analizde de uygunsuzluk bulunması halinde firma temsilcileri ile son değerlendirme toplantısı yapılır, analiz uygunsuzluğu tarif edilir ve yeni analiz yöntemi belirlenerek son defa analiz yapılır. Belirtilen analiz basamakları tamamlandığı halde, kalitatif ve kantitatif formül uygunsuzluğunun ve beyan edilen spesifikasyonlarının kabul edilebilir limitlerin dışında bulunduğu tespit edilmesinde ruhsatlandırılma başvurusu esastan reddedilir.

(2) Bir ileri tedavi tıbbi ürününün ruhsatlandırılması için Kuruma yapılan başvurunun değerlendirilmesi sürecinin aşağıda belirtilen her bir durumu için başvuru sahibine en fazla üç yazılı ve iki sözlü cevap hakkı tanınmasından sonra sunulan belge ve bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda ürünün;

- a) Normal kullanma şartlarında, potansiyel riskinin tedavinin yararlı etkisinden fazla olduğunun veya,
- b) Terapötik etkisinin yetersiz olduğunun veya terapötik etkisinin yeterli şekilde kanıtlanmadığının veya,
- c) Kalitatif ve kantitatif formülün ve ürünün kalitesine ilişkin verilerin uygunsuzluğunun,

tespit edilmesinde ruhsatlandırılma başvurusu esastan reddedilir.

(3) Bu madde kapsamında reddedilen ruhsat başvurularının değerlendirmesine ilişkin bilgiler yayımlanmaz.

#### **Başvurunun esastan reddinin bildirimi ve itiraz**

**MADDE 18-** (1) Ruhsat başvurusunun esastan reddi halinde karar gerekçeli olarak başvuru sahibine bildirilir veya bildirim yapılamaması halinde Kurum internet sitesinde ilan edilebilir. Başvuru sahibinin karara karşı bildirim veya ilan tarihinden itibaren kırk beş gün içinde Kuruma itiraz etme hakkı vardır. Kırk beş gün içinde itiraz edilmediği takdirde, başvuru belgeleri sahibine iade edilir. Başvuru sahibinin belgeleri iade almaması durumunda; 18/10/2019 tarihli ve 30922 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Devlet Arşiv Hizmetleri Hakkında Yönetmelik hükümleri uygulanır.

(2) İtiraz doksan gün içinde Kurum tarafından değerlendirilerek sonucu başvuru sahibine bildirilir. İtirazın değerlendirilmesi sırasında, gerekli görülür ise başvuru sahibine sözlü açıklama ve savunma hakkı verilir.

(3) İtirazın değerlendirilmesi sonucunda çıkan karar kesin olup, mezkur karara ilişkin Kuruma itiraz edilemez.

(4) Başvurunun reddedilmesi başvuru sahibinin yeniden bir ruhsat başvurusu yapmasına engel değildir.

#### **Ruhsatın verilmesi**

**MADDE 19-** (1) Başvuru sahibi tarafından Kuruma sunulan belgelerin incelenmesi ve değerlendirilmesi sonucunda, Yönetmelikte öngörülen hususlara uygun olduğu tespit edilen ileri tedavi tıbbi ürününe ruhsat düzenlenir ve başvuru sahibi bilgilendirilir.

(2) 18/12/2021 tarihli ve 31693 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik kapsamında yer alan çeşitleme başvuruları istisna olmak üzere; Kurum tarafından ruhsatlandırılan ileri tedavi tıbbi ürünü ile aynı kalitatif ve kantitatif bileşime, aynı endikasyona ve aynı uygulama yoluna sahip ürünler için aynı firmaya ikinci bir ruhsat düzenlenmez. Ancak ruhsatlı bir ileri tedavi tıbbi ürününe üstünlük sağladığı bilimsel ve teknolojik olarak gösterilen ileri tedavi tıbbi ürünlerine ilişkin başvurular Kurum tarafından ayrıca değerlendirilir.

(3) Aynı gerçek veya tüzel kişi aynı etkin madde/maddelere ve endikasyona sahip ileri tedavi tıbbi ürünlerinin, farklı yitilik veya uygulama yolu veya farmasötik şekilleri için farklı bir ticari isim kullanamaz.

(4) Bir ileri tedavi tıbbi ürüne, beşeri tıbbi ürün, geleneksel bitkisel tıbbi ürün, tıbbi cihaz veya homeopatik tıbbi ürün ile aynı isimli ruhsat verilemez.

(5) Kurumca ruhsat, sertifika ve diğer uluslararası geçerliliği olan belgeler fiziki doküman olarak da hazırlanabilir.

(6) Kurum tarafından ruhsatlandırılan ileri tedavi tıbbi ürünlerinin listesi Kurum resmi internet sayfasında ve yılda bir kez olmak üzere Resmî Gazete'de ilan edilir.

(7) Kurum, ilgili ileri tedavi tıbbi ürünün farmasötik ve klinik öncesi testler, klinik araştırmalar, risk yönetim sistemi ve farmakovijilans sistemine ilişkin ticari olarak gizli nitelikteki bilgileri içermeyen bir halka açık değerlendirme raporu düzenleyebilir. Bu değerlendirme raporu, ilgili ileri tedavi tıbbi ürünün kalitesinin, güvenilirliğinin veya etkililiğinin değerlendirilmesi için önemli olan yeni bilgiler elde edildiğinde güncellenir. Halka açık değerlendirme raporu, özellikle ileri tedavi tıbbi ürünün kullanım koşulları ile ilgili bir bölümün yer aldığı bir özet içerir.

#### **Ruhsatın geçerlilik süresi**

**MADDE 20-** (1) Ruhsatın yenilenmesine ilişkin değerlendirme, verildiği tarihten beş yıl sonra Kurum tarafından yarar/risk dengesi dikkate alınarak yapılır. Ruhsat sahibi, İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik hükümleri uyarınca, şüpheli advers reaksiyon raporları ve periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının değerlendirmesini de içeren etkililik, güvenilirlik ve kaliteye ilişkin tüm güncel bilgiler ile ürünün ruhsatlandırılmasından itibaren yapılan tüm varyasyonlarıyla ilgili bilgilerini içeren dosyayı beş yıllık sürenin dolmasından dokuz ay önce Kuruma sunar.

(2) Ruhsat bir kez yenilendikten sonra Kurum, ilgili ileri tedavi tıbbi ürüne yetersiz sayıda hastanın maruz kalması da dahil olmak üzere, farmakovijilans ile ilgili nedenlerle ek bir beş yıllık yenileme değerlendirmesi yapılmasına karar vermediği sürece ruhsat süresiz olarak geçerlidir.

(3) Piyasaya sunulmamış olması nedeniyle ürüne ilişkin beş yıllık farmakovijilans verisinin sunulamayacağı durumlarda ruhsatın geçerliliğine ilişkin değerlendirme, mevcut farmakovijilans verisinin ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda hazırlanarak sunulmasının ardından yapılır.

### **Ruhsatın askıya alınması**

**MADDE 21-** (1) Ruhsatlı bir ürün ile ilgili olarak;

- a) Normal kullanım şartlarında zararlı etkilerinin ortaya çıkması,
- b) Terapötik etkisinin olmadığı veya yetersiz olduğunun tespiti,
- c) Ruhsata esas olan formülden farklı bir formül ile üretilmesi,
- ç) Ruhsata esas formül, yitilik, farmasötik şekil, ambalaj ve kısa ürün bilgilerinde Kurumun bilgisi ve/veya onayı dışında değişiklik yapılması,
- d) Ruhsat sahibi tarafından üretim ve kontrol yöntemleri bakımından bilimsel ve teknik ilerlemelerin dikkate alınmaması ve ileri tedavi tıbbi ürünün genel kabul gören bilimsel yöntemlerle üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlamak amacıyla gerekli değişikliğin yapılmaması veya değişiklik yapılmışsa Kurumun onayına sunulmaması,
- e) Yapılan piyasa kontrolleri sonucunda hatalı olduğu tespit edilen ürünler için yapılan uyarının dikkate alınmaması ve hatalı üretime devam edilmesi,
- f) 10 uncu maddenin birinci fıkrasının (g) ve (i) bentlerinde yer alan üretim metodu ve üretici tarafından kullanılan kontrol metodlarının belirtildiği şekilde uygulanmadığının tespit edilmesi,
- g) Ambalaj bilgileri ve kullanma talimatı ile ilgili mevzuat hükümlerine uyulmaması,
- ğ) Kısa ürün bilgilerinde ve kullanma talimatında gerekli güncellemelerin yapılmaması ve/veya bildirilmemesi,
- h) Ruhsat sahibi tarafından, ileri tedavi tıbbi ürünle ilgili olarak Kurum talimatlarına Kurumca belirlenen sürede cevap verilmemesi,
- ı) Bu Yönetmeliğin hükümlerine göre bir ileri tedavi tıbbi ürün için yapılan başvuruda sunulan belgelerde ürünün kalite, etkililik veya güvenliliğini etkileyecek yanlışlık olduğunun tespit edilmesi veya sunulan belgelerin geçerliliğini yitirmesi,
- i) Farmakovijilans uygulamaları çerçevesinde ulaşan bildirimler için Kurum tarafından yapılan yarar/risk değerlendirmesi sonucunda ruhsatın askıya alınmasına karar verilmesi,
- j) İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik hükümlerine göre ruhsatın askıya alınmasını gerektiren hallerin tespit edilmesi,

k) Ruhsatın devri durumunda, devralan kişinin adı, soyadı, adresi, telefon numarası ve KEP adresi ile birlikte, ileri tedavi tıbbi ürünün güncellenmiş kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, iç ve dış ambalajın birer örneği ve noter aracılığıyla yapılan devirlerde, söz konusu ürün için daha önce verilmiş olan ruhsatın aslı; güncellenmiş kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatının sunulmadığı durumlarda ileri tedavi tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatı ile ilgili, gerekli tüm değişiklik ve güncellemelerin, ileri tedavi tıbbi ürünün ruhsat devir işlemleri tamamlandıktan sonra ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılacağına ve onay alınmadan satış izni başvurusu yapılmayacağına ilişkin, devralan tarafından eksiksiz olarak hazırlanmış taahhütnamenin belirtilen süre içerisinde yerine getirilmemesi,

l) Halk sağlığı ve ilaca erişimin sürdürülebilirliği açısından önem arz eden ileri tedavi tıbbi ürünün, Kurum tarafından talep edilmesine rağmen, talep tarihinden itibaren altı ay içinde ruhsat sahibi tarafından piyasaya arz edilmemesi,

m) 25 inci madde kapsamında yapılan ruhsat devri başvurularında ruhsata esas üretim yeri/yerlerinin iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren belgenin ve Türkiye’de faaliyet gösteren etkin madde üretim yeri/yerleri için Üretim Yeri İzin Belgesinin ruhsat sahibi tarafından sunulmaması,

durumlarından en az birine ilişkin uygunsuzluğun tespit edilerek sübut bulunması halinde ilgili uygunsuzluğa ilişkin Kurumca yapılan güvenliliği de içerecek değerlendirme neticesine göre veya ruhsat sahibi tarafından ürünün ruhsatının iptalinin talep edilmesi halinde ileri tedavi tıbbi ürüne ait ruhsat Kurum tarafından askıya alınır.

(2) Ruhsatı askıya alınan ileri tedavi tıbbi ürünün piyasaya arz için yapılan üretimi veya ithalatı durdurulur. Hâlihazırda ithal edilmiş veya üretilmiş olan ileri tedavi tıbbi ürünler Kurum tarafından aksi yönde karar alınmadıkça piyasaya arz edilemez. Piyasada bulunan ileri tedavi tıbbi ürünler hakkındaki karar, ruhsatın askıya alınma gereği dikkate alınarak Kurum tarafından verilir.

(3) Ruhsatı askıya alınan ileri tedavi tıbbi ürünlerin listesi Kurum resmi internet sayfasında ilan edilir.

(4) Birinci fıkranın (i) veya (j) bentlerinde belirtilen nedenlerle ruhsatı askıya alınan ürünlerin tekrar piyasaya verilmek istenmesi halinde Kurumca belirlenen usullere uygun olarak, ürünü en geç altı ay içinde piyasaya arz etme taahhüdü ile Kuruma ruhsatın askıdan indirilmesi için başvuru yapılır. Kurum tarafından uygun bulunması durumunda ürün ruhsatı askıdan indirilir. Taahhüt edilen süre içerisinde piyasaya arz edilmeyen ürünler için 22 nci madde doğrultusunda işlem tesis edilir.

### **Ruhsatın iptali**

**MADDE 22-** (1) Aşağıda belirtilen durumlardan birinin mevcudiyeti halinde ileri tedavi tıbbi ürünü için verilmiş olan ruhsat iptal edilir:

a) 21 inci maddenin birinci fıkrasında sayılan nedenlerden biri veya birkaçı sebebiyle ruhsatı askıya alınan ürünler hakkında ruhsat sahibi tarafından ruhsatın askıya alındığı tarihten itibaren en geç altı ay içinde askıya alınma gereğinin aksini ispatlayan belgelerin sunulmaması veya durumu açıklayan belgelerin Kurum tarafından uygun bulunmaması.

b) Ruhsat üzerinde Kuruma tebliğ edilmiş haciz veya tedbir kararı bulunmaması koşuluyla, ruhsat sahibinin talebi ve Kurumun uygun görmesi.

c) Halk sağlığı ve kamu maliyesi açısından önem arz eden ileri tedavi tıbbi ürünün, Kurum tarafından talep edilmesine rağmen, talep tarihinden itibaren altı ay içinde ruhsat sahibi tarafından piyasaya arz edilmemesi.

(2) Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik kapsamında yapılan çeşitleme başvurularında başvuru sahiplerinin mevcut ruhsatların iptalini talep etmeleri halinde, çeşitleme başvurusunda bulunan ürünler için ruhsat düzenlendiğinde mevcut ruhsatlar eş zamanlı olarak askıya alınmaksızın iptal edilir.

(3) Ruhsatı iptal edilen bir ileri tedavi tıbbi ürünün üretimi veya ithalatı durdurulur. Hâlihazırda piyasada bulunan ileri tedavi tıbbi ürünler hakkındaki karar, ruhsatın iptal gerekçesi dikkate alınarak Kurum tarafından verilir.

(4) Birinci fıkranın (b) bendine göre iptal işlemi uygun görülüp askıya alınan ruhsatlar; altı ay süreyle Kurum resmi internet sayfasında ilan edilir. Bu fıkra kapsamında Kurum resmi internet sayfasında askıya alındığı ilan edilen ruhsatlar; talep halinde, ürünü piyasaya arz etme taahhüdünde bulunan ve bu Yönetmelikle belirlenen ruhsat başvurusunda bulunma şartlarını haiz gerçek veya tüzel kişilere, bu kişilerin talepleri ve ruhsat sahibinin rızası bulunması halinde, ruhsat devri başvuru şartlarının sağlanması koşuluyla devredilir. Devir başvurusu yapılan ruhsatların iptal edilme işlemlerine devam edilmez.

(5) Birinci fıkranın (b) bendine göre ruhsat iptali talep edilen ürünlerin; ortak pazarlanan ve ruhsat başvurusu tam ve eksiksiz dosya ile yapılan bir ileri tedavi tıbbi ürün olması durumunda, ruhsat sahibinin ortak pazarlamaya konu edilen diğer ileri tedavi tıbbi ürün/ürünlerin listesini Kuruma sunması zorunludur.

(6) 21 inci maddenin birinci fıkrasının (l) ve (m) bentleri gereğince askıya alınan ürünlerin ruhsat askı süresi Kurum tarafından uygun bulunması halinde altı ay daha uzatılabilir.

(7) Yurt dışı ilaç listesinde yer alan veya tedarik edilememesi nedeniyle halk sağlığı riski oluşturacak ileri tedavi tıbbi ürünler için Kurum, dördüncü ve altıncı fıkralar kapsamındaki hususlara ilişkin ruhsat askı süresini uzatabilir.

(8) Kurum tarafından ruhsatları iptal edilen ileri tedavi tıbbi ürünlerinin listesi Kurum resmi internet sayfasında ilan edilir.

(9) Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 34 üncü maddesi kapsamında koşullu olarak ruhsatlandırılan bir ileri tedavi tıbbi ürünü için yıllık olarak değerlendirme sonucunda Kurum tarafından koşullu ruhsatın iptal edilme kararı alınması halinde söz konusu ürünlerin ruhsat iptal işlemleri 21 inci madde doğrultusunda ruhsat askı işlemi yapılmaksızın gerçekleştirilir.

#### **Ruhsatın ya da ürün dosyasının zayı olması**

**MADDE 23-** (1) Kurum tarafından verilmiş olan ruhsatın zayı olması durumunda ruhsat sahibi tarafından ruhsatın zayı olduğunu gösterir gazete ilanı ile Kuruma zayı ruhsat başvurusu yapılır. Bu durumda yeni bir ruhsat belgesi düzenlenir.

(2) Ruhsat başvurusu yapılmış ileri tedavi tıbbi ürünün ruhsat dosyanın zayı olması halinde başvuru sahibi veya ruhsat sahibi tarafından Kuruma, zayı ruhsat dosyası başvurusu yapılır. Kurum tarafından gerekçesi uygun bulunan başvurular için başvuru sahibine dosyanın bir kopyası verilir.

#### **Ruhsat sahibinin sorumluluğu**

**MADDE 24-** (1) Ruhsat sahibi, piyasada olan bir ürününün herhangi bir nedenle piyasaya veremeyecekse bu durumun oluşmasından en az otuz gün önce Kuruma ürünü piyasaya veremeyeceğini bildirmekle yükümlüdür.

(2) Ruhsat sahibi, ruhsatına sahip olduğu ileri tedavi tıbbi ürünle ilgili olarak aşağıdaki hususlarda Kuruma karşı sorumludur:

a) İleri tedavi tıbbi ürünün, başvuru ekinde verilen ve Kurum tarafından kabul edilen spesifikasyonlara uygun olarak üretilmesi.

b) Üretim ve kontrol yöntemleri bakımından bilimsel ve teknik ilerlemelerin dikkate alınması ve ileri tedavi tıbbi ürünün genel kabul gören bilimsel yöntemlerle üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlamak amacıyla gerekli her türlü değişikliği yapmak üzere Kurumun onayına sunulması.

c) İleri tedavi tıbbi ürünün doğru ve güvenli kullanımını sağlamak için gerektiği durumlarda kısa ürün bilgilerinin ve kullanma talimatının güncellenmesi.

ç) İleri tedavi tıbbi ürünle ilgili herhangi bir değişiklik olduğunda, ilgili kılavuz hükümleri çerçevesinde ilgili değişikliğin Kuruma bildirilmesi.

d) İleri tedavi tıbbi ürün hakkında Kurum tarafından talep edilen hususlara zamanında cevap verilmesi.

e) Farmakovijilans uygulamaları çerçevesinde İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelikte belirtilen yükümlülüklerin yerine getirilmesi.

f) İleri tedavi tıbbi ürün kaynaklı bulaşabilecek enfeksiyonların önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınması.

g) Ruhsatına sahip olduğu ileri tedavi tıbbi ürünün piyasada bulunabilirliğinin sağlanması.

ğ) İleri tedavi tıbbi ürünün etkililiği veya halk sağlığının korunması gerekçesiyle ruhsatın askıya alınması veya piyasadan çekilmesi durumunda alınan her türlü tedbirin tüm detaylarıyla birlikte derhal Kuruma bildirilmesi.

h) İthal edilen, ihraç edilen veya lisans altında ülkemizde üretilen ileri tedavi tıbbi ürünlerin kalite veya etkililik veya güvenilirlik nedeniyle; ruhsatlı olduğu diğer ülkelerde ruhsatın askıya alınması veya iptal edilmesi veya piyasadan geri çekilmesi veya toplatılması; ruhsat başvurusunda bulunulan diğer ülkelerde ruhsat başvurusunun reddedilmesi veya başvuru sahibi tarafından başvurunun geri çekilmesi durumunun Kuruma bildirilmesi.

ı) İleri tedavi tıbbi ürünlerle ilgili belirlenmiş harçların ve ücretlerin ödenmesi.

(3) Ruhsat ya da başvuru sahibi Yönetmelikte belirtilen esaslara uygun olarak başvuru yapmak, Kuruma sunduğu taahhütleri yerine getirmek ve Kuruma sunduğu bilgi ve belgelerin doğruluğunu teyit etmek ile yükümlü olup bu bilgi ve belgelerin sonuçlarından doğacak her türlü yasal sorumluluğu kabul eder.

(4) Ruhsat ya da başvuru sahibi ürünü ile ilgili Kuruma sunduğu tüm belgelerin asıllarını saklamakla ve talep edildiğinde Kuruma sunmakla sorumludur.

(5) İleri tedavi tıbbi ürünün ruhsatlandırılmış olması ruhsat sahibinin hukuki ve cezai yükümlülüğünü etkilemez.

(6) Kurum, güncel bilimsel gerekliliklere uygun olarak ruhsat düzenlenmiş ürünler için de ilave bilgi ve belge talep edebilir. Ruhsat sahibi Kurum tarafından talep edilen bilgi ve belgeleri belirtilen süre içerisinde Kuruma sunmakla yükümlüdür.

(7) Ruhsat sahipleri, Kurum bilgi yönetim sistemine Kurumca belirlenen gerekliliklere uygun olarak ürünlerin kayıtlarını yapmakla ve bu verilerin güncelliğini sağlamakla yükümlüdür.

### **Ruhsat devri**

**MADDE 25-** (1) Kurum tarafından ruhsatlandırılmış bir ileri tedavi tıbbi ürününün ruhsat devri yapılabilir. Ruhsat devir işlemleri için aşağıdaki belgeler Kuruma sunulur:

a) Mahkemece ruhsatın devredildiğine dair mahkeme ilamı, icra dairesince ruhsatın cebri icra yoluyla satıldığına ilişkin karar veya devir sözleşmesine konu taraflara ait sicil tasdiknamesi ile noter huzurunda düzenlenmiş ve aşağıdaki hususları içeren sözleşme:

1) Ruhsat devri işlemine konu olan ileri tedavi tıbbi ürünün ismi, ruhsat tarihi ve sayısı.

2) Ruhsatı devredecek ve ruhsatı devralacak olan gerçek veya tüzel kişilerin isim ve adresleri.

3) Kurum tarafından onaylanmış, tam ve güncellenmiş olan mevcut ileri tedavi tıbbi ürün dosyasının eksiksiz bir biçimde devralan kişiye teslim edildiğine dair tutanak.

b) Ruhsatı devralan kişinin, ruhsat sahibinden beklenen tüm sorumlulukları yerine getirme kapasitesine sahip olduğunu gösteren;

1) 7 nci maddede ruhsat başvurusunda bulunabilecek kişiler için belirtilen mesleklerden birine mensup olduğunu gösteren diploma aslı veya noter onaylı sureti veya Yükseköğretim Kurulundan alınan mezuniyet belgesi.

2) Tüzel kişi olması durumunda, şirketin ortaklarını ve sorumlu kişilerin görev ve unvanlarını belirten Türkiye Ticaret Sicili Gazetesi.

3) İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik kapsamında farmakovijilans yetkilisi ile ilgili belgeler.

4) Beşerî Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik kapsamında bilim servisini tanımlayan belge ve bu servisin adresi, telefon numarası ve KEP adresi.

c) Ruhsatı devralan kişinin adı, soyadı, adresi, telefon numarası ve KEP adresi ile birlikte, ileri tedavi tıbbi ürünün güncellenmiş kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı, iç ve dış ambalajın birer örneği ve noter aracılığıyla yapılan devirlerde, söz konusu ürün için daha önce verilmiş olan ruhsatın aslı; güncellenmiş kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatının sunulmadığı durumlarda ileri tedavi tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatı ile ilgili, gerekli tüm değişiklik ve güncellemelerin, ileri tedavi tıbbi ürünün ruhsat devir işlemleri tamamlandıktan sonra ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılacağına ve onay alınmadan satış izni başvurusu yapılmayacağına ilişkin, devralan tarafından eksiksiz olarak hazırlanmış taahhütname, ruhsata esas üretim yeri/yerlerinin iyi imalat uygulamaları kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren belge ve Türkiye’de faaliyet gösteren etkin madde üretim yeri/yerleri için Üretim Yeri İzin Belgesi.

ç) İleri tedavi tıbbi ürünün ithalatı durumunda, lisansör firma tarafından düzenlenmiş, ithalatı yapan gerçek veya tüzel kişinin söz konusu ürünün Türkiye’ye ithalatı, Türkiye’de ruhsatlandırılması ve satışı konusunda yetkili tek temsilci olduğunu, ortak pazarlama durumunda ise, Türkiye’deki yetkili tek temsilci dışındaki gerçek veya tüzel kişiye ortak pazarlama yetkisinin verildiğini gösteren belge ile ortak pazarlama yapacak gerçek veya tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları.

d) İleri tedavi tıbbi ürünün lisans altında üretilmesi durumunda, lisansör firma tarafından düzenlenmiş, üretimi yapan gerçek veya tüzel kişinin, söz konusu ürünün Türkiye’de ruhsatlandırılması, üretimi ve satışı konusunda yetkili tek temsilci olduğunu, ortak pazarlama durumunda ise Türkiye’deki yetkili tek temsilci dışındaki gerçek veya tüzel kişiye ortak pazarlama yetkisi verildiğini gösteren belge ile ortak pazarlama yapacak gerçek veya tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları.

e) Türkiye’de imal edilecek ileri tedavi tıbbi ürünlerde başvuru sahibinin üretici olmaması durumunda, Beşerî Tıbbi Ürünlerin İmalathaneleri Hakkında Yönetmelikte ve 27/10/2010 tarihli ve 27742 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelikte belirtilen şartlara sahip bir üretici ile yaptığı fason üretim sözleşmesi ve taraflara ait sicil tasdiknamesi.

(2) Noter aracılığı ile yapılan devirlerde, birinci fıkrada sayılan belgelere ek olarak aşağıdaki hususlar geçerlidir:

a) Devralan firma tarafından hazırlanan, devir başvurusu sırasında ileri tedavi tıbbi ürünle ilgili herhangi bir değişiklik yapılmadığına ilişkin taahhütnamenin sunulması gerekir.

b) Kurumca yayımlanan ilgili kılavuz doğrultusunda Kurum tarafından gerekli görülen haller istisna olmak kaydıyla, devir işleminin gerçekleşmesinin ardından, beşerî tıbbi ürüne ilişkin olarak gerekli tüm değişiklik ve güncellemelerin yapılacağına dair, devralan firma tarafından hazırlanmış bir taahhütnamenin eksiksiz olarak sunulması halinde, mevcut ürün dosyasına ilişkin olarak gerekli güncellemeler ve varsa eksikliklerin giderilmesine yönelik işlemler, beşerî tıbbi ürünün ruhsat devir işlemleri yapıldıktan sonra, ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılır ve onay alınmadan satış iznine başvurulamaz. Ancak Kurum tarafından gerekli görülen hallerde, mevcut ürün dosyasına ilişkin olarak güncellemeler ve varsa eksikliklerin giderilmesine yönelik işlemler için başvuru yapılması talep edilebilir.

c) Talep olması halinde; ruhsatı devreden ve devralan firmaların yazılı ve noter tasdikli mutabakatı koşulu ile yeni ruhsatın düzenlendiği tarihten sonra altı ay süre ile eski barkodlu ürünlerin üretilmesine ve sadece devralan firma tarafından piyasaya sunulmasına izin verilir. Bu durumdaki ürünlerin üretim bildirimlerine ilişkin kontrol işlemleri İlaç Takip Sistemi üzerinden gerçekleştirilir. Bu ürünler, miatları doluncaya kadar piyasada bulunabilir. İthal edilirken devredilen ürünlerin devreden firma tarafından piyasaya arzı durdurulur. Yeni ruhsatın düzenlendiği tarihten sonra altı ay süre ile eski barkodlu ürünler devreden firma tarafından ruhsatı devreden ve devralan firmaların yazılı ve noter tasdikli mutabakatı koşulu ile ithal edilebilir. Ancak bu ürünler devreden firma tarafından ilaç takip sistemine üretim bildirimini yapılması ve ürünlerin ilaç takip sistemi üzerinden devralan firmaya devredilmesi koşulu ile piyasaya arz edilebilir.

(3) Lisansör firmanın söz konusu ürünün Türkiye’de ruhsatlandırılmasına/satışına/üretimine ilişkin yetkilendirdiği gerçek veya tüzel kişiyi değiştirmesi durumunda, birinci fıkrada sayılan belgelere ek olarak mevcut ruhsat sahibinin ruhsat aslını iade ettiğini bildiren yazısının sunulması; mevcut ruhsat sahibinin yetkisinin kalmadığını gösteren mahkeme kararı sunulduğunda ise birinci fıkranın (a) bendi hariç ileri tedavi tıbbi ürünün güncel Modül 1 dosyası ile birlikte bu maddedeki tüm gerekliliklerin yerine getirilmesi zorunludur. Ancak bu durumdaki ürünün ülkemizde bir hastalık için tek teşhis veya tek tedavi seçeneği olması durumunda Kurum mahkeme kararını beklemezsizin ruhsat/izin veya tescil belgesine ilişkin devir başvurusunu kabul edebilir ve sonuçlandırabilir.

(4) Kurum, yapılan ruhsat devri başvurusunu otuz gün içinde değerlendirir.

(5) Kurum tarafından talep edilen bilgi ve belgelerin veya sunulacağı tarih bilgisiyile bu bilgi ve belgelerin sunulmadığına ilişkin gerekli açıklamanın en geç otuz gün içinde Kuruma sunulmaması durumunda devir başvurusu iptal edilir.

#### **Ruhsat başvurusunun devri**

**MADDE 26-** (1) Ruhsat başvurusu yapan gerçek veya tüzel kişi başvurudan oluşan haklarını 24 üncü maddede belirtilen ilgili koşulları yerine getirmek suretiyle başka bir gerçek veya tüzel kişiye devredebilir.

#### **Satış izni alınması**

**MADDE 27-** (1) Bu Yönetmelik hükümlerine göre Kurum tarafından ruhsatlandırılarak ilk kez piyasaya sunulacak ileri tedavi tıbbi ürün için satış izni alınması zorunludur.

(2) Kurum tarafından ruhsatlandırılarak ilk kez piyasaya sunulacak ileri tedavi tıbbi ürünler için ruhsat sahibi; Kurumca depocuya satış fiyat başvurusu uygun bulunulan ileri tedavi tıbbi ürünler için depolama faaliyetlerini kendi özel veya tüzel kişiliğine ait tesislerde yapması durumunda Kurum tarafından düzenlenen belgeyi, bunun dışındaki durumlarda ise depolama yerine ait Kurum tarafından düzenlenen belgeyi taraflar arasında ürünün depolanmasına yönelik olarak imzalanmış belgeyi ve taraflara ait sicil tasdiknamesini satış izni başvurusu ile birlikte Kuruma sunar.

(3) Kurum, satış izni için başvuru ve Kurumca fiyatı onaylanan ileri tedavi tıbbi ürüne ilişkin ambalaj örneğini ve kullanma talimatını gerekli bilgiler açısından inceler.

(4) İleri tedavi tıbbi ürünün ruhsata esas ambalaj bilgilerinin veya özelliklerinin ve/veya kullanma talimatının değişmesine yol açan işlemler için yeniden satış izni alınmasına gerek yoktur. Ancak üretim yerinin yurtdışından ülkemize ya da ülkemizden yurtdışına transferi, ambalaj boyutu değişikliği, ruhsat devir işlemleri sonrasında ve 21 inci maddenin dördüncü fıkrası doğrultusunda ruhsatının askıda olma durumu kaldırılan ürünler piyasaya sunulmadan önce; ikinci fıkrada belirtilen belgeler ve satış numunesi ile birlikte Kuruma başvurularak satış izni alınması gerekir.

(5) Dünya Sağlık Örgütü veya Avrupa Birliği tarafından tanınan veya Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen halk sağlığı tehditlerine karşı acil durumlarda kullanılacak olan ve tedariki yalnızca kamu tarafından yapılacak ileri tedavi tıbbi ürünleri için Kurum, satış izninde söz konusu ürünlerin piyasaya sunulabileceği kamu hizmeti veren sağlık kurum ve kuruluşlarına ilişkin kısıtlamalar tanımlayabilir. Söz konusu kısıtlamalar satış izninde belirtilir.

#### **Ruhsatlandırma sonrası varyasyonlar**

**MADDE 28-** (1) 25 inci madde istisna olmak üzere, ileri tedavi tıbbi ürün ruhsatlandırıldıktan sonra bu ürüne ilişkin tüm değişiklikler için ilgili yönetmelik ve kılavuz hükümlerine göre ruhsat sahibi tarafından Kuruma başvuru yapılır.

(2) Kurum, başvuru olması halinde fiyat tarifesinde yer alan bir ücrete tabi olmak kaydı ile ileri tedavi tıbbi ürün ruhsatlandırıldıktan sonra başvuru sahibine bilimsel tavsiye verebilir.

#### **Bağış, tedarik ve test**

**MADDE 29-** (1) Bir ileri tedavi tıbbi ürününün insan hücreleri veya dokuları içermesi halinde, bu hücre veya dokuların bağışı, tedariki ve test edilmesi; İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmeliğe uygun olarak gerçekleştirilir.

#### **Klinik araştırmalar**

**MADDE 30-** (1) Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin gen tedavisi ve somatik hücre tedavisi tıbbi ürünlerine ilişkin 8 inci maddesinin on birinci fıkrası doku mühendisliği ürünlerine uygulanır.

## **DÖRDÜNCÜ BÖLÜM**

### **Kısa Ürün Bilgisi, Ambalaj ve Kullanma Talimatı**

#### **Kısa ürün bilgisi**

**MADDE 31-** (1) Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 10 uncu maddesine hâlel getirmeksizin Ek-2’de listelenen bilgiler yer alır.

#### **Kullanma talimatı**

**MADDE 32-** (1) Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliğinin 8 inci maddesine hâlel getirmeksizin bir ileri tedavi tıbbi ürünün kullanma talimatı kısa ürün bilgileriyle uyumlu hazırlanır ve Ek-4’te listelenen bilgileri içerir.

(2) Kullanma talimatının kolaylıkla okunabilir ve açıkça anlaşılır olması gerekir.

#### **Dış ambalaj**

**MADDE 33-** (1) Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliğinin 5 nci, 6 ncı ve 7 nci maddelerine hâlel getirmeksizin bir ileri tedavi tıbbi ürünün dış ambalajı veya dış ambalajın olmadığı durumlarda iç ambalajında Ek-3’te listelenen bilgiler yer alır.

#### **İç ambalaj**

**MADDE 34-** (1) Bir ileri tedavi tıbbi ürünün iç ambalajında Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliğinin 6 ncı maddesine ilaveten aşağıda belirtilen bilgiler yer alır:

a) İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelikte belirtilen özgün bağış kimlik numarası ve ürün kodu.

b) İleri tedavi tıbbi ürünlerinin otolog kullanımının söz konusu olduğu durumlarda, özgün hasta tanımlayıcı ve “Yalnızca otolog kullanım içindir” ibaresi.

## BEŞİNCİ BÖLÜM

### Ruhsatlandırma Sonrası Gereklilikler

#### Ruhsatlandırma sonrası etkililik, advers reaksiyon izlemi ve risk yönetimi

**MADDE 35-** (1) İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik kapsamındaki farmakovijilans gerekliliklerine ek olarak başvuru sahibi, ruhsat başvurusunda ileri tedavi tıbbi ürünlerinin etkililiğinin ve bu ürünlerin advers reaksiyonların izlemine sağlamak için öngörülen önlemleri ayrıntılı bir şekilde belirtir.

(2) Kurum şüpheli durumlarda, ruhsatlandırmanın bir kısmı olarak, ileri tedavi tıbbi ürünlerinin tanımlanması, özelliklerinin belirlenmesi ve bu ürünlere ilişkin meydana gelebilecek risklerin önlenmesi veya en aza indirilebilmesi amacıyla risk yönetim sisteminin tasarlanmasını talep eder. Bu durumda ruhsat sahibi, sistemin oluşturulması, risk yönetim sisteminin etkinlik değerlendirmesi veya belirli ruhsat sonrası çalışmalarını yürüteceğine dair bilgileri Kuruma sunar. Kurum gerekli durumlarda, risk yönetim sisteminin etkinliğini ve yapılan çalışmaların sonuçlarını değerlendiren ek raporların sunulmasını talep edebilir.

(3) Risk yönetim sisteminin etkinliği ve yapılan çalışmaların sonuçlarına ait değerlendirme, İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelikte belirtilen periyodik yarar/risk değerlendirme raporu içerisinde yer alır.

(4) Kombine ileri tedavi tıbbi ürünlere ilişkin ciddi advers reaksiyon meydana gelirse, Kurum, Tıbbi Cihaz Yönetmeliği hükümlerini uygular.

#### İzlenebilirlik

**MADDE 36-** (1) Ruhsat sahibi, ürünün, bu ürüne ait başlangıç maddelerinin ve hammaddelerin, içerebileceği hücre ve dokulara temas eden tüm maddeler dahil olmak üzere, kaynaktan alınması, imalatı, paketlenmesi, depolanması, taşınması ve ürünün kullanıldığı hastane, kurum ve kuruluş veya özel uygulama merkezlerine dağıtılması esnasında izlenmesini sağlayacak sistemi İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik doğrultusunda oluşturur ve yürütür.

(2) İleri tedavi tıbbi ürünün kullanılacağı hastane, kurum ve kuruluş veya özel uygulama merkezi, hasta ve ürün izlenebilirliğine yönelik sistemi oluşturur ve yürütür. Söz konusu sistem, her bir ürünün, bu ürünleri kullanan hastayla bağlantısı veya her bir hastanın aldığı ürünle bağlantısı hakkında yeterli bilgi içerir.

(3) İleri tedavi tıbbi ürününün insan hücre veya dokuları içermesi durumunda, ruhsat sahibi ile ürünün kullanıldığı hastane, kurum ve kuruluş veya özel uygulama merkezi, birinci ve ikinci fıkralar uyarınca hazırlanan izlenebilirlik sistemlerinin, kan hücreleri haricindeki insan hücre ve dokuları hususundaki İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmeliğin ilgili maddelerinde belirtilen gerekliliklere uygunluk göstermesini ve bu gereklilikleri tamamlayıcı nitelikte olmasını sağlar.

(4) Ruhsat sahibi; birinci fıkrada belirtilen verileri, ürünün son kullanma tarihinden sonra en az otuz yıl süreyle saklar. Kurum tarafından ruhsat gereği olarak talep edilmesi durumunda bu süre daha da uzun olabilir.

(5) Ruhsat sahibinin iflas etmesi veya tasfiyesi ve ruhsat devri durumlarda, birinci fıkrada belirtilen bilgiler Kuruma iletilir.

(6) Ruhsatın askıya alındığı, iptal edildiği veya geri çekildiği durumlarda ruhsat sahibi, bu maddenin birinci, üçüncü ve dördüncü fıkralarında belirtilen yükümlülüklerine tabidir.

(7) İleri tedavi tıbbi ürünlere ilişkin izlenebilirlik sisteminde 24/3/2016 tarihli ve 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanununa uyulur.

#### Kombine ileri tedavi tıbbi ürünleri

**MADDE 37-** (1) Bir kombine ileri tedavi tıbbi ürünü söz konusu olduğunda, ürünün tamamı Kurumun değerlendirmesine tabidir.

(2) Bir kombine ileri tedavi tıbbi ürünü ruhsat başvurusunda Tıbbi Cihaz Yönetmeliğindeki temel gerekliliklere uyum kanıtı sunulur.

(3) Bir kombine ileri tedavi tıbbi ürünü ruhsat başvurusunda, uygulanabilir olduğu durumlarda, tıbbi cihaz kısmı için Tıbbi Cihaz Yönetmeliğine uyumlu onaylanmış kuruluş değerlendirme sonuçları sunulur. Kurum, söz konusu tıbbi ürünün değerlendirilmesinde bu değerlendirmenin sonuçlarını tanır. Kurum, ilgili onaylanmış kuruluştan, değerlendirmesinin sonuçlarına ilişkin her türlü bilgiyi iletmesini talep edebilir. Onaylanmış kuruluş, bilgileri otuz gün içinde iletir.

(4) Ruhsat başvurusu değerlendirme sonuçlarını içermiyorsa, Kurum tarafından onaylanmış kuruluşun katılımının gerekli olmadığına karar verilmedikçe Kurum başvuru sahibi ile bağlantılı olarak tanımlanmış bir onaylanmış kuruluştan görüş talep eder.

(5) Kombine ileri tedavi tıbbi ürününün bir kısmını oluşturan tıbbi cihaz veya implante edilebilir cihaz, Tıbbi Cihaz Yönetmeliğindeki temel gereklilikleri karşılar.

## ALTINCI BÖLÜM

### Çeşitli ve Son Hükümler

#### Güven

**MADDE 38-** (1) Karşılaştırılabilir standartlara sahip diğer ilaç otoriteleri veya bölgesel ya da uluslararası kuruluşlar tarafından yapılan önceki değerlendirmeler Kurum tarafından yayımlanan kılavuza uygun olarak dikkate alınabilir.

#### Ücretlendirme

**MADDE 39-** (1) Kurum bu Yönetmelik kapsamındaki faaliyetlere yönelik ücretlendirme uygulayabilir.

**Kılavuz**

**MADDE 40-** (1) Kurum gerekli gördüğü durumlarda bu Yönetmeliğin uygulanmasına yönelik kılavuzlar veya tebliğler yayımlar.

**Gizlilik**

**MADDE 41-** (1) Bir ileri tedavi tıbbi ürününe ruhsat almak üzere başvuru sahibi tarafından Kuruma sunulan bilgiler gizlidir. Bu gizlilik Kurum tarafından korunur.

**Geri çekme**

**MADDE 42-** (1) Bu Yönetmelik kapsamına giren ürünlerden; geri çekmenin söz konusu olduğu ürünlerde yapılacak toplatma ve geri çekme işlemleri için 19/11/2015 tarihli ve 29537 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Geri Çekme Yönetmeliği hükümleri uygulanır.

**Zorunlu lisans**

**MADDE 43-** (1) 22/12/2016 tarihli ve 6769 sayılı Sınai Mülkiyet Kanununun 132 nci maddesi kapsamında Cumhurbaşkanı tarafından zorunlu lisansla üretilmesi uygun bulunan ürünler için, ayrıntılı hususları Kurumca belirlenen gereklilikler dâhilinde Kuruma ruhsat başvurusu yapılabilir.

**Avrupa Birliği mevzuatına uyum**

**MADDE 44-** (1) Bu Yönetmelik, 6/11/2001 tarihli ve 2001/83/AT sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler Hakkındaki Avrupa Parlamentosu ve Konsey Direktifi ile 29/3/2006 tarihli ve 507/2006/AT sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Koşullu Ruhsata Dair Komisyon Tüzüğü ve 29/3/2006 tarihli ve ileri tedavi tıbbi ürünleri hakkında Avrupa Parlamentosu ve Konseyinin 13 Kasım 2007 tarih ve 1394/2007/AT sayılı ve 2001/83/AT sayılı Direktif ile 726/2004/AT sayılı Tüzüğünü tadil eden Tüzüğü dikkate alınarak Avrupa Birliği mevzuatına uyum çerçevesinde hazırlanmıştır.

**İleri tedavi tıbbi ürün başvurusu bulunanlar**

**GEÇİCİ MADDE 1-** (1) Bu Yönetmeliğin yürürlüğe girmesinden önce Kuruma 4/4/2014 tarihli ve 28962 sayılı İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğe göre yapılmış ileri tedavi tıbbi ürünleri ruhsat başvuruları için başvuru sahipleri bu Yönetmeliğin yayımı tarihi itibarıyla üç ay içerisinde Kuruma bu Yönetmelik hükümlerine uygun olarak güncel dosyalarını sunar.

(2) Başvuru dosyasının Kuruma ulaşmasından itibaren otuz gün içinde gerekli değerlendirme yapılarak sonuç başvuru sahibine bildirilir. Başvurunun eksik bulunması halinde başvuru sahibi eksikliklerini otuz gün içinde tamamlar. Eksikliklerin tamamlanarak Kuruma sunulmasından sonra yapılacak ikinci ön değerlendirme de otuz gün içinde sonuçlandırılır.

(3) Aşağıda sayılan durumlarda başvuru usulden reddedilerek sahibine iade edilir:

a) Kurum tarafından 11 inci madde kapsamında yapılan ilk ön değerlendirmesine ilişkin eksikliklerin tamamlanarak süresi içinde ikinci başvurunun yapılmaması veya ikinci ön değerlendirme başvurusunda ilk ön değerlendirmeye ilişkin eksikliklerin tamamlanmaması.

b) Ruhsatlandırma sürecinin tamamlanmış olduğunun başvuru sahibine resmî olarak bildirildiği tarihten sonraki altmış gün içinde ruhsat bedelinin ödenmemesi.

c) Ön değerlendirme süreci haricinde Kurum tarafından talep edilen bilgi ve belgelerin veya sunulacağı tarih bilgisiyile birlikte, bu bilgi ve belgelerin sunulamadığına ilişkin gerekli açıklamanın en geç otuz gün içinde Kuruma sunulmaması.

(4) Birinci fıkra doğrultusunda dosya güncelleme başvurusunda bulunulmayan ileri tedavi tıbbi ürünleri dosyaları iade edilir.

**Yürürlük**

**MADDE 45-** (1) Bu Yönetmelik yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

**Yürütme**

**MADDE 46-** (1) Bu Yönetmelik hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.

## **Önemli manipülasyon olarak kabul edilmeyen manipülasyonlar**

Kesme, ezme, öğütme, şekillendirme, santrifüjleme, antibiyotik veya antimikrobiyal çözeltilerle yıkama, sterilizasyon, ışınlamaya maruz bırakma, hücre ayrımı, konsantrasyon veya saflaştırma, filtreleme, liyofilizasyon, dondurma, kriyoprezervasyon ve camlaştırma uygulamaları.

**Kısa Ürün Bilgileri**

31 inci maddede atıfta bulunulan kısa ürün bilgileri

1. Tıbbi ürünün ismi.

2. Ürünün bileşimi:

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

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

Yardımcı maddelerin listesi için 6.1'e bakınız.

3. Farmasötik şekli.

4. Klinik özellikleri:

4.1. Terapötik endikasyonları,

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

4.3. Kontrendikasyonları,

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri,

4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanımı,

4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri,

4.8. İstenmeyen etkileri,

4.9. Doz aşımı ve tedavisi.

5. Farmakolojik özellikleri:

5.1. Farmakodinamik özellikleri,

5.2. Farmakokinetik özellikleri,

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri.

6. Kalite özellikleri:

6.1. Koruyucu sistemler dahil, yardımcı maddelerin listesi,

6.2. Geçimsizlikler,

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

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler,

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

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

7. Ruhsat sahibi.

8. Ruhsat numarası.

9. Ruhsat tarihi.

10. Kısa ürün bilgilerinin yenilenme tarihi.

**33 üncü ve 34 üncü maddelere refere edilen dış/ıç ambalaj bilgileri**

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

### 32 nci maddede refere edilen kullanma talimatı

(1) İleri tedavi tıbbi ürününün tanımlanması için:

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

(2) Terapötik endikasyonları.

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Bu tarihten sonra kullanılmaması ile ilgili uyarı.

b) Saklama koşulları.

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

ç) Tam kalitatif ve kantitatif bileşim.

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

e) Üretim, imal yerinin ismi ve adresi.

(7) Kullanma talimatının en son güncellendiği tarih.

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

### 1. GİRİŞ

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

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

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

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

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

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

### 2. TANIMLAR

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

#### 2.1. Gen tedavisi tıbbi ürünü

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

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

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

Gen tedavisi tıbbi ürünleri bulaşıcı hastalıklara karşı geliştirilen aşılı kapsamaz.

## 2.2. Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünü

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

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

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

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

## 3. MODÜL 3'E İLİŞKİN ÖZEL GEREKLİLİKLER

### 3.1. Tüm ileri tedavi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler

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

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

### 3.2. Gen tedavisi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler

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

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

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

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

### 3.2.1.2. Genetiği değiştirilmiş hücre içeren gen tedavisi tıbbi ürünü

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

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

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

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

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

### 3.2.2. Özel gereklilikler

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Etkin madde işlenmiş hücre veya dokulardan oluşur.

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

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

3.3.2. Özel gereklilikler

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

3.3.2.1 Başlangıç materyalleri

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.3.2.2. Üretim süreci

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

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

### 3.3.2.3. Karakterizasyon ve kontrol stratejisi

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

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

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

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

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

### 3.3.2.4. Eksipiyenler

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

### 3.3.2.5. Gelişimsel çalışmalar

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

### 3.3.2.6. Referans materyaller

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

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

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

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

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

#### 3.4.2. 36 ncı maddede belirtilen kombine ileri tedavi tıbbi ürünleri

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

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

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

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

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

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

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

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

## 4. MODÜL 4'E İLİŞKİN ÖZEL GEREKLİLİKLER

### 4.1. Tüm ileri tedavi tıbbi ürünlerine ilişkin özel gereklilikler

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

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

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

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

#### 4.2 Gen tedavisi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler

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

##### 4.2.1 Farmakoloji

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

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

##### 4.2.2. Farmakokinetik

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

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

##### 4.2.3. Toksikoloji

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

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

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

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

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

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

(f) Ek toksisite çalışmaları

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

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

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

4.3.1. Farmakoloji

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

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

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

4.3.2. Farmakokinetik

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

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

### 4.3.3. Toksikoloji

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

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

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

(ç) Muhtemel immünojenik ve immünotoksik etkiler çalışılır.

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

## 5. MODÜL 5'E İLİŞKİN ÖZEL GEREKLİLİKLER

### 5.1. Tüm ileri tedavi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2.Gen tedavisi tıbbi ürünlerine ilişkin özel gereklilikler

### 5.2.1. Beşeri farmakokinetik çalışmaları

Beşeri farmakokinetik çalışmaları aşağıdaki alanları kapsar:

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

### 5.2.2. Beşeri farmakodinamik çalışmalar

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

### 5.2.3. Güvenlik çalışmaları

Güvenlik çalışmaları aşağıdaki alanları ele alacaktır:

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

## 5.3. Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünlerine yönelik özel gereklilikler

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

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

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

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

### 5.3.3. Güvenlilik çalışmaları

Güvenlilik çalışmaları aşağıdaki alanları ele alır:

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

## 5.4. Biyomühendislik ürünlerine ilişkin özel gereklilikler

### 5.4.1. Farmakokinetik çalışmalar

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

### 5.4.2. Farmakodinamik çalışmalar

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

### 5.4.3. Güvenlilik çalışmaları

Kısım 5.3.3 uygulanır.