

1. RİSK ANALİZİ VE RİSK YÖNETİMİ

1.1. Hayvan dokularının veya türevlerinin kullanımına yönelik gerekçe

İmalatçı, spesifik bir tıbbi cihaz için kendi risk analizi ve risk yönetimi stratejisinin bütününe dayanarak; klinik fayda, potansiyel artık risk ve düşük riskli dokular ya da sentetik alternatifler gibi uygun alternatifleri dikkate alarak; bu Yönetmeliğin 1 inci maddesinde atıfta bulunulan hayvan dokularını ya da türevlerini kullanma kararını hayvan türlerini, dokularını ve kaynağı belirterek gerekçelendirir.

1.2. Risk değerlendirmesi süreci

Hastalar ve kullanıcılar için yüksek seviyede koruma sağlamak amacıyla 1.1 numaralı maddede atıfta bulunulan hayvan dokuları veya türevleri kullanılan cihazların imalatçısı, TSE ile ilgili tüm hususları ele almak için uygun ve iyi dokümanite edilmiş risk analizi ve risk yönetimi stratejisini uygular. İmalatçı, cihazın kullanım amacını ve faydasını dikkate alarak; bu dokular ya da türevler ile ilişkili tehlikeleri tanımlar ve riskleri değerlendirir, bulaşma riskini asgariye indirmek için alınan tedbirlere yönelik dokümantasyon hazırlar ve bu tür doku ya da türevlerin kullanıldığı cihaz ile ilişkili artık riskin kabul edilebilirliğini gösterir.

TSE enfekte edici ajanını bulaştırma potansiyeli bakımından bir cihazın güvenliliği; imalatçının analiz etmesi, değerlendirmesi ve yönetmesi gereken, bu ekin 1.2.1 ilâ 1.2.8 numaralı maddelerinde tanımlanan faktörlerin tümüne bağlıdır. Bu tedbirlerin kombinasyonu cihaz güvenliliğini belirler.

İmalatçı, asgari olarak aşağıdaki temel adımları dikkate alır:

a) İlâve toplama, elleçleme, taşıma, depolama ve işleme dikkate alınarak, TSE enfekte edici ajanları ile (bakınız 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3 ve 1.2.4) potansiyel kontaminasyonları bakımından uygun görülen başlangıç materyallerinin (dokular veya türevler) seçimini.

b) Kontrol edilmiş kaynak dokular ya da türevleri üzerindeki TSE enfekte edici ajanlarının ortadan kaldırılması ya da inaktive edilmesi için bir üretim prosesini uygulamayı (bakınız 1.2.5).

c) (a) ve (b) bentlerinde atıfta bulunulan basamakların uygunluğunun değerlendirilmesini etkileyebilecek değişikliklere ilişkin üretim ve üretim sonrası bilgileri toplama ve değerlendirmeye yönelik bir sistem kurmayı ve sürdürmeyi.

Ayrıca, imalatçı cihazın karakteristiklerini ve kullanım amacını dikkate alır (bakınız 1.2.6, 1.2.7 ve 1.2.8).

İmalatçı; risk analizi ve risk yönetimi stratejisini gerçekleştirirken, AB Komisyonunun Bilimsel Yönlendirme Komitesi (SSC), Avrupa Gıda Güvenliği Ajansı (EFSA), Avrupa İlâç Ajansı (EMA), Dünya Hayvan Sağlığı Teşkilatı (OIE) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi ilgili Avrupa ve uluslararası bilimsel komiteler veya kuruluşlar tarafından kabul edilerek yayımlanmış ilgili görüşlere gereken önemi verir

1.2.1. Materyal kaynağı olarak hayvanlar

TSE riski; kaynak türler, ırklar ve başlangıç dokusunun niteliğiyle ilgilidir. TSE enfektivitesinin çoğalması birkaç yıllık inkübasyon sürecinde meydana geldiğinden genç sağlıklı hayvanlardan kaynak elde etme, riski azaltan bir faktör olarak kabul edilmektedir. Ölmüş çiftlik hayvanları, acil kesilmiş hayvanlar ve TSE'den şüphelenilen hayvanlar gibi riskli hayvanlar materyal kaynağı olarak kullanılmaz.

1.2.2. Coğrafi kaynak bulma

Kaynak ülke riski değerlendirilirken BSE risk statüsünün belirlenmesinde OIE'nin yayımladığı güncel liste dikkate alınır.

1.2.3. Başlangıç dokusunun niteliği

İmalatçı, revize edilen son haliyle Bulaşıcı Süngerimsi Ensefalopatilerde Doku İnfektivitesinin Dağılımı Hakkındaki Dünya Sağlık Örgütü Kılavuzunda tanımlanan başlangıç dokusunun farklı türleriyle ilgili risklerin sınıflandırılmasını dikkate alır. Hayvan dokusu kaynağını elde etme; kaynak dokunun izlenebilirliği ve bütünlüğü üzerinde kontrolü sürdüreceği şekilde gerçekleştirilir. Gerekğinde hayvanlar, ölüm öncesi ve sonrası veteriner muayenesine tabi tutulur.

İlave olarak İnsan Tüketimi Amacıyla Kullanılmayan Hayvansal Yan Ürünler Yönetmeliği uygulanır.

Aşağıdaki paragraftaki hükme hâlel getirmeksizin; yalnızca İnsan Tüketimi Amacıyla Kullanılmayan Hayvansal Yan Ürünler Yönetmeliğinin 7 nci maddesinin birinci fıkrasının (c) bendi uyarınca kategori III materyali kullanılır.

İmalatçı, hasta için önemli bir fayda ve alternatif başlangıç dokusunun yokluğu göz önüne alındığında istisnai sebepler gerektirmediği sürece potansiyel olarak yüksek TSE enfekte edici olarak sınıflandırılan hayvan dokusu ya da türevlerini kaynak olarak kullanamaz.

Sığır, koyun ve keçi türü hayvanlar için Ek-III'te yer alan spesifik risk materyali (SRM) listesi TSE enfektivitesi potansiyeli yüksek olarak kabul edilir.

1.2.4. Çapraz kontaminasyonu önlemek üzere kesim ve işleme kontrolleri

İmalatçı; kesim, toplama, işleme, elleçleme, depolama ve taşıma sırasında çapraz kontaminasyon riskinin asgariye indirilmesini sağlar.

1.2.5. TSE enfekte edici ajanların inaktivasyonu ya da ortadan kaldırılması

1.2.5.1. Kabul edilemez bozulmaya uğramaksızın inaktivasyon ya da eliminasyon prosesine dayanamayan cihazlar için imalatçı, prensip olarak kaynak kontrolüne itibar eder.

1.2.5.2. Diğer cihazlar için imalatçının; TSE enfekte edici ajanları ortadan kaldırmak ya da inaktive etmek amacıyla imalat işlemlerinin yeterliliğine yönelik iddiaları var ise imalatçı bunu uygun dokümantasyon ile kanıtlar.

Uygun bilimsel literatürde atıfta bulunulan spesifik prosesler cihaz için kullanılanlarla karşılaştırılabilir olduğunda, literatürün analizinden elde edilen ilgili bilgiler inaktivasyon ve eliminasyon faktörlerini desteklemek için kullanılır. Bu araştırma ve analiz ayrıca, Avrupa ya da uluslararası bir bilimsel komite ya da kuruluş tarafından kabul edilmiş olan mevcut bilimsel görüşleri kapsar. Bu görüşler, ihtilafı görüşlerin olduğu durumlarda referans alınır.

Literatür araştırması imalatçının iddialarını kanıtlamıyorsa, imalatçı uygun şekilde, bilimsel zemine dayalı spesifik bir inaktivasyon ya da eliminasyon çalışması düzenler ve aşağıdakileri dikkate alır:

a) Doku ile ilişkili tanımlanmış tehlikeyi.

b) İlgili model ajanların tanımını.

c) Model ajanların özel kombinasyonlarının seçimine yönelik gerekçesini.

ç) TSE enfekte edici ajanların inaktivasyon ya da eliminasyonu için seçilen adım ve/veya aşamanın tanımlanmasını.

d) Herhangi bir TSE inaktivasyon ya da eliminasyon validasyonu çalışmasına yönelik parametrelerin dokümantasyonunu.

e) Azaltma faktörlerinin hesaplamasını.

İmalatçı, valide edilmiş proses parametrelerinin rutin imalat sırasında uygulanmasını sağlamak için uygun dokümente edilmiş prosedürleri uygular.

Nihai rapor, inaktivasyon ya da eliminasyon sürecinin etkinliği için kritik olan imalat parametreleri ve limitlerini tanımlar.

1.2.6. Tıbbi cihazın bir birimini üretmek için gereken hayvan dokularının ya da türevlerinin miktarı

İmalatçı, tıbbi cihazın tek bir birimini üretmek için gereken hayvan kaynaklı ham dokuların ya da türevlerin miktarını tespit eder. İmalatçı; hayvansal başlangıç dokuları ya da türevlerinde üretim sürecinin, mevcut TSE enfekte edici ajanların miktarını yoğunlaştırma potansiyelinin olup olmadığını değerlendirir.

1.2.7. Hastalar ve kullanıcılarla temas eden hayvan kaynaklı dokular veya türevler

İmalatçı;

a) Tek bir tıbbi cihaz kullanılırken hasta ya da kullanıcı ile temas eden hayvan dokuları ya da türevlerinin azami miktarını,

b) Temas bölgesini; temas bölgesinin yüzeyini, türünü (örn. cilt, mukoza dokusu, beyin) ve durumunu (örn. sağlıklı ya da zarar görmüş),

c) Hastalarla ya da kullanıcılarla temas eden dokuların ya da türevlerin türünü,

ç) Cihazın vücut ile temasta kalmasının amaçlandığı süreyi (biyorezorbisyon etkisi dâhil),

d) Belirli bir prosedür zarfında ya da mümkün olması halinde bir hasta ya da kullanıcının yaşam süresince kullanılabilecek tıbbi cihazların sayısını, dikkate alır.

1.2.8. Uygulama yolu

Risk değerlendirmesinde imalatçı, ürün bilgisinde belirtilen uygulama yolunu dikkate alır.

1.3. Risk değerlendirmesinin incelemesi

İmalatçı, üretim sonrası süreçte tıbbi cihaz ya da benzer tıbbi cihazlar hakkında elde edilen bilgileri incelemek için sistematik bir prosedür oluşturur ve bu prosedürü sürdürür. Bu bilgiler, özellikle aşağıdaki durumların herhangi birisi için güvenle olası ilişki bakımından değerlendirilir:

a) Evvelce bilinmeyen tehlikeler tanımlandığında.

b) Bir tehlikeden doğan tahmini risk değiştiğinde ya da bundan böyle kabul edilebilir olmadığında.

c) Orijinal değerlendirme başka şekilde geçersiz kılındığında.

İmalatçı; (a), (b) ya da (c) bentlerinde belirtilen durumlarda, değerlendirme sonuçlarını girdi olarak risk yönetimi sürecine geri bildirir.

Bu yeni bilgiler ışığında, bir hayvansal dokunun ya da türevin seçilmesine dair gerekçe dâhil cihaz için uygun risk yönetimi tedbirlerinin incelemesi dikkate alınır. Artık riskin ya da bunun kabul edilebilirliğinin değişmiş olma potansiyeli varsa daha önceden uygulanan risk kontrol tedbirleri üzerindeki etkisi tekrar değerlendirilir ve gerekçelendirilir.

Bu değerlendirmenin sonuçları dokümente edilir.

2. ONAYLANMIŞ KURULUŞLAR TARAFINDAN DEĞERLENDİRME

İmalatçılar; bu Yönetmeliğin 1 inci maddesinin birinci fıkrasında atıfta bulunulan tıbbi cihazlar için bu Yönetmeliğin 6 ncı maddesinin ikinci fıkrası uyarınca risk analizi ve risk yönetimi stratejilerinin değerlendirilmesine olanak sağlayacak ilgili tüm bilgileri, 5 inci maddede atıfta bulunulan onaylanmış kuruluşlara sunar.

2.1. Değişiklikler ve yeni bilgilere ilişkin onaylanmış kuruluşun bilgisi

Kaynak bulma, toplama, elleçleme, işleme ve inaktivasyon ya da eliminasyon süreçleri ile ilgili herhangi bir değişiklik ve imalatçının risk değerlendirmesi sonucunu değiştirebilecek olan, imalatçı tarafından cihaz ile ilgili TSE riski hakkında toplanan herhangi bir yeni bilgi onaylanmış kuruluşa iletilir ve uygun olduğunda uygulamaya konulmadan önce onaylanmış kuruluşa onaylatılması gerekir.

2.2. Sertifikaların yenilenmesi

Bir AT tasarım inceleme sertifikasının ya da bir AT tip inceleme sertifikasının Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliğinin 10 uncu maddesinin dokuzuncu fıkrası ya da Tıbbi Cihaz Yönetmeliği'nin 11 inci maddesinin on birinci fıkrasına göre azami beş yıllık ek süre için uzatılması hakkındaki kararı bağlamında onaylanmış kuruluş, bu Yönetmeliğin amacı bakımından asgari olarak aşağıdaki hususları inceler:

- Düşük riskli dokular ya da sentetik alternatiflerin karşılaştırılması dâhil hayvansal doku ya da türevinin kullanılmasına yönelik güncellenmiş gerekçe.
- Güncellenmiş risk analizi.
- Güncellenmiş klinik değerlendirme.
- Güncellenmiş test verileri ve/veya gerekçeler, (örneğin; mevcut uyumlaştırılmış standartlar ile ilgili olarak).
- Orijinal sertifikanın düzenlenmesinden (ya da en son yenilemeden) bu yana yapılan, TSE riskini etkileyebilecek değişikliklerin tanımlanması.
- Tasarım dosyasının, TSE riskleri ile ilgili olarak son teknolojik gelişmelere uymaya devam ettiğinin kanıtı.

2.3. Toplam TSE riskinin artması

Onaylanmış kuruluş, bu ekin 2.1 veya 2.2 numaralı maddeleri uyarınca sunulan bilgilere dayanarak bir tıbbi cihazla ilgili toplam TSE riskinin arttığını tespit etmesi halinde, bu Yönetmeliğin 6 ncı maddesinde belirtilen prosedürü takip eder.

3. BU YÖNETMELİĞİN UYGULANMADIĞI İÇ YAĞI TÜREVLERİ İÇİN KESİN İŞLEMLER

- Basınç altında, en az 200°C'de en az 20 dakika transesterifikasyon ya da hidroliz (gliserol, yağ asitleri ve yağ asit esterleri üretimi).
- 12 M NaOH ile sabunlaştırma (gliserol ve sabun üretimi).
- Kesikli işlem: en az 95°C'de, en az 3 saat.
- Sürekli işlem: en az 140°C'de, basınç altında en az 8 dakika ya da eşdeğeri.
- 200°C'de distilasyon.

Ek-II

Hayvan Kaynaklı Dokular Kullanılarak İmal Edilen Tıbbi Cihazlara Dair Yönetmeliğin 6 ncı Maddesinin Dördüncü Fıkrası Uyarınca Özet Değerlendirme Raporu

Bildirimde bulunan onaylanmış kuruluş ile ilgili detaylar

1. Onaylanmış kuruluşun adı	2. Onaylanmış kuruluş numarası	3. Ülke
4. Gönderen	5. İrtibat kişisi	6. Telefon
7. Faks	8. E-posta	9. Müşteri referansı (İmalatçının ve varsa yetkili temsilcisinin adı)

10. Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliğinin 14 üncü maddesi, Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 16 ncı maddesi ve bu Yönetmeliğin 5 inci maddesine göre bildirimde bulunan onaylanmış kuruluşun aşağıdaki cihazların uygunluk değerlendirmesi için Kurum tarafından atanmış olduğunun teyidi:

Bu Yönetmeliğe tabi olan hayvan kaynaklı dokular kullanılarak imal edilen implante edilebilir aktif tıbbi cihazlar,

Bu Yönetmeliğe tabi olan hayvan kaynaklı dokular kullanılarak imal edilen tıbbi cihazlar.

Tıbbi cihaz/ implante edilebilir aktif tıbbi cihaz ile ilgili veriler

11. a) İmplant edilebilir aktif tıbbi cihaz Diğer tıbbi cihaz

b) Ürün tanımı ve bileşimi

12. Kullanım amacı hakkında bilgi

13. Başlangıç materyali

a) EDQM sertifikası mevcut Evet Hayır

(EDQM sertifikasının mevcutsa bu özet değerlendirme raporu ile birlikte sunulmalıdır.)

b) Aşağıdakiler hakkında bilgiler

- başlangıç dokusunun/dokularının niteliği:
- hayvan türü/türleri:
- coğrafi kaynak/kaynaklar:

14. Enfeksiyon riskini asgariye indirmek için kabul edilen temel unsurların tanımlanması:

15. Ürünün kontaminasyon olasılığını, hasta maruziyetinin niteliği ve süresini dikkate alarak ürünün kullanılmasından doğan TSE riskinin tahmini:

16. Toplam TSE risk tahmininin kabul edilebilirliğine yönelik gerekçe dâhil tıbbi cihazda hayvansal dokuların ya da türevlerin kullanılmasına ilişkin gerekçe, alternatif materyallerin değerlendirilmesi ve beklenen klinik fayda:

17. Cihaz imalatçısı tarafından kullanılan hayvansal materyal için kaynak tesislerin ve tedarikçilerin denetlenmesine yönelik yaklaşım:

Onaylanmış Kuruluş Beyanı

18. Bu değerlendirmenin sonucu:

Ön kararımız, verilerin değerlendirilmesine ve değerlendirme sürecine dayanarak başvurunun;

Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliğine

Tıbbi Cihaz Yönetmeliğine

ve Hayvan Kaynaklı Dokular Kullanılarak İmal Edilen Tıbbi Cihazlara Dair Yönetmeliğe

uygunluk şartlarını taşıdığı yönündedir.

Bildirim tarihi

19. Bu rapor, yetkili otoriteleri ve Komisyonu bilgilendirmek ve varsa görüşlerini almak üzere [.....] tarihinde Koordinasyondan Sorumlu Yetkili Otorite olan Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna gönderilmiştir.

Ek-III
SPESİFİK RİSK MATERYALİ

1. Spesifik risk materyali tanımı

Kontrol edilebilir veya belirsiz BSE riski olan ülkelerden ya da bunların bir bölgesinden kaynaklanan aşağıdaki hayvanların dokuları spesifik risk materyali olarak kabul edilir.

1.1. Sığır cinsinden hayvanlar bakımından:

a) 12 aydan büyük hayvanların mandibula (alt çene kemiği) hariç, beyin ve gözler dâhil kafatası ve omuriliği,

b) 30 aydan büyük hayvanların kuyruk vertebra, servikal, torasik ve lomber vertebralarının spinöz ve transvers çıkıntıları ve sakrumun ortanca sakral krest ve kanatları hariç ancak dorsal kök gangliyonu dâhil vertebral kolunu,

c) Her yaştaki hayvanların tonsilleri, ince bağırsaklarının son dört metresi, sekum ve mezenteri.

1.2. Koyun ve keçi cinsinden hayvanlar bakımından:

12 aydan büyük olan ya da kalıcı insizörü (kesici dişi) diş etini geçecek şekilde sürmüş olan veya kesimin yapıldığı AB üyesi devletin yetkili otoritesinden onaylı bir metot ile 12 aydan büyük olduğu değerlendirilen hayvanların beyin ve gözler dâhil kafatası ve omuriliği.

2. İhmal edilebilir BSE risk durumuna sahip AB üyesi devletler için spesifik gereklilikler

Kaynağı, ihmal edilebilir BSE riski taşıyan AB üyesi devletlerde bulunan hayvanlardan elde edilen, bu ekin 1.1 numaralı maddesinin (a) bendi ve 1.2 numaralı maddesinde listelenen dokular SRM olarak kabul edilir.