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

CTD KILAVUZU

IRD-KLVZ-02

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	01.01.2006
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	18.01.2022
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	15.11.2022

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: ilac.ruhsat.@titck.gov.tr **İnternet Adresi:** https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

Cilt 2B

Başvuru Sahiplerine Bildiri

Beşeri tıbbi ürünler

Ortak Teknik Doküman (CTD)

dosyasının sunumu ve formatı

Önsöz

Başvuru Sahiplerine yönelik bu Bildiri (BSB) Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin Ek I yükümlülüklerini yerine getirmek üzere hazırlanmıştır.

BSB şu an aşağıdaki ciltler olarak yayımlanmıştır:

Ruhsatlandırma **prosedürlerini** ele alan Cilt 2A

Başvuru dosyasının **sunumu ve formatını** ele alan Cilt 2B

Ruhsatlandırma kılavuzu ele alan Cilt 2C

Yukarıda bahsedilen ciltlerin tüm güncellemeleri Avrupa Komisyonu'nun farmasötik birim internet sitesinde aşağıdaki adreste bulunabilir:

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en

Giriş

Başvuru dosyasının sunumu ile ilgili olan Cilt 2B, ruhsat başvuruları için yapılan dosyaların nasıl derleneceği konusunda rehberlik sunar. Bu kılavuz hazırlanırken ilgili kılavuzlar dikkate alınmıştır (örneğin, ICH internet sitesinde: http://www.ich.org ve Avrupa Komisyonu internet sitesinde yayımlanan dokümanlar).

Başvuru sahiplerine bildirinin güncellemesi olan Cilt 2B CTD de, Kalite, Güvenlilik ve Etkililik açılarından revize edilmiş ICH CTD kılavuzunu içerir (bkz, http://ich.org).

Her modülle ilgili CPMP/ICH kılavuzu listesi eklenmiş olup bunun ruhsat dosyasının hazırlanmasında dikkate alınması gerekmektedir. Bunlar düzenli aralıklarla güncellenecektir.

CTD, üç ICH bölgesi olan Avrupa, ABD ve Japonya'daki ruhsatlandırma makamlarına sunulacak başvuruların planlı şekilde sunumu için uluslararası çapta üzerinde uzlaşmaya varılan bir formattır. CTD'nin hedefi, zaman ve kaynak tasarrufunda bulunmak ve ruhsatlandırma incelemelerini ve iletişimi kolaylaştırmaktır.

CTD, elde edilen veriler için uygun bir format sunmaktadır. Başvuru sahipleri kılavuzda belirtildiği gibi, Ortak Teknik Doküman'ın genel yapısını değiştirmemelidir. Ancak, klinik dışı ve klinik özetlerde, başvuru sahipleri, sonuçların anlaşılmasını ve değerlendirilmesini kolaylaştırmak üzere, teknik bilgilerin mümkün olan en iyi tablo sunumunu vermek gerektiğinde bireysel formatları değiştirebilir.

CTD formatı, tüm başvuru türleri için geçerli olacaktır (yeni kimyasal etkin maddeler, radyofarmasötikler, aşılar, bitkisel ürünler, vs.). Bu formatın belirli bir ürün türüne uygulanabilirliğini belirlemek üzere başvuru sahiplerinin Kuruma danışmaları gerekmektedir.

Terminoloji

Ortak Teknik Doküman uluslararası bir doküman olduğundan, doküman geliştirilirken "etkin madde", "tıbbi ürün" ve "pazarlama ruhsatı" gibi Avrupa'daki hukuki terimler kullanılmamıştır. Başvuru sahiplerine "beşeri tıbbi ürün" teriminin hem farmasötik hem de biyolojik tıbbi ürünleri kapsadığı hatırlatılmaktadır. Aksi belirtilmediği sürece, bu terim, "müstahzar ürün" ile eş anlamlı olarak kullanılmalıdır. Buna benzer şekilde, "etkin madde" terimi, "ilaç maddesi" terimi ile eşanlamlı olarak kullanılmalıdır.

ICH dokümanlarında kullanılan terimler başvurunun CTD bölümünde kullanılabilir.

<u>Ruhsat Başvurularının Sunulması:</u>

Başvuru dosyalarının içeriğine ilişkin mevcut şartlar, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8 inci maddesine ve Ek I'e uygun olarak sunulmalıdır.

Başvuru sahiplerinin, son güncellenmiş bilgileri doğrulamak üzere, aşağıda verilen resmi internet adreslerine başvurmaları önerilmektedir:

Başvuru sahiplerinin en son güncellenen bilgi için:

http://www.titck.gov.tr
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm

Daha önce ruhsatı olan tıbbi ürün dosyalarının yeniden formatlanması

Daha önce ruhsatlandırılmış olan tıbbi ürünlerin dosyalarının yeni CTD formatında yeniden formatlandırılması zorunluluğu yoktur.
Ruhsat sahibi dosyasını yeniden formatlandırmak isterse, bu işlemin yapılmasına izin verilecektir; ancak, söz konusu işlemin dosyanın klinik dışı ve klinik bölümlerinde yapılması tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte, özellikle 1 Temmuz 2007 tarihinden sonra, varyasyonların ve bir ürünün yeni formlarının ele alınmasını kolaylaştırmak üzere, firmaların dokümantasyonun Kalite ile ilgili bölümünü CTD formatına göre gönüllü olarak yeniden formatlandırmaları tavsiye edilmektedir. Bu yeniden formatlandırma işlemi, (mevcutsa) herhangi bir İlaç Ana Dosyası ve ayrıca bütün onaylanan varyasyonları dahil ve entegre ederek, kalite ile ilgili bölümlerin tamamını içermelidir. Ruhsat Sahibi tarafından verilen yazılı bir beyan da sunularak Kalite Modülü'nün içeriğinin/verilerinin onaylanmış Kalite bölümü ile birebir aynı olduğu ve yeniden formatlandırma işleminin sonucunda dosyada herhangi bir değişiklik meydana gelmediği belirtilmelidir.
CTD formatında sunulmuş olan yeniden formatlandırılmış Kalite dokümantasyonun, CTD formatında yeni bir Modül 3 içermesi gerekmektedir, ancak bunun Kalite Uzmanı için imzalanmış şablon ile birlikte, Kaliteye İlişkin Genel Özeti içermesi zorunlu değildir. Modül 1'in sunulması şart değildir. Orijinal Bölüm II biyoeşdeğerlik ile ilgili veri içeriyorsa, bu verilerin Bölüm II'den alınıp, yeni CTD yapısına göre yeniden formatlandırılmaları ve ayrı bir dosyada ekli olarak sunulmaları gerekmektedir.
Yeniden formatlandırılmış dokümantasyonun, bir varyasyon, ürünün farklı dozaj ve formlarındaki sunumu (çeşitleme) veya yenileme ile tercihen aynı zamanda, ancak ayrı olarak sunulması gerekmektedir. Gerektiğinde, yeniden formatlandırılmış (değiştirilmemiş) bilgiler ve aynı zamanda sunulan varyasyon/ çeşitleme veya yenilemeyi destekleyen dokümantasyon arasında net bir ayırım yapılmalıdır.
Bir dosyanın yeniden formatlandırılması, dosya içeriğinde herhangi bir değişiklik olmadığından, yasal açıdan varyasyon tanımına girmez.

Bir ücret alınıp alınmayacağı konusunda Kurum karar verir.

Başvurunun sunulması

Ortak Teknik Doküman beş modül olarak organize edilmiştir.

İdari, ulusal bilgiler Modül 1'de verilmiştir. Bu modül (Başvuru Formu, Kısa Ürün Bilgileri, Ambalaj ve Kullanma Talimatı vb.) gibi idari veriler açısından ulusal gerekliliklerini içerir.

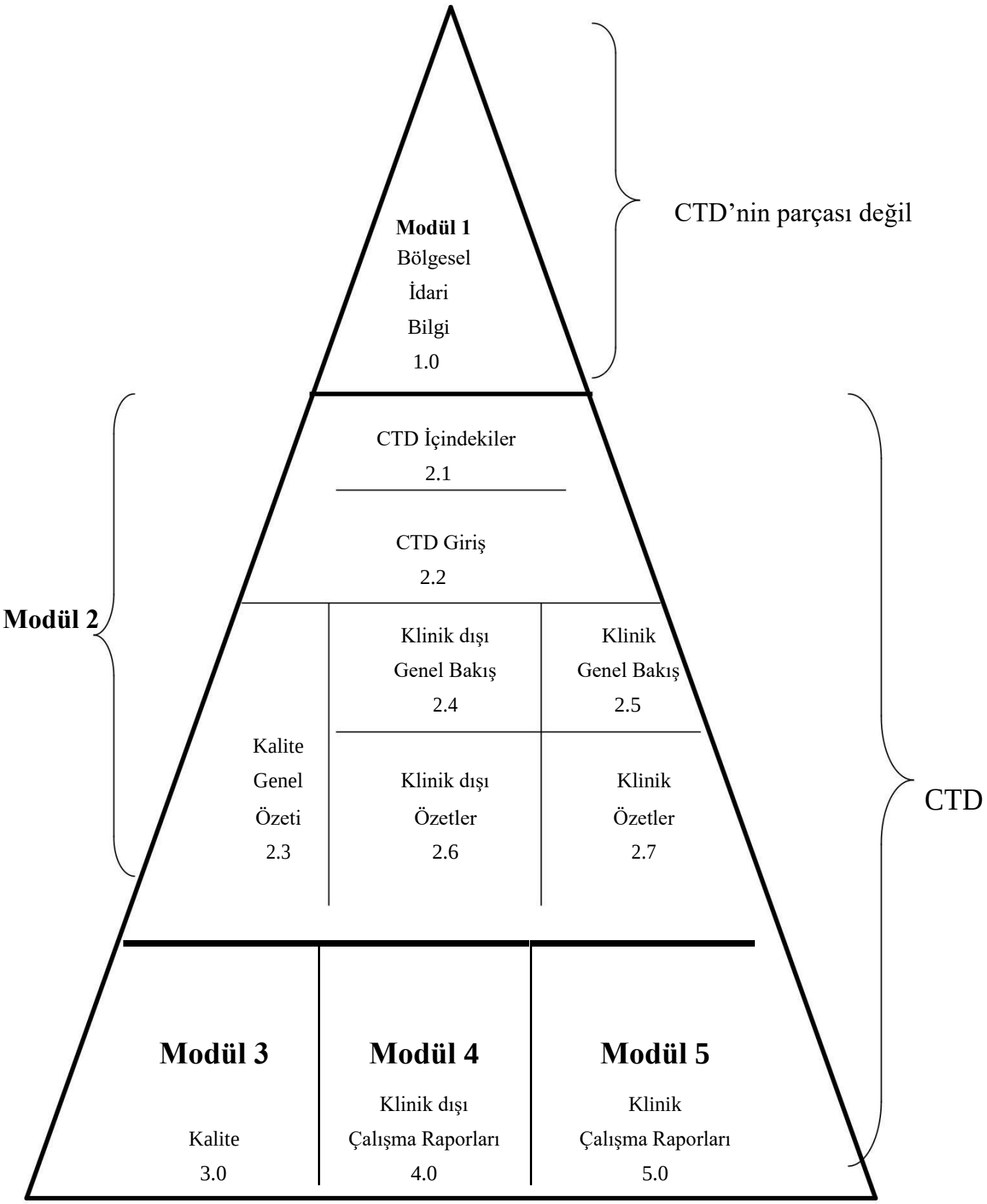
Modül 2, uygun kalifikasyonlara ve deneyime sahip kişiler (uzmanlar) tarafından hazırlanması gereken, yüksek düzeydeki özetleri içermektedir (Genel Kalite Özeti, Klinik Dışı Genel Bakış/ Özetler ve Klinik Genel Bakış/ Özetler). Yasal nedenlerden dolayı, "Uzman Raporu" teriminin kullanılması gerekiyor olsa da, içeriğin, Kaliteye İlişkin Genel Özet, Klinik Dışı Genel Bakış/ Özet ve Klinik Genel Bakış/ Özet dokümanlarında verilmesi beklenmektedir. Eski Uzman Raporlarının yerini şimdi Modül 2 almıştır. Uzmanların eğitimleri ve spesifik uzmanlıkları ile ilgili, Modül 1.4'teki uzmanlar hakkında bilgiler bölümde kısa bilgi sunmaları ve bunu imzalamaları gerekmektedir.

Modül 3'te kimyasal, farmasötik ve biyolojik dokümantasyon sunulmaktadır. Bu bilgilerin Kılavuz M4Q'da belirtildiği gibi yapılandırılmış olması gerekmektedir.

İlaç/ etkin madde ve bir ilaç/ tıbbi ürün üzerinde gerçekleştirilen Toksikolojik ve Farmakolojik Testlere ilişkin dokümantasyon Klinik Dış Özetlerde (Modül 2'den) ve Klinik Dışı Çalışma Raporları tarafından (**Modül 4**) sağlanması gerekir. Bu raporların Kılavuz M4S'te belirtilen şekilde sunulmaları gerekir.

İlaç/ tıbbi ürün ile ilgili yürütülen Klinik Çalışmalara ilişkin dokümantasyon, Klinik Özetlerden (Modül 2'den) ve Klinik Araştırma Raporlarından (**Modül 5**) temin edilmesi mümkündür. Bu raporların Kılavuz M4E'te belirtilen şekilde sunulmaları gerekir.

CTD’nin Organizasyon Yapısının Şematik Gösterimi



CTD'nin Hazırlanması ve Organize Edilmesi

Temel verinin gözden geçirilmesini ve gözden geçiricinin başvuru içeriklerine hızlı bir şekilde yönelmesini kolaylaştırmak için CTD'nin tüm aşamalarında bilgilerin gösterimi net ve şeffaf olmalıdır. Metinler ve tablolar, belgenin A4 kâğıdına basılabilecek şekilde kenar boşlukları kullanılarak hazırlanmalıdır. Sol boşluk dosyalama yapıldığında bilginin görülemez olmasını engelleyecek şekilde yeterli genişlikte olmalıdır. Metin ve tablolar için font büyüklükleri fotokopi çekildikten sonra bile kolaylıkla okunabilecek tipte ve boyutta olmalıdır. Times News Roman 12 punto font metin için tavsiye edilir. Kısaltmalar ve kısa adlar her modülde ilk kullanıldığında tanımlanmalıdır.

Sayfa Numaralandırma ve Gruplandırma

Her belge CHMP /ICH/2887/99 Revizyon 1 CTD Organizasyonu tavsiyesi doğrultusunda hazırlanmalıdır.

Farklı Başvuru Türleri İçin Özel Kılavuz

Bu format, spesifik başvuru/tıbbi ürün türleri için bazı uyarlamaları gerektirse de, tüm müstahzar /tıbbi ürünler kategorilerine (yeni kimyasal maddeler, radyofarmasötikler, aşılar, bitkiseller, vb.) ve tüm başvuru türlerine (tek başına, jenerikler, biyobenzerler vb.) başvuru için öngörülmüştür.

Söz konusu format, başarılı bir onay almak için hangi çalışmaların gerektiğine işaret etmeyi değil, başvuruya dahil olan bilgilerin nasıl uygun şekilde organize olacağını göstermeyi hedeflemektedir. Eğer spesifik bir başlık altında herhangi bir bilgi bulunmaz veya gerekli değil ise, başvurunun o kısmı "geçerli değil" veya "ilgili değil" şeklinde işaretlenmeli iken bölüm başlığı ve eğer gerekliyse çalışmanın yokluğuna dair bir gerekçe Kalite Genel Özeti, Klinik Dışı Genel Özet ve Klinik Genel Özet'te verilmelidir.

Başvuru sahiplerinin **yerleşmiş tıbbi kullanım (bibliyografik), jenerik, biyobenzer, hibrit ve ürünün farklı doz ve şekillerde sunumu (çeşitleme)** için, Klinik dışı/klinik genel bakışlar/özetlerin, başvuru temelli özel konulara odaklanmaları gerekmektedir. Başvuru sahipleri ayrıca BSB'nin Bölüm 1 Cilt 2A Ruhsatlandırma Prosedürlerini göz önünde bulundurmalıdır.

Jenerik, biyobenzer ve hibrit başvurular için alınan ve ürünün farklı doz ve şekillerde sunumları (çeşitleme) için "eski" formatta yapılmış olan önceki başvurulara çapraz referanslar kabul edilecektir. Zaten değerlendirilmiş ve ruhsatlandırılmış "eski" dokümantasyonun CTD formatına tekrar formatlandırılması gerekli değildir.

1. Yerleşmiş tıbbi kullanım (bibliyografik) başvurular

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 9 uncu maddesinin birinci fıkrasının (a) bendinin 2 numaralı alt bendi uyarınca yapılan başvurularda, Klinik dışı/klinik genel bakışlar/özetler tıbbi ürünün bileşeninin/bileşenlerinin, ilgili Yönetmeliğin Ek I'inde verildiği gibi kabul edilebilir güvenlilik düzeyi veya etkililik ile iyi yapılandırılmış kullanımının olduğunu göstermelidir.

Modül 2'de tablolanmış klinik veya klinik dışı özetler verilmelidir. Tablolar, kullanım süresi çok eski olan ve iyi bilinen maddeler için gerekli olmayabilir ancak bunun için uygun bir gerekçe gerekli olacaktır. Genel Özetler her zaman bulunmalıdır.

2. Bilgilendirilmiş muvafakatlı, eşdeğer, hibrit veya biyobenzer başvuruları

2a) Ruhsat sahibinin onamı;

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 9 uncu maddesinin birinci fıkrasının (a) bendinin 1 inci alt bendine dayanarak yapılan başvurular, referans tıbbi ürün ruhsat sahibinin onay vermesi durumunda referans tıbbi ürün dosyasında bulunan uzman raporlarına veya kalite/klinik dışı/klinik genel bakışlar/özetleri içeren dokümantasyona atıfta bulunabilir.

2b) Eşdeğer, hibrit tıbbi ürünler ve biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin başvurular;

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 9 uncu maddesinin birinci fıkrasının (a) bendinin 4 üncü alt bendi, aynı yönetmeliğin 9 uncu maddesinin birinci fıkrasının (b) ve (c) bendlerine göre yapılan başvurular için Modül 2 Genel Kalite Özeti, Klinik Dışı Genel Bakış ve Klinik Genel Bakış içermelidir. Klinik dışı ve Klinik Özetler verilebilir fakat bunlar yalnızca eğer dokümantasyon içinde yeni ek çalışmalar varsa zorunludur.

3. Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik'e Bağlı Olarak Yapılan Varyasyon Başvuruları

1 Ocak 2007'den sonra tüm varyasyon başvuruları CTD formatı kullanılarak yapılmalıdır. Fakat, "eski" format dokümantasyonuna çapraz referans kabul edilecektir, çünkü içerik aynıdır. Herhangi bir "eski" formata yapılan net referanslar gereklidir.

Örnekler:

- Varyasyonu destekleyen herhangi bir yeni (ek ya da revize) veri CTD formatı kullanılarak sunulmalıdır.
- Değişmemiş herhangi bir verinin sunulması gerekiyorsa, örneğin, Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz gereği onaylanan özelliklerin bir kopyasının sunulmasının gerekli olabileceği durumlarda, ruhsat sahibi daha sonra bu özellikleri yeni CTD formatına güncellemelidir. Ruhsat sahibi biçimlendirilmiş herhangi bir belgenin değişmediğine dair beyan vermelidir, böylece ileride yapılacak olan herhangi bir varyasyon başvurusu için bu "güncellenmiş" (CTD) özelliklerini kullanabilir olacaktır.

Çapraz referans sadece bir onaylı veriye yapılmış ise, veriye sahip dosya "eski" format olsa bile (Bölüm ve kısım) çapraz referans yapılabilir. Eğer ruhsat sahibi (değişmemiş) veriyi yeni CTD formatında sunmak ister ise, bu ilerideki varyasyonların ele alınmasını kolaylaştıracağı için bu

şekilde başvuru da kabul edilebilir. Ancak ruhsat sahibi tekrar biçimlendirilmiş belgenin değişmediğine dair beyan vermelidir.

Tip IA/IB ve Tip II Varyasyon Başvuruları ve bunların destekleyici dokümantasyonu – uygun olduğu yerde – Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz doğrultusunda sunulmalıdır.

4. Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik'e Bağlı Olarak Yapılan Çeşitleme Başvuruları

Klinik dışı/klinik genel bakışlar/ özetler özellikle aşağıdaki ögelere odaklanmalıdır:

- Ruhsatlı beşeri tıbbi ürün çalışmalarına ek olarak yapılan çalışma sonuçlarının değerlendirmesi. Sonuçlar, yayımlanan literatür ve önceki sunumlardan ile bilinenler perspektifinde tartışılmalıdır. Ek çalışmalar bu Başvuru Sahiplerine Bildirim'de verilen tablo formatlarında sunulmalıdır.
- İlgili madde ve çeşitleme başvurusuna ilişkin güncel yayımlanmış literatür sunulmalıdır. Dokümantasyon bu amaçla kullanılmak için kabul edilebilir hakemli dergilerde yayımlanmış açıklamalı makaleleri içerebilir.
- Beşeri tıbbi ürün veya terapötik grup özellikleri ile ilgili bilinen veya bundan çıkarılan Kısa Ürün Bilgileri'ndeki (KÜB) her iddia klinik dışı/klinik genel bakış/özetlerde tartışılmalı ve yayımlanan literatür veya ek çalışmalarla kanıtlanmalıdır.

1 Temmuz 2007 tarihinden sonra, ürünün çeşitleme başvurularının CTD formatı kullanılarak sunulması gerekmektedir. Ancak, dosyanın daha önce değerlendirilmiş ve ruhsatlandırılmış olan "eski" bölümlerine referans yapılabilir; söz konusu referanslar yalnızca bu bölümler için herhangi bir ek veri sunulmadığı durumlarda yapılabilir. Bu gibi durumlarda, daha önceden değerlendirilmiş ve ruhsatlandırılmış olan "eski" dokümantasyonu yeniden formatlandırmak şart değildir.

Modül 1 ve 2 daima sunulmalıdır. Yeni klinik veya klinik dışı verilerin sunulmadığı durumlarda ilgili genel bakış/ özetlerin yerine uzman raporları gelebilir. Ancak, başvuruyu desteklemek üzere sunulan yeni bilgileri veya verileri kapsamak üzere yeni CTD formatında özet ve genel bakış bölümünün sunulması şarttır. CTD formatındaki bu özete/ genel özete bütün konu başlıkları (numaralar ve başlıklar) dahil edilmelidir, ancak çapraz referans yapılabileceği durumlarda, veriler değişmediğinden, "Değiştirilmemiştir" gibi (veya benzer) bir beyanın dahil olması şarttır.

Ruhsat sahiplerine, ürünün yeni sunum formlarına ilişkin çeşitleme başvurularına ilişkin kalite verilerini CTD formatında sunmanın yanı sıra, bütün yitilikleri/farmasötik şekilleri kapsayan kapsamlı bir CTD Modül 3 elde etmek üzere, değerlendirilmiş ve ruhsatlandırılmış "eski formattaki" Bölüm II'nin tamamen yeniden formatlandırılması önerilmektedir. İstisnai olarak, birden çok yitilikte ve/veya farmasötik şekilde, beşeri tıbbi ürün çeşitlemesinin Kalite modülü yalnızca yeni yitilik/farmasötik şekli ile ilgili verileri dahil edebilir ve ilgili "eski" kalite verilerine çapraz referans yapabilir. Bir sonraki varyasyonun "eski" bölümü etkilediği durumda, ruhsat sahiplerinin (en azından) ilgili bölümü CTD formatında "yeniden formatlandırmaları" gerekmektedir.

4. Yenileme Başvuruları:

1 Ocak 2007 tarihi itibariyle, yenileme için yapılan bütün başvuruların CTD formatını kullanarak sunulması gerekir. Yenilemelerin işlenmesi hakkındaki İlgili kılavuzlar/tavsiyelerde belirtilen kılavuzluk dikkate alınmalıdır.
Bkz. Cilt 2C, http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm

Tıbbi bitkisel ürünlere ilişkin özel kılavuz

Bu doküman çerçevesinde, "bitkisel maddeler ve preparatlar" terimleri "Avrupa Farmakopesi'nde tanımlandığı gibi, "bitkisel ilaç ve bitkisel preparatlar" terimlerine eşdeğer olarak kabul edilmelidir.

Referans kolaylığı sağlamak üzere, Modül 2 ve 3'teki bölüm başlıkları kopyalanmıştır. Bölüm başlıklarının altındaki metinler yalnızca tıbbi bitkisel ürünlere ilişkin açıklamalar ve tasvirlerdir. Bu bölümlerin içeriği Ajans tarafından yayımlanan Kılavuz'da açıklanan ilgili bilgileri dahil etmelidir.

Bitkisel tıbbi ürünlere ait spesifik bilgi için buraya bakınız:

- Modül 2
- Modül 3

Etkin Madde Ana Dosyasına İlişkin Bilgi (EMAD)

EMAD prosedürüne ilişkin mevcut kılavuz (CHMP QWP/227/02)[3] prensip itibariyle uygulanır; yani, bir beşeri tıbbi ürün için ruhsat almak üzere başvuruda bulunan başvuru sahibinin sorumluluğu, EMAD'ın tamamının, diğer bir deyişle, başvuru sahibinin "açık" bölümünün ve etkin madde üreticisinin "kapalı" bölümünün yetkili makamlara etkin madde üreticisi tarafından CTD formatında doğrudan sunulmasını ve ruhsat başvurusu ile aynı zamanda varmasını sağlamaktır. "Onay Mektubu"nun bir kopyası, Modül 1'de, Başvuru Formu'nda Ek 6.10'a dahil edilmeli ve başvurunun yapıldığı yetkili makama hitaben yazılmalıdır.

EMAD'ın başvuru sahibine "açık" olan bölümü, CTD formatında sunulan kaliteye ilişkin dokümantasyonun 3.2.S bölümüne dahil olmalıdır.

EMAD'da, etkin madde üreticisinin "kapalı" bölümü CTD'nin Modül 3.2.S yapısını izlemelidir. Etkin madde üreticisinin "kapalı" bölümüne dahil olan bilgiler için Genel Kalite Özeti de EMAD'ın bir bölümü olarak sunulmalıdır.

Kalite verilerinin bir bölümü olarak sunulan CTD formatında yeni bir EMAD başvurusu yapıldığı zaman, EMAD'ın tamamı (EMAD'da açık ve kapalı bölümler ve Genel Kalite Özeti) CTD formatında sunulmalıdır.

[3] Önceki Avrupa İlaç Ana Dosyası'nın (EDMF) CPMP/QWP/227/02 Etkin Madde Ana Dosyası Prosedür kılavuzu http://www.emea.eu.int/htms/human/qwp/qwpdraft.htm

EMAD'ın Varyasyonları:

EMAD'ın bir bölümünde değişiklik yapılmışsa, söz konusu değişikliğe ilişkin dokümantasyonun CTD formatında sunulması gerekir. EMAD sahibinin bu süreçte EMAD'ın tamamını yeniden formatlandırılması tavsiye edilir. Böylece, ilgili EMAD'daki verileri etkileyen değişiklikler/ varyasyonların ele alınması kolaylaşacaktır.

EMAD sahibi aşağıdakiler arasında net bir ayırım yapmalıdır:

- Kurum tarafından daha önce değerlendirilmiş olan EMAD verilerinin yeniden formatlandırılması,
- EMAD verilerindeki değişikliği destekleyen yeni dokümantasyon.

Bir EMAD, verilerde herhangi bir değişiklik olmadan, CTD formatında yeniden formatlandırılmışsa, EMAD sahibi tarafından, o EMAD içeriğinin, EMAD'ın mevcut versiyonu ile birebir aynı olduğunu garantileyen imzalı bir beyan sunulmalıdır.

EMAD yeniden formatlandırıldıktan sonra, EMAD'ın CTD formatındaki yeni "açık" bölümü, EMAD sahibi tarafından ilgili ruhsat sahibine gönderilmeli, böylece, ruhsat sahibinin ilgili EMAD'ın kullanılmış olduğu bütün ruhsatlarını güncelleyebilmesi mümkün kılınmalıdır. Beşeri tıbbi ürünün dosyasındaki ilgili kalite verilerinin yeniden formatlandırılmasına gerek kalmadan, EMAD'ın CTD formatında sunulması kabul edilecektir.

EMAD verilerinde bir değişiklik olması durumunda, ilgili varyasyonun ruhsat sahibi tararafından yetkililere sunulması gerekir. Bir EMAD'ın kullanıldığı ruhsatlarda, ruhsatlı ürün için yapılan çeşitleme başvurularında, EMAD Sahibi EMAD'ın tamamını CTD formatında yeniden formatlandırmalı ve böylece "eski" EMAD formatına çapraz referans yapmak yerine, ürünün çeşitleme başvurusuna "yeni" EMAD formatının dahil olmasını sağlamalıdır.

Avrupa Farmakopesi'nde Avrupa Uygunluk Sertifikası'na ilişkin monograflar (Certificate of European Pharmacopoeia - CEP)

Başvuru sahipleri, Avrupa Farmakopesi'nde açıklanan ilaç maddeleri için Modül 3'te gereken bilgilerin bazılarının yerine CEP şemasını kullanabilir.

Etkin Madde bölümü, Modül 3.2.S'nin ilgili bölümlerinde yer alan Uygunluk Sertifikası'na referans yapmalıdır. Uygunluk Sertifikaları, ilgili bölümlerin yerine geçmek üzere değerlendirildiğinden, Uygunluk Sertifikası tarafından kapsanmayan teknik madde özellikleri dışında ek bilgiye ihtiyaç olmayacaktır (örn. Uygunluk Sertifikası spesifik bir teknik dereceyi açıklamaz).

Uygunluk Sertifikalarının (ekler dahil) kapsamlı bir kopyası Modül 1 ve Modül 3 R'de ve Başvuru Formu ek 6.10'da sunulmalıdır.

Uygunluk Sertifikası ile BSE/TSE uyumluluğu da gösterilebilir.

Avrupa Topluluğu'nun Kalite, Güvenlilik ve Etkililiğe ilişkin Kılavuzu

Ruhsat başvurusuna ilişkin dosya hazırlanırken, başvuru sahiplerinin "Avrupa Topluluğu'nda tıbbi ürünlere ilişkin kurallar"da Cilt 3A, 3B, 3C: Beşeri ilaç/ tıbbi ürünlerin kalite, güvenlilik ve etkililiği ile ilgili kılavuzlar ve Tescilli Tıbbi Ürünler Komitesi tarafından benimsenen müteakip güncellemelerde Komisyon tarafından yayımlanan, ilaçların/ tıbbi ürünlerin kalite, güvenlilik ve etkililiğine ilişkin Topluluk kılavuzunu dikkate almaları gerekir. ICH sürecinde benimsenen kılavuzlar, CPMP tarafından benimsendikten ve yayımlandıktan sonra, Topluluk kılavuzları olarak değerlendirilir. İlgili Topluluk veya ICH kılavuzlarına yapılan referanslar ilgili bölümlere veya dosyanın her bölümüne dahil edilmiştir. Topluluk/ ICH kılavuzlarının son güncellemeleri için, başvuru sahiplerinin http://www.emea.eu.int.index/indexh1.htm adresindeki EMEA web sitesine başvurmaları önerilmektedir (Ruhsatlandırmaya İlişkin Kılavuz ve Prosedürler – Kılavuz Notu)

Dosyanın kalite ile ilgili bölümünde, Avrupa Farmakopesi'nin monografları ve genel bölümleri de geçerlidir. Ruminant orijinli bütün malzemelerin de Uygunluk Sertifikası şartlarına uymaları gerekir.

Korelasyon Tablosu

CTD (BSB, Cilt 2B, Mayıs 2006 baskısı) ve BSB, Cilt 2B (1998 baskısı) Karşılaştırması

MODÜL 1 – İDARİ BİLGİLER VE KULLANMA TALİMATI

CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, Mayıs 2006 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
1.0	Kapak yazısı		
1.1	Kapsamlı içindekiler tablosu	---	
1.2	Başvuru Formu	İdari Bilgiler	I A
1.3	Ürün Bilgileri	Kısa Ürün Bilgileri, Etiketleme ve prospektüs	I B
1.3.1	Kısa Ürün Bilgileri, Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatı	Kısa Ürün Bilgileri Kısa Ürün Bilgileri, ve prospektüs önerileri	I B 1
1.3.2	Taslaklar		I B 2
1.3.3	Örnekler		
1.3.4	Okunabilirlik Testi		
1.3.5	Üye Devletlerde Güncel Onaylanmış KÜB'ler	Üye Ülkelerce dana önce onaylanmış KÜB'ler	I B 3
1.3.6	Braille		
1.4	Uzmanlar Hakkında Bilgi	Uzman Raporları: Uzmanların İmzaları	I C
1.4.1	Kalite		
1.4.2	Klinik Dışı		
1.4.3	Klinik		
1.5	Farklı başvuru türleri için özel şartlar	---	
1.5.1	Bibliyografik Başvurulara İlişkin Bilgi	---	
1.5.2	Jenerik, Hibrit veya Biyobenzer Başvurulara İlişkin Bilgi	---	
1.5.3	Alerjen Ürün Başvurularına İlişkin Bilgi		
1.5.4	İstisnai Ruhsatlandırma		
1.5.5	Koşullu Ruhsatlandırma		
1.6	Çevresel Risk Değerlendirmesi	Çevresel risk değerlendirmesi	
1.6.1	Non-GDO	Çevresel risk değerlendirmesi / ekotoksisite (non -GDO için)	III R
1.6.2	GDO	Genetik değişikliğe uğratılmış organizmalar (GDO'lar) içeren veya bu GDO'lardan oluşan ürünlerin çevresel risk değerlendirmelerine ilişkin veriler	II H
1.8	Farmakovijilansa İlişkin Bilgi		
1.8.1	Farmakovijilans Sistemi		
1.8.2	Risk yönetim Sistemi		
1.9	Klinik Çalışmalara İlişkin Bilgi		

MODÜL 2 – ORTAK TEKNİK DOKÜMANLARIN ÖZETLERİ

CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
2.6	Klinik Dışı Özet	Toksikofarmakolojik uzman raporuna ekler	I C 2
2.6.1	Farmakoloji Yazılı Özeti	Yazılı Özet	I C 2
2.6.2	Farmakoloji Tablo Özeti	Tablo formatları	I C 2
2.6.3	Farmakokinetik Yazılı Özeti	Yazılı Özet	I C 2
2.6.4	Farmakokinetik Tablo Özeti	Tablo formatları	I C 2
2.6.5	Toksikoloji Yazılı Özeti	---	---
2.6.6	Toksikoloji Tablo Özeti	Tablo formatları	I C 2
2.7	Klinik Özet	Klinik uzman raporuna ekler	I C 3
2.7.1	Biyofarmasötikler ve İlgili Analitik Yöntemlerin Özeti	Yazılı Özet	I C 3
2.7.2	Klinik Farmakoloji Çalışmalarının Özeti	Yazılı Özet	I C 3
2.7.3	Klinik Etkinlik Özeti	Yazılı Özet	I C 3
2.7.4	Klinik güvenilirlik Özeti	Yazılı Özet	I C 3
2.7.5	Bireysel Çalışmalara Ait Özetler	Tablo formatları	I C 3

MODÜL 3 – KALİTE

CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
3.1	MODÜL 3 İÇİNDEKİLER TABLOSU	---	---
3.2	VERİLER	Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik Dokümantasyon	II
3.2.S	ETKİN MADDE		
3.2.S.1	Genel Bilgi	Bilimsel Veriler	II C 1.2
3.2.S.1.1	İsimlendirme (nomenklatür)	İsimlendirme (nomenklatür)	II C 1.2.1
3.2.S.1.2	Yapı	Tanım: Yapısal formül	II C 1.2.2
3.2.S.1.3	Genel Özellikler	Fiziko-kimyasal karakterizasyon	II C 1.2.5
3.2.S.2	Üretim	Üretim	II C 1.2.3
3.2.S.2.1	Üretici(ler)	Üretim kaynağı/kaynaklarının ad (ları) ve adres(ler)i	II C 1.2.3
3.2.S.2.2	Üretim İşlemleri ve İşlem Kontrollerinin Açıklaması	Sentetik yol veya üretim yolu	II C 1.2.3
3.2.S.2.3	Malzemelerin Kontrolü	Üretim sırasında kalite kontrolü	II C 1.2.4
3.2.S.2.4	Kritik Aşamaların ve Ara Ürünlerin Kontrolü	Üretim sırasında kalite kontrolü	II C 1.2.4
3.2.S.2.5	Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi	---	---
3.2.S.2.6	Üretim proseslerini Geliştirme	---	
3.2.S.3	Karakterizasyon		
3.2.S.3.1	Yapı ve Diğer Özelliklerin Tanımı	Kimyasal gelişim	II C 1.2.5
3.2.S.3.2	Safsızlık	Safsızlık	II C 1.2.6
3.2.S.4	Etkin Maddenin Kontrolü	Spesifikasyonlar ve rutin testler	II C 1.1
3.2.S.4.1	Spesifikasyonlar	Spesifikasyonlar ve rutin testler	II C 1.1
3.2.S.4.2	Analitik Prosedürler	Spesifikasyonlar ve rutin testler	II C 1.1
3.2.S.4.3	Analitik Prosedürlerin Validasyonuı	Kimyasal gelişim: Analitik Validasyon	II C 1.2.5
3.2.S.4.4	Seri Analizleri	Seri analizi	II C 1.2.7
3.2.S.4.5	Spesikfikasyonların Gerekçeleri	Kimyasal gelişim: Rutin testler ve standartların seçimine ilişkin görüşler	II C 1.2.5
3.2.S.5	Referans Standartlar veya Malzemeler	Kimyasal gelişim: Primer referans malzemelerinin eksiksiz karakterizasyonu	II C 1.2.5
		Seri Analizi: Referans malzemeleri	II C 1.2.7
3.2.S.6	Kap Kapak Sistemi		
3.2.S.7	Stabilite	Etkin Madde/ler Üzerindeki Stabilite Test(ler)i	II F1

3.2.P	TIBBİ ÜRÜN		
3.2.P.1	Tıbbi Ürünün Tanımı ve Bileşimi	Bileşim ve kap (kısa tanımlama)	II A1 II A2

MODÜL 3 – KALİTE

CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
3.2.P.2	Farmasötik Gelişim	Farmasötik gelişim ve klinik araştırma formülleri	II A 4 II A3
3.2.P.2.4	Kontroller ve kritik aşamaların ve ara ürünleri	Üretim Süreci (süreç-içi kontroller ve ilacın birleştirilmesi işlemleri dahil) Ara ürünler üzerindeki kontrol testleri	II B3 II D
3.2.P.3	Üretim	Hazırlık Yöntemi	II B
3.2.P.3.1	Üretici(ler)	İdari Bilgiler	I A
3.2.P.3.2	Seri formülü	Üretim Formülleri	II B 1
3.2.P.3.3	Üretim İşlemleri ve İşlem Kontrollerinin Açıklaması	Üretim Prosesi (proses-içi kontroller ve ilacın birleştirilmesi işlemleri dahil)	II B 2
3.2.P.3.4	Kritik Aşamaların ve Ara Ürünlerin Kontrolü	Üretim işlemi (proses-içi kontroller ve ilacın birleştirilmesi işlemleri dahil)	II B 2
3.2.P.3.5	İşlem Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi	İşlemlerin validasyonu	II B 3
3.2.P.4	Yardımcı Maddelerin kontrolü	Yardımcı Madde(ler)	II C 2
3.2.P.4.1	Spesifikasyonlar	Spesifikasyonlar ve rutin testler	II C 2.1
3.2.P.4.2	Analitik prosedürler	Spesifikasyonlar ve rutin testler	II C 2.1
3.2.P.4.3	Analitik prosedürlerin validasyonu	Bilimsel veriler	II C 2.2
3.2.P.4.4	Spesifikasyonların gerekçelendirilmesi	Bilimsel veriler	II C 2.2
3.2.P.4.5	İnsan veya hayvan kaynaklı yardımcı maddeler	---	
3.2.P.4.6	Yeni Yardımcı Maddeler (*A 3'e referans*)	Farmakopide tanımlanmamış yardımcı madde(ler) Bilimsel veriler	II C 2.2.1 II C 2.2
3.2.P.5	Tıbbi ürünün kontrolü	Bitmiş Ürünler Üzerindeki Kontrol Testleri	II E
3.2.P.5.1	Spesifikasyon(lar)	Ürün Spesifikasyonları Önerilen raf ömrü için kalite sepisifikasyonları	II E 1.1 II F 2
3.2.P.5.2	Analitik prosedürler	Kontrol Yöntemleri	II E 1.2
3.2.P.5.3	Analitik prosedürlerin valildasyonu	Yöntemlerin analitik validasyonu	II E 2.1
3.2.P.5.4	Seri analizleri	Seri analizi	II E 2.2
3.2.P.5.5	Safsızlıkların özellikleri	---	
3.2.P.5.6	Şartnamelerin gerekçelendirilmesi	Rutin testler ve standartların seçimine ilişkin görüşler	II E 2.1
3.2.P.6	Referans Standartlar veya Malzemeler	Seri analizi: Referans malzemeler	II E 2.2
3.2.P.7	Kap Kapak Sistemi	Ambalaj Malzemeleri (İç Ambalaj)	II C 3
3.2.P.8	Stabilite	Bitmiş Ürünler Üzerindeki Stabilite Testleri	II F 2
3.2.A	EKLER		
3.2.A.1	Tesisler ve Ekipman	---	
3.2.A.2	Beklenmedik Ajanların Güvenlik Değerlendirmesi	---	
3.2.A.3	Yardımcı Maddeler	---	
3.2.R	BÖLGESEL BİLGİLER	Prosesin validasyonu	-II B3--
3.3	LİTERATÜR REFERANSLARI	DİĞER BİLGİLER	II Q

MODÜL 4 – KLİNİK DIŞI ÇALIŞMA RAPORLARI

CTD	CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)	BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)	BSB
4.1	MODÜL 4 İÇİNDEKİLER TABLOSU	---	---
4.2	ÇALIŞMA RAPORLARI	TOKSİKOFARMAKOLOJİK DOKÜMANTASYON	III
4.2.1	FARMAKOLOJİ	FARMAKODİNAMİ	III F
4.2.1.1	Primer farmakodinamik	Önerilen endikasyonlarla ilgili farmakodinamik etkiler	III F 1

4.2.1.2	Sekonder farmakodinamik	Genel farmakodinamik	III F 2
4.2.1.3	Güvenilirlik farmakolojisi	Genel farmakodinamik	III F 2
4.2.1.4	Farmakodinamik ilaç etkileşimleri	İlaç etkileşimleri	III F 3
4.2.2	FARMAKOKİNETİK	FARMAKOKİNETİK	III G
4.2.2.1	Analitik Yöntemler ve Validasyon Raporları	Diğer Bilgiler	III Q
4.2.2.2	Emilim	Tek doz sonrası farmakokinetik	III G 1
		tekrar uygulama sonrası farmakokinetik	III G 2

MODÜL 4 – KLİNİK DIŞI ÇALIŞMA RAPORLARI

CTD	**CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)**	**BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)**	**BSB**
4.2.2.3	Dağılım	Normal ve gebe hayvanlarda dağılım	III G 3
4.2.2.4	Metabolizma	Biyotransformasyon	III G4
4.2.2.5	Atılım	Farmakokinetik	III G 1, 2
4.2.2.6	Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri (klinik dışı)	---	
4.2.2.7	Diğer farmakokinetik çalışmalar	---	
4.2.3.1	Tek doz toksisitesi	Tek doz toksisite çalışmaları	III A 1
4.2.3.2	Tekrar doz toksisitesi	Tekrar doz toksisite çalışmaları	III A 2
4.2.3.3	Genotoksisite	Mutajenik Potansiyel	III D
4.2.3.4	Karsinojeniklik	Karsinojen Potansiyel	III E
4.2.3.5	Reprodüktif ve gelişimsel toksisite	Reprodüktif Fonksiyon	III B
		Embriyofetal ve Perinatal Toksisite	III C
4.2.3.6	Lokal tolerans	Lokal Tolerans	III H
4.2.3.7	Diğer toksisite çalışmaları	Diğer Bilgiler	III Q
4.3	LİTERATÜR REFERANSLARI	DİĞER BİLGİLER	III Q

MODÜL 5 – KLİNİK ÇALIŞMA RAPORLARI

CTD	**CTD (BSB, Cilt 2B, 2001 baskısı)**	**BSB, Cilt 2B (1998 baskısı)**	**BSB**
5.1	MODÜL 5 İÇİNDEKİLER TABLOSU	---	---
5.2	BÜTÜN KLİNİK ÇALIŞMALARA AİT TABLO ŞEKLİNDEKİ LİSTELER	KLİNİK DOKÜMANTASYONA İLİŞKİN UZMAN RAPORU, EK 2: YAZILI ÖZET – TABLO ŞEKLİNDE GENEL ÖZET	I C 3
5.3	KLİNİK ÇALIŞMA RAPORLARI	KLİNİK DOKÜMANTASYON	IV
5.3.1	Biyofarmasötik çalışma raporları	Farmakokinetik	IV A 2
5.3.2	İnsan biyomateryalleri kullanılarak yürütülen farmakokinetik çalışmalara ilişkin raporlar	Farmakokinetik	IV A 2
5.3.3	İnsanlar ile ilgili farmakokinetik (PK) çalışmalarının raporları	Farmakokinetik	IV A 2
5.3.4	İnsanlar ile ilgili farmakodinamik (PD) çalışmalarına ilişkin raporlar	Farmakodinamik	IV A 1
5.3.5	Etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarına ilişkin raporlar	Klinik Araştırmalar	IV B 1
5.3.6	Pazarlama sonrası deneyimlere ilişkin raporlar	Pazarlama sonrası deneyim (var ise)	IV B 2
5.3.7	Vaka rapor formları ve bireysel hasta listeleri, sunulduğunda	*Her bir klinik araştırma raporuna ait ekler bölümü,sunulduğunda (Ek 16.3)*	IV B 1
5.4	LİTERATÜR REFERANSLARI	YAYIMLANMIŞ VE YAYIMLANMAMIŞ DENEYİM (1 HARİCİNDE)	IV B 3
		DİĞER BİLGİLER	IV Q

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
01	18.01.2022	
02	18.11.2022	Kılavuz formatında güncelleme gerçekleştirilmiştir.