



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

**KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILAN  
BİYOLOJİK TIBBİ ÜRÜNLERİN KALİTE  
GEREKLİLİKLERİNE İLİŞKİN KILAVUZ**

KAD-KLVZ-28  
(22 Ocak 2024)  
Rev.00

|   |    |
|---|----|
| 1. GİRİŞ .....  | 4  |
| 1.1. Amaç ve Dayanak .....  | 4  |
| 1.2. Kapsam .....   | 4  |
| 1.3. Tüm Araştırma Ürünleri İçin Genel Hususlar .....   | 5  |
| 1.4. Verilerin Sunulması.....   | 5  |
| 1.5. Tanımlar .....   | 5  |
| 2. BİYOLOJİK ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN BİYOLOJİK, KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER..... | 6  |
| 2.S Etkin Madde.....  | 6  |
| 2.S.1 Genel Bilgiler.....   | 6  |
| 2.S.2 Üretim.....   | 6  |
| 2.S.3 Karakterizasyon.....  | 9  |
| 2.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü.....  | 9  |
| 2.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller .....   | 11 |
| 2.S.6 Kap Kapak Sistemi .....   | 12 |
| 2.S.7 Stabilite .....   | 12 |
| 2.P Klinik Araştırma Ürünü .....  | 13 |
| 2.P.1 Klinik Araştırma Ürününün Tanımı ve Kompozisyonu .....  | 13 |
| 2.P.2 Farmasötik Gelişim.....   | 13 |
| 2.P.3 Üretim .....  | 14 |
| 2.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü .....  | 15 |
| 2.P.5 Klinik Araştırma Ürününün Kontrolü.....   | 16 |
| 2.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller .....   | 17 |
| 2.P.7 Kap Kapak Sistemi .....   | 17 |
| 2.P.8 Stabilite .....   | 17 |
| ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASI EKLERİ .....  | 18 |
| A.1 Tesisler ve Ekipman .....   | 18 |
| A.2 Beklenmedik Ajanların Güvenlilik Değerlendirmesi.....   | 18 |
| TSE Ajanları.....   | 18 |
| Viral Güvenlilik.....   | 18 |
| A.3 Yardımcı Maddeler .....   | 19 |
| A.4 Rekonstitüsyon ve Seyreltme Çözücüleri .....  | 19 |

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa  |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|--------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 2 / 26 |

|   |    |
|---|----|
| 3. YETKİLİ OTORİTELER TARAFINDAN RUHSATLANDIRILMIŞ VE RUHSATA ESAS BİLGİLERİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMAMIŞ (MODİFİYE EDİLMEMİŞ) BİYOLOJİK ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER..... | 19 |
| 4. YETKİLİ OTORİTELER TARAFINDAN RUHSATLANDIRILMIŞ VE RUHSATA ESAS BİLGİLERİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMIŞ (MODİFİYE EDİLMİŞ) BİYOLOJİK ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER...       | 19 |
| 5. PLASEBO ÜRÜNLERİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER.....  | 20 |
| 6. ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN ÖNEMLİ DEĞİŞİKLİK VE DEĞİŞİKLİKLER .....  | 20 |
| 7. YÜRÜRLÜK .....   | 20 |
| 8. YÜRÜTME .....  | 20 |
| <i>Referanslar</i> .....  | 21 |
| EKLER .....   | 22 |
| EK-1 ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER .....   | 22 |
| EK-2 DEĞİŞİKLİKLERE İLİŞKİN MEVCUT-ÖNERİLEN GEREKÇE TABLOSU.....  | 26 |

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa  |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|--------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 3 / 26 |

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Amaç ve Dayanak

Bu kılavuzun amacı, Türkiye’de yürütülecek klinik araştırmalarda kullanılacak biyolojik/biyoteknolojik beşeri tıbbi ürünlere ait kalite gerekliliklerinin ulusal ve uluslararası standartlar dikkate alınarak belirlenmesidir.

Bu Kılavuz, 27/05/2023 tarihli ve 32203 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan *Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik* ve Avrupa Birliği mevzuatına uyum çerçevesinde *Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/BWP/534898/2008)* kılavuzu dikkate alınarak hazırlanmıştır.

Biyolojik/biyoteknolojik beşeri tıbbi ürünler ile yapılan klinik araştırma başvurularında bu ürünlerin kalitesine ilişkin gereklilikler uluslararası kılavuzlarda ana hatlarıyla belirtilen ilkelere uygun olmalı ve ürün geliştirme süreci boyunca dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, *Guidelines on Virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products (EMA/CHMP/BWP/398498/05)* ve *Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07)* kılavuzları da dikkate alınmalıdır.

Ancak farklı klinik araştırmalar ve araştırma ürünleri söz konusu olabileceğinden tüm farklı durumlar için geçerli olabilecek gerekliliklerin ayrıntılı olarak tanımlanması mümkün değildir. Bununla birlikte bu kılavuzda, araştırma ürünü dosyasının kalite bölümünde sunulması gereken genel bilgilere ilişkin açıklamalar yer almaktadır. Kurum ve ilgili etik kurul, gerekli hallerde ilave bilgi ve belge talep edebilir.

Tüm klinik araştırma fazlarında amacına uygun, yüksek kalitede bir araştırma ürünü kullanılarak gönüllülerin korunmasını sağlamak ve gönüllülerin güvenliliği için risk teşkil edebilecek kalite özelliklerini (örn. mikrobiyolojik yönler, viral kontaminasyon, doz) uygun şekilde ele almak başvuru sahibinin sorumluluğundadır.

### 1.2. Kapsam

Bu kılavuz, biyolojik/biyoteknolojik etkin maddeleri içeren araştırma ürünlerinin biyolojik, kimyasal ve farmasötik kalitesine ilişkin dosya gerekliliklerini ele almaktadır.

Bu kılavuz, proteinler ve polipeptitleri, bunların türevlerini ve bunların bileşeni oldukları ürünleri (örn. konjugatlar) kapsamaktadır.

Bu proteinler ve polipeptitler, rekombinant veya rekombinant olmayan hücre kültürü ekspresyon sistemlerinden üretilirler ve uygun bir dizi analitik prosedür kullanılarak yüksek oranda saflaştırılabilir ve karakterize edilebilirler.

Kılavuz aynı zamanda bu proteinleri ve polipeptitleri etkin madde olarak içeren yardımcı beşeri tıbbi ürünleri de kapsamaktadır. Yardımcı beşeri tıbbi ürünler için gereklilikler, söz konusu ürünün modifiye edilmiş ruhsatlı veya modifiye edilmemiş ruhsatlı beşeri tıbbi ürün olmasına göre değişiklik gösterir.

Dokular ve vücut sıvılarından izole edilen proteinler ve polipeptitler gibi diğer ürün türleri için de bu kılavuz uygulanabilir.

Ayrıca bu kılavuz, araştırma ürününün biyolojik, kimyasal ve farmasötik kalite gerekliliklerine ilişkin değişiklik örneklerini de listelemektedir.

İleri tedavi tıbbi ürünleri bu kılavuzun kapsamı dışındadır.

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa  |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|--------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 4 / 26 |

Faz II ve faz III klinik araştırmalar için araştırma ürünü dosyası hazırlanırken, faz I klinik araştırmalara kıyasla araştırma ürününe daha fazla sayıda gönüllünün maruz kalacağı ve maruziyet süresinin daha uzun olacağı dikkate alınmalıdır.

### 1.3. Tüm Araştırma Ürünleri İçin Genel Hususlar

Tüm araştırma ürünleri Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu gerekliliklerine uygun olacak şekilde üretilmelidir.

### 1.4. Verilerin Sunulması

Araştırma ürünü dosyası, CTD Kılavuzu Modül 3 formatına uygun olacak şekilde sunulmalıdır.

Araştırma ürünü dosyasının, başvurunun sunulduğu tarihte klinik araştırmayla ilgili mevcut olan en güncel bilgileri içerdiğine ilişkin başvuru sahibi tarafından taahhüt sunulmalıdır.

Kullanılan etkin madde, yetkili otoriteler tarafından halihazırda bir beşeri tıbbi üründe ruhsatlandırılmış ise geçerliliği devam eden bu ruhsata atıfta bulunulabilir. Bu durumda; klinik araştırma üründe kullanılacak etkin maddenin; atıfta bulunulan beşeri tıbbi üründe kullanılan etkin madde ile aynı kalitede olduğuna dair ruhsat sahibi veya etkin madde üreticisi bir taahhütname sunulmalıdır. Ayrıca beşeri tıbbi ürünün adı, ruhsat numarası, ruhsat sahibi ve ruhsatı veren ülke belirtilmelidir. Ürünün yapısına bağlı olarak ek bilgiler talep edilebilir.

### 1.5. Tanımlar

**Analitik prosedür:** Analizi gerçekleştirirken takip edilen tüm basamakları (kullanılacak cihaz ve sarf malzemeleri; numune, referans standart ve diğer reaktiflerin hazırlanışı; hesaplama formülleri vb. hususların ayrıntılı olarak tanımını),

**Analitik yöntem:** Analizi gerçekleştirirken kullanılan yöntemin temel prensibini (örneğin GC-MS),

**Araştırma ürünü:** Bir klinik araştırmada plasebo da dâhil olmak üzere test edilen veya referans olarak kullanılan bir beşeri tıbbi ürünü,

**Araştırma ürünü dosyası (IMPD):** Araştırma ürününün kalitesi, üretimi ve kontrolü hakkında bilgiler ile klinik dışı çalışmalardan ve klinik araştırmalar dahil klinik kullanımından elde edilen verileri içeren belgeyi,

**Etkin Madde Ana Dosyası (EMAD):** *Guideline on Active Substance Master File Procedure (CPMP/QWP/227/02)* ve *Guideline on Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier (CHMP/QWP/297/97)* kılavuzlarına göre hazırlanmış etkin madde bilgilerini içeren dosyayı,

**Farmakope:** Türk Farmakopesi (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi ve Japon Farmakopesini; bu farmakopelerin uygulanabilir olmadığı durumlarda ise Kurum tarafından uygun bulunan farmakopeyi,

**Kurum:** Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nu,

**Modifiye Edilmiş Ruhsatlı Araştırma Ürünü:** Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ve ruhsata esas bilgilerinde değişiklik yapılmış beşeri tıbbi ürünü,

**Modifiye Edilmemiş Ruhsatlı Araştırma Ürünü:** Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ve ruhsata esas bilgilerinde değişiklik yapılmamış beşeri tıbbi ürünü,

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa  |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|--------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 5 / 26 |

**Ortak Teknik Doküman (CTD):** Üç ICH bölgesi olan Avrupa, ABD ve Japonya'daki ruhsatlandırma makamlarına sunulacak başvuruların planlı şekilde sunumu için uluslararası çapta üzerinde uzlaşmaya varılan formatı,

**Yetkili Otorite:** Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ile birlikte ICH (Uluslararası Harmonizasyon Konseyi) kurucu üyesi yetkili otoriteleri (Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (US FDA), Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Japonya İlaç ve Tıbbi Cihazlar Ajansı (PMDA)) veya daimi üyesi yetkili otoriteleri (İsviçre Ulusal İlaç Otoritesi (Swissmedic) ve Kanada Ulusal İlaç Otoritesi (Health Canada)), Avustralya Ulusal İlaç Otoritesi (TGA) veya İngiltere Ulusal İlaç Otoritesini (MHRA), ifade eder.

## **2. BİYOLOJİK ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN BİYOLOJİK, KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER**

### **2.S Etkin Madde**

Biyolojik/biyoteknolojik etkin maddeler için, Etkin Madde Ana Dosyası'na (EMAD) veya Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası'na (CEP) atıfta bulunulması kabul edilmez ve geçerli değildir.

#### **2.S.1 Genel Bilgiler**

##### **2.S.1.1 Nomenklatür**

Etkin maddenin isimlendirmesine ilişkin bilgiler (örn. INN adı, farmakopede yer alan adı, tescilli ad, firma kodu ve varsa diğer isimler veya kodlar) belirtilmelidir.

##### **2.S.1.2 Yapı**

Tahmin edilen yapıya ilişkin kısa bir açıklama sunulmalıdır. İleri (üst) düzey yapı, glikozilasyon bölgelerini veya diğer translasyon sonrası modifikasyonları gösteren şematik amino asit dizisi ve bağlı moleküler kütle mümkünse sunulmalıdır.

##### **2.S.1.3 Genel Özellikler**

Biyolojik aktivite (bir ürünün tanımlanmış bir biyolojik etkiyi elde etme konusundaki spesifik yeteneği veya kapasitesi) de dahil olmak üzere etkin maddenin fizikokimyasal ve ilgili diğer özelliklerinin bir listesi sunulmalıdır.

#### **2.S.2 Üretim**

##### **2.S.2.1 Üretici(ler)**

Yükleniciler de dâhil her bir üreticinin ve üretim, test ve seri serbest bırakmadan sorumlu her bir üretim yeri veya tesisin ismi, adresi ve sorumluluğu ve belirtilmelidir.

##### **2.S.2.2 Üretim Prosesi ve Proses Kontrollerinin Tanımı**

Üretim prosesi ve proses kontrolleri yeterince açıklanmalıdır. Üretim prosesi tipik olarak bir veya daha fazla sayıda hücre bankası flakonu (vial) ile başlar ve hücre kültürü, hasat(lar), saflaştırma, modifikasyon reaksiyonları ve dolun aşamalarını içerir. Depolama ve nakliye koşulları ana hatlarıyla belirtilmelidir.

İlgili proses parametreleri ve in-proses testler dahil olmak üzere birbirini izleyen tüm basamaklar için akış şeması sunulmalıdır. Proses kontrol stratejisi, güvenilirlikle ilgili in-proses kontrollere odaklanmalıdır ve faz I/II materyalin üretiminde kritik basamaklar için kabul kriterleri (örn. virüsün uzaklaştırılmasında yer alan basamaklara ait proses parametrelerinin aralıkları) belirlenmelidir. Bu in-proses kontroller (ICH Q11'de tanımlandığı şekilde proses parametreleri ve in-proses testler) eylem limitleri veya ön kabul kriterleri ile birlikte sunulmalıdır. Diğer in-proses kontroller için izleme yeterlidir; kabul kriterlerinin veya

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa  |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|--------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 6 / 26 |

eylem limitlerinin sunulmasına gerek yoktur. Erken faz çalışmalarındaki kontrol limitleri sınırlı sayıda geliştirme serisine dayandığından bu limitler ön hazırlık niteliğindedir.

İlaç geliştirme aşamaları boyunca prosese ilişkin ilave bilgiler edinildikçe in-proses kontrollere ilişkin daha detaylı bilgi sunulmalı ve kabul kriterleri gözden geçirilmelidir.

Hasat veya ara ürünlerin bir havuzda toplanmasına ilişkin bilgileri de içerecek şekilde seri(ler) ve seri boyutu tanımlanmalıdır.

Etkin maddenin üretimi sırasında herhangi bir prosesin tekrarlandığı durumlar (örn. filtre bütünlük testi başarısızlığı) belirtilmeli ve gerekçelendirilmelidir. Bir prosesin tekrarlanması istisnai durumlarda gerçekleştirilebilir. Biyolojik/biyoteknolojik ürünler için bu istisnai durumlar genellikle ekipmanın teknik arızası veya kromatografi kolonunun mekanik arızası gibi nedenlerle belirli yeniden filtreleme ve yeniden konsantrasyon basamaklarıyla sınırlıdır.

### **2.S.2.3 Materyallerin Kontrolü**

#### **Ham madde ve başlangıç maddeleri**

Etkin maddenin üretiminde kullanılan materyaller (ham maddeler, başlangıç maddeleri, hücre kültürü ortamı, büyüme faktörleri, kolon reçineleri, çözücüler, reaktifler vb.) her bir materyalin proseste nerede kullanıldığı belirtilecek şekilde listelenmelidir. Kalite standartlarına (Farmakope monografları veya üreticilerin firma içi spesifikasyonlarına) atıfta bulunulmalıdır. Standart olmayan (Farmakope’de yer almayan) materyal kullanılması halinde bu materyalin kalitesi ve kontrolü hakkında bilgi sunulmalıdır. Materyallerin (ortam bileşenleri, monoklonal antikolar, enzimler gibi biyolojik kaynaklı materyaller dahil) amaçlanan kullanımları için geçerli standartları karşıladığını gösteren bilgiler sunulmalıdır.

İnsan veya hayvan kaynaklı tüm ham maddeler için (hücre bankası üretiminde kullanılanlar dahil), materyalin kaynağı ve kullanıldığı ilgili üretim prosesi aşaması belirtilmelidir. Bu materyaller için beklenmedik ajanlara ilişkin güvenilirlik bilgilerinin özeti Ek A.2’de sunulmalıdır.

#### **Hücre substratının kaynağı, tarihçesi ve üretimi**

Hücre substratının kaynağı ve üretimi (birbirini izleyen üretim basamakları için akış şeması), hücreleri genetik olarak değiştirmek için kullanılan ve Ana Hücre Bankasını (MCB) geliştirmek için kullanılan ebeveyn/konakçı hücreye dahil edilen ekspresyon vektörünün analizi ve üretimde ilgili genin ekspresyonunu tetikleyen ve kontrol eden strateji ile ilgili ICH Q5D Kılavuzu ilkeleri takip edilerek bilgi sağlanmalıdır.

#### **Hücre bankası sistemi, karakterizasyon ve test**

Ana Hücre Bankası (MCB), Faz I klinik araştırmaların başlamasından önce oluşturulmalıdır. Çalışma Hücre Bankası (WCB) her zaman oluşturulamayabilir.

Hücre bankalarının üretimi, kalifikasyonu ve depolanmasına ilişkin bilgiler sunulmalıdır. Kullanılıyorsa Ana Hücre Bankası ve/veya Çalışma Hücre Bankası karakterize edilmeli ve yapılan testlerin sonuçları sunulmalıdır. Memeli hücre hatları için hücre bankalarının klonalitesi ele alınmalıdır. Hücre bankalarının üretimi ve karakterizasyonu ICH Q5D Kılavuzu prensiplerine uygun olarak yapılmalıdır.

Üretim için kullanılan hücrelerin tanınması, canlılığı ve saflığının sağlanması için hücre bankaları, ilgili fenotipik ve genotipik belirteçler açısından karakterize edilmelidir.

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa  |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|--------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 7 / 26 |

Klinik araştırmaların başlatılmasından önce, kodlama bölgesinin sekansı da dahil olmak üzere ekspresyon kasetinin nükleik asit sekansı doğrulanmalıdır.

Herhangi bir proses değişikliğinde olduğu gibi bir çalışma hücre bankasının uygulamaya konması, potansiyel olarak etkin maddenin kalite profilini etkileyebilir bu nedenle karşılaştırılabilirlik göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 2.S.2.6. Üretim prosesi gelişimi).

Beklenmedik ajanlara ilişkin güvenilirlik değerlendirmesi ve etkin maddenin üretimi için kullanılan hücre bankalarının kalifikasyonu Ek A.2'de sunulmalıdır.

#### **Hücre substratının stabilitesi**

Hücre substratının stabilitesine ilişkin mevcut tüm veriler sunulmalıdır.

#### **2.S.2.4 Kritik Basamaklar ve Ara Ürünlerin Kontrolü**

Üretim prosesindeki kritik basamakların kontrolleri için yapılan testler ve kabul kriterleri belirtilmelidir. Kabul kriterleri veya eylem limitleri için 2.S.2.2 bölümüne atıfta bulunulabilir. İlaç geliştirme sürecinde erken faz çalışmalarında (faz I/II) sınırlı veri bulunması nedeniyle bu bilgilerin tamamının mevcut olmayabileceği kabul edilmektedir. Ara ürünler için bekletme süreleri ve saklama koşulları ilgili verilerle desteklenmeli ve gerekçelendirilmelidir.

#### **2.S.2.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirme**

Klinik araştırmalarda kullanılacak etkin maddeler için geçerli değerdir.

Viral kontaminantların uzaklaştırılması veya inaktive edilmesine yönelik üretim basamakları için ilgili bilgiler Ek A.2' de sunulmalıdır.

#### **2.S.2.6. Üretim Prosesi Gelişimi**

##### **Proses iyileştirme**

Üretim prosesleri ve proses kontrol stratejileri, özellikle geliştirme aşamasında ve klinik araştırmaların ilk fazlarında sürekli olarak iyileştirilmekte ve optimize edilmektedir. Üretim prosesi ve proses kontrollerindeki değişiklikler özetlenmelidir. Değişiklik öncesi ve değişiklik sonrası seriler arasında uygun bir bağlantı kurulması amacıyla bu açıklama, preklinik ve klinik araştırmalarda kullanılan her serinin üretiminde kullanılan üretim prosesi versiyonlarının net olarak tanımlanmasını sağlamalıdır.

Proses gelişimini sunmak için karşılaştırmalı akış şemaları ve/veya proses değişiklikleri listesi kullanılabilir.

Viral klirensle ilgili basamaklarda proses değişikliği yapılmışsa, yeni bir viral klirens çalışmasının gerekli olup olmadığı veya önceki çalışmanın hala geçerli olup olmadığı hususunda gerekçe sunulmalıdır.

##### **Karşılaştırılabilirlik çalışması**

Yapılan değişikliğin sonuçlarına ve ilaç geliştirme aşamasına bağlı olarak, değişikliğin etkin maddenin kalitesini olumsuz etkilemeyeceğini göstermek amacıyla bir karşılaştırılabilirlik çalışması gerekli olabilir. Klinik araştırmanın erken fazlarında bu uygulamanın temel amacı, değişiklik sonrası ürünün gelecekteki klinik araştırmalar için uygun olduğuna ve klinik araştırmaya dahil edilen gönüllülerin güvenliliğine ilişkin herhangi bir endişe yaratmayacağına dair güvence sağlamaktır. Ayrıca klinik araştırmanın sonraki fazları için, değişiklik sonrasındaki materyalin araştırma ürününün etkililiğini etkileyip etkilemeyeceği değerlendirilmelidir.

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa  |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|--------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 8 / 26 |



Karşılaştırılabilirlik çalışması normalde, uygun analitik yöntemler kullanılarak etkin maddenin ve ilgili ara ürünlerin kalite özelliklerinin karşılaştırılmasını içeren aşamalı bir yaklaşım izlemelidir. Analitik yöntemler genellikle rutin testleri içerir ve uygun olduğu şekilde ek karakterizasyon testleri (ortogonal yöntemler dahil) ile desteklenebilir. Üreticilerin ilgili bilgi ve deneyimlerinin değişikliği getirdiği riski değerlendirmek için yeterli olmadığı durumlarda veya gönüllüler için potansiyel bir risk öngörüldüğü durumlarda, yalnızca kalite hususlarına dayalı bir karşılaştırılabilirlik çalışması yeterli olmayabilir. Preklinik ve klinik araştırmaların erken fazlarındaki karşılaştırılabilirlik testleri kapsamlı olmayabilir. Faz I klinik araştırmaları söz konusu olduğunda, preklinik çalışmalarda kullanılan materyali temsil eden bir araştırma ürünü kullanılmalıdır (bkz. *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07)*).

## 2.S.3 Karakterizasyon

### 2.S.3.1 Yapının ve Diğer Özelliklerin Açıklanması

Uygun bir spesifikasyonun oluşturulmasını sağlamak için biyoteknolojik veya biyolojik bir etkin maddenin uygun tekniklerle karakterizasyonu (fiziko-kimyasal özelliklerin, biyolojik aktivitenin, immüno-kimyasal özelliklerin, saflığın ve safsızlıkların belirlenmesini içeren) gerekir. Güvenlilik endişesi olmayan modifikasyonlar (örn. monoklonal antikolar için C-terminal lizin) için benzer moleküllerden elde edilen önceki bilgilerle aksi gerekçelendirilmediği takdirde yalnızca literatür verilerine atıfta bulunulması kabul edilemez. Faz I klinik araştırma öncesindeki geliştirme aşamasında ve gerektiğinde önemli proses değişikliklerini takiben yeterli karakterizasyon gerçekleştirilmelidir.

Translasyon sonrası (örn. glikoformlar) ve etkin maddenin diğer modifikasyonları da dahil olmak üzere birincil, ikincil ve ileri (üst) düzey yapı hakkında mevcut tüm bilgiler sunulmalıdır.

Biyolojik aktiviteye ilişkin ayrıntılar sunulmalıdır. Genellikle faz I klinik araştırmaların başlamasından önce biyolojik aktivitenin uygun, güvenilir ve kalifiye bir yöntem kullanılarak belirlenmesi gerekir. Böyle bir yöntem bulunmuyorsa söz konusu husus gerekçelendirilmelidir. İlaç geliştirme aşamaları boyunca karakterizasyon verilerinin kapsamının artacağı kabul edilmektedir.

Karakterizasyonda kullanılan yöntemlerin seçimine ilişkin gerekçe sunulmalı ve bu yöntemlerin uygunluğu gerekçelendirilmelidir.

### 2.S.3.2 Safsızlıklar

Prosesle ilişkin safsızlıklar (örneğin konakçı hücre proteinleri, konakçı hücre DNA'sı, ortam kalıntıları, kolondan sızabilenler) ve ürüne ilişkin safsızlıklar (örneğin prekürsörler, bölünmüş formlar, bozunma ürünleri, agregatlar) belirtilmelidir. En yüksek klinik dozun maksimum miktarı da dahil olmak üzere, safsızlıklara ilişkin kantitatif bilgiler sunulmalıdır. Kesinleşmiş prosese ilişkin bazı safsızlıklar (örneğin köpük önleyici maddeler) için temizleme tahmini gerekçelendirilebilir.

Belirli safsızlıklar için yalnızca kalitatif verilerin sunulması halinde, bu durumun gerekçelendirilmesi gerekir.

## 2.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü

Proses validasyonu verileri eksik olduğunda, etkin maddeyi kontrol etmek için kullanılan kalite özellikleri; farmasötik kaliteyi, ürün tutarlılığını ve proses değişikliklerinden sonra karşılaştırılabilirliği göstermek açısından önemlidir. Bu nedenle ilaç geliştirme süreci boyunca kontrol edilen kalite özellikleri; ön kabul kriterlerinin belirlendiği, spesifikasyonda yer alan testlerle sınırlı olmamalıdır.

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa  |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|--------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 9 / 26 |

#### 2.S.4.1 Spesifikasyonlar

Klinik araştırmada kullanılan etkin madde serilerine ait spesifikasyonlar, kullanılan testler ve bunların kabul kriterleri belirtilmelidir. Tanıma, saflık ve miktar tayini testleri zorunludur ve bu kalite özellikleri için 'kaydet' veya 'sonuçları raporla' şeklindeki limitler kabul edilmez. Aksi gerekçelendirilmedikçe biyolojik aktiviteye yönelik bir test spesifikasyonlarda yer almalıdır. Güvenlilik hususları dikkate alınarak safsızlıklar için üst sınırlar belirlenmelidir. Etkin maddenin mikrobiyolojik kalitesi spesifikasyonlarda belirtilmelidir.

Kabul kriterleri, sınırlı sayıda prelinik ve klinik seriye dayandığından ön hazırlık niteliğindedir ve daha sonraki ilaç geliştirme aşamaları sırasında bu kabul kriterlerinin gözden geçirilmesi ve yeniden düzenlenmesi gerekebilir.

Belirli bir ilaç geliştirme aşamasında tam olarak belirlenmemiş olan ürün özellikleri (örn. glikozilasyon, yük heterojenliği) veya mevcut verilerin ilgili kabul kriterlerini oluşturmak için çok sınırlı olduğu ürün özellikleri de kaydedilmelidir. Bu tür ürün özellikleri, önceden tanımlanmış kabul limitleri olmaksızın spesifikasyona dahil edilebilir. Bu gibi durumlarda 'kayıt' veya 'rapor sonuçları' şeklindeki limitler kabul edilebilir. Sonuçlar seri analizi bölümünde (2.S.4.4) sunulmalıdır.

#### Faz III klinik araştırmaları için ek bilgiler

Bilgi ve deneyim arttıkça spesifikasyonların eklenmesi veya çıkarılması ve analitik yöntemlerin değiştirilmesi gerekli olabilir. İlaç geliştirme aşamaları sırasında belirlenen spesifikasyonlar ve kabul kriterleri gözden geçirilmeli ve yeniden düzenlenmelidir.

#### 2.S.4.2 Analitik Prosedürler

Kabul limitleri olmadan rapor edilen testler de dahil olmak üzere, etkin maddenin spesifikasyonlarında yer alan tüm testler için kullanılan analitik yöntemler (kromatografik yöntemler, biyolojik miktar tayini vb.) listelenmelidir.

Standart olmayan (Farmakopede yer almayan) tüm analitik prosedürlere ilişkin, analizde kullanılan kontroller de vurgulanacak şekilde kısa bir açıklama sunulmalıdır.

Farmakope monografi ile uyumlu yöntemler için bu monograflara yapılan atıf yeterli olacaktır.

#### 2.S.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu

Analitik prosedürlerin validasyonu, ilaç geliştirme süreci boyunca gelişen bir süreç olarak görülmektedir.

Farmakopede yer alan veya ürüne özgü bir farmakope monografına atıfta bulunulan analitik prosedürler valide edilmiş olarak kabul edilir. Ancak; farmakope monograflarında belirtilen yöntemlerde değişiklik yapılması veya alternatif yöntemlerin kullanılması durumunda bu yöntemlerin valide edilmesi gerekir.

#### Faz I ve Faz II Klinik Araştırmaları İçin Bilgiler

Kullanılan analitik yöntemlerin uygunluğu beyan edilir. Analitik yöntem validasyon parametreleri (spesifiklik/seçicilik, doğrusalılık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik ve gerekli olduğu durumlarda miktar tayini ve saptama sınırı) ve kabul limitleri tablo halinde sunulmalıdır.

Erken dönem faz çalışmaları sırasında analitik yöntem validasyon çalışmaları yapılmışsa, bu çalışmaların sonuçlarını içeren özet bir tablo sunulabilir.

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 10 / 26 |

### **Faz III Klinik Araştırmaları İçin Bilgiler**

Seri serbest bırakma ve stabilite testleri için kullanılan analitik yöntemlerin validasyonu gerçekleştirilmelidir. Analitik yöntem validasyonu sonuçlarının (rneğin spesiflik/seçicilik, doğrusallık, çalışma aralığı, doğruluk, kesinlik ve gerekli olduğu durumlarda miktar tayini ve saptama sınırı için bulunan sonuçlar veya değerler) zet tablo şeklinde sunulması yeterlidir. Faz III araştırma sonunda, güçlülük parametresi de dahil olmak üzere tam yöntem validasyonu tamamlanmış olmalıdır. Tam bir validasyon raporu sunulması gerekli değildir.

#### **2.S.4.4 Seri Analizleri**

Spesifikasyonlar başlangıçta çok geniş olabileceğinden, kalite değerlendirmesi için gerçek seri verileri önemlidir. Kantitatif parametreler için gerçek sayısal değerler verilmelidir.

Bu bölümün odak noktası, klinik araştırmada kullanılacak serilerin kalitesini (belirlenmiş n spesifikasyonlara uygunluğu) göstermektir. Erken dönem klinik araştırma fazlarında yalnızca sınırlı sayıda etkin madde serisi üretildiği için, başvurusu yapılan klinik araştırmada kullanılacak olanlar da dahil olmak üzere ilgili prelinik ve klinik serilerden elde edilen test sonuçları sunulmalıdır. Daha uzun bir üretim geçmişine sahip etkin maddeler için, gereklendirilmesi halinde, yalnızca birkaç temsili seriye yönelik sonuçların sunulması kabul edilebilir.

Seri numarası, seri boyutu, üretim yeri, üretim tarihi, kontrol yöntemleri, kabul kriterleri ve test sonuçları listelenmelidir. Her seri için kullanılan üretim prosesi ve bu prosesler arasındaki farklılıklar belirtilmelidir.

Analiz sonuçları sunulan serilerin klinik araştırmada kullanılacak serilerden olup olmadıkları veya başvurunun sunulduğu tarihte henüz üretilmemiş olan ilave serilerin kullanılıp kullanılmayacağına ilişkin beyan sunulmalıdır.

#### **2.S.4.5 Spesifikasyonların Gereklendirilmesi**

Spesifikasyonlarda yer alan kalite özelliklerine ve saflık, safsızlıklar, biyolojik aktivite ve tıbbi ürünün performansıyla ilgili olabilecek diğer kalite özellikleri için belirlenen kabul kriterlerine ilişkin bir gereklendirme sunulmalıdır. Söz konusu gerçekler; ilgili ilaç geliştirme verilerine, prelinik ve/veya klinik araştırmalarda kullanılan serilere ve bunların kontrolü için kullanılan yöntemler dikkate alınarak stabilite çalışmalarından elde edilen verilere dayanmalıdır. İlaç geliştirme süreci boyunca kabul kriterlerinin daha geniş olabileceği kabul edilmektedir. Ancak gönüllülerin güvenliliğini etkileyebilecek kalite özellikleri için limitler, mevcut bilgiler (proses kapasitesi, ürün tipi, doz, dozlama süresi vb.) doğrultusunda dikkatle değerlendirilmelidir. Seçilen potens testinin uygunluğu ve önerilen kabul limitleri gereklendirilmelidir.

Daha önce belirlenen spesifikasyonlarda değişiklik yapılması (spesifikasyon parametrelerin eklenmesi veya çıkarılması veya kabul kriterlerinin genişletilmesi vb.) durumunda bu değişiklikler belirtilmeli ve gereklendirilmelidir.

### **2.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller**

Biyolojik/biyoteknolojik etkin maddelerin doğası gereği iyi karakterize edilmiş bir referans materyal; farklı seriler arasında tutarlılığın sağlanması için ve aynı zamanda piyasaya sunulacak ürün ile klinik araştırmalarda kullanılan ürünün karşılaştırılabilirliğinin sağlanması ve proses gelişimi ile ticari üretim arasında bağlantı kurulması için gereklidir. Referans materyalin karakterizasyonu, doğru ve güvenilir st düzey analitik yöntemlerle gerçekleştirilmelidir ve bu analitik yöntemler yeterince açıklanmalıdır. Referans materyali oluşturmak için kullanılan üretim prosesine ilişkin bilgiler sunulmalıdır.

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 11 / 26 |

İlaç geliştirme süreci sırasında birden fazla referans standart kullanılmışsa, farklı standartlar arasındaki ilişkinin nasıl sürdürüldüğünü açıklayan bir kalifikasyon geçmişi sunulmalıdır.

Farmakope standardı mevcutsa, primer referans materyal olarak farmakope standardı kullanılmalıdır. Tüm firma içi çalışma standartlarının kalifikasyonu, bu primer referans materyale göre yapılmalıdır. Ancak; Farmakope standardı kullanımının biyolojik aktivite gibi belirli bazı test yöntemleri ile sınırlı olabileceği dikkate alınmalıdır. Farmakope standardı mevcut değilse, ilaç geliştirme süreci sırasında birincil referans materyali olarak firma içi bir standart oluşturulmalıdır. Referans materyalin stabilitesi izlenmelidir. Bu durum şirketin kalite sistemi dahilinde ele alınabilir.

### **2.S.6 Kap Kapak Sistemi**

Etkin madde için kullanılan primer ambalaj materyali belirtilmelidir. Etkin madde ile primer ambalaj arasındaki olası etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır.

### **2.S.7 Stabilite**

#### **Stabilite özeti ve sonuçlar (protokol/materyal ve yöntem)**

Etkin maddenin önerilen saklama süresini kapsayan ve aynı zamanda spesifikasyonları, analitik yöntemleri ve test aralıklarını içeren bir stabilite protokolü sunulmalıdır. Test aralıkları normalde ICH Q5C Kılavuzuna uygun olmalıdır.

Stabilite programına alınan etkin madde serilerinin kalitesi, ilgili klinik araştırmada kullanılacak ürünün kalitesini temsil etmelidir.

Stabilite programına alınan etkin madde, klinik araştırmada kullanılacak etkin madde serileri ile aynı tipte ve aynı materyalden yapılmış bir kap kapak sisteminde muhafaza edilmelidir. Küçültülmüş boyuttaki kaplar etkin madde stabilite testi için genellikle kabul edilebilir.

Stabilite çalışmaları, önerilen saklama koşulları altında etkin maddenin stabilitesini değerlendirmelidir. Hızlandırılmış stabilite ve stres çalışmaları, ürünün bozunma profilinin anlaşılmasına yardımcı olabileceği ve raf ömrünün uzatılmasını destekleyebileceği için tavsiye edilmektedir.

Etkin maddenin stabilitesini belirten özelliklerini analiz etmek için kullanılan yöntemler tartışılmalı veya etkin maddenin saflık/safsızlık profili ve potensindeki değişikliklerin tespit edileceğini garanti etmek için S.4.3'e çapraz referans yapılmalıdır. Aksi gerekçelendirilmedikçe, stabilite protokolünde potens testi yer almalıdır.

Tekrar test süresi (ICH Q1A Kılavuzu'nda tanımlandığı gibi), biyolojik/biyoteknolojik etkin maddeler için geçerli değildir.

#### **Stabilite verileri ve sonuçlar**

Stabilite verileri, klinik araştırmada kullanılacak materyali üretmek için kullanılan üretim prosesini temsil eden prosesle üretilmiş, en az bir seri için sunulmalıdır. Buna ek olarak, eğer mevcutsa, ilaç geliştirme serileri veya önceki üretim prosesi kullanılarak üretilen serilere ilişkin destekleyici stabilite verileri de sunulmalıdır. Klinik araştırma materyalinin kalitesinin temsiline ilişkin uygun bir gerekçe sunulması koşuluyla, bu tür serilere ait veriler, etkin madde raf ömrünün belirlenmesinde kullanılabilir.

İlgili stabilite verileri; test edilen serileri, üretim tarihi, proses versiyonu, kompozisyon, saklama koşulları, zaman noktaları, test yöntemleri, kabul kriterleri ve sonuçlarını belirtecek şekilde tablo formatında sunulmalıdır.

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 12 / 26 |

Kantitatif parametreler için gerçek sayısal değerler verilmelidir. Gözlemlenen herhangi bir eğilim (trend) tartışılmalıdır.

Klinik araştırmanın farklı fazları sırasında etkin maddenin stabilitesi hakkında mevcut veri ve gereklilikler sınırlı olabilir. Bu nedenle gereklilikler farklılık gösterebilir.

Faz III'e gelindiğinde, başvuru sahibi etkin maddenin stabilite profiline ilişkin kapsamlı bilgiye sahip olmalıdır.

### **Raf ömrünün belirlenmesi**

Etkin maddenin belirtilen saklama koşulları altındaki önerilen raf ömrü belirtilmeli ve mevcut verilere ilişkin bir değerlendirme ile birlikte sunulmalıdır. Gözlemlenen eğilimler tartışılmalıdır.

ICH Q5C Kılavuzunda belirtildiği üzere talep edilen raf ömrü; uzun süreli, gerçek zamanlı ve gerçek sıcaklık stabilite çalışmalarına dayanmalıdır. Bununla birlikte raf ömrünün, gerçek zamanlı stabilite verilerinin kapsadığı sürenin ötesine uzatılması, hızlandırılmış stabilite çalışmaları ve/veya temsili materyalden elde edilen stabilite verileri ile desteklenmesi durumunda kabul edilebilir.

Uzatma sonrasındaki maksimum raf ömrü, temsili seri(ler)den elde edilen gerçek zamanlı stabilite verilerinin kapsadığı sürenin iki katından fazla veya on iki aydan fazla olmamalıdır. Ancak raf ömrünün, uzun süreli stabilite çalışmalarında planlanan sürenin ötesine uzatılması kabul edilemez.

Raf ömrü uzatmasının planlandığı durumlarda başvuru sahibi, stabilite programında sunulan protokole uygun olarak gerçekleştirileceğini ve beklenmeyen sorunların ortaya çıkması durumunda söz konusu sorunlar ve bunlara ilişkin düzeltici önlemler hakkında Kurum'u ve ilgili etik kurulu bilgilendireceğini taahhüt etmelidir.

## **2.P Klinik Araştırma Ürünü**

### **2.P.1 Klinik Araştırma Ürününün Tanımı ve Kompozisyonu**

Klinik araştırma ürününün tüm kantitatif ve kantitatif bileşimi belirtilmelidir. Sunulan bilgiler aşağıdakileri içermelidir:

- dozaj formuna ilişkin kısa bir açıklama veya tablo,
- bileşim, yani dozaj formunun tüm bileşenlerinin listesi ve bunların birim bazda miktarları (varsa fazla miktarlar dahil), bileşenlerin işlevi ve kalite standartlarına atf (Farmakope monografları veya üreticinin spesifikasyonları),
- beraberindeki seyreltici(ler)in tanımı,
- dozaj formu ve varsa beraberindeki rekonstitüsyon seyrelticileri ve cihazlar için kullanılan kap kapak sisteminin ana hatları. Tam bir açıklama bölüm P.7'de sunulmalıdır.

### **2.P.2 Farmasötik Gelişim**

İlaç geliştirme aşamalarının erken dönemlerinde, bu bölüme dahil edilecek bilgi sınırlı olabilir. Herhangi bir yeni farmasötik formun veya yardımcı maddenin gerekçelendirilmesi de dahil olmak üzere formülasyon gelişiminin kısa bir açıklaması sunulmalıdır.

Rekonstitüsyon, seyreltme, karıştırma gibi ek hazırlık gerektiren araştırma ürünleri için, kullanılan çözücüler, seyrelticiler ve matris ile araştırma ürününün geçimliliği gösterilmelidir. Hazırlama yöntemi özetlenmeli ve araştırma protokolünde yer alan tam tarife veya klinik araştırma merkezinde bulunacak ilgili kullanım talimatlarına atıfta bulunulmalıdır.

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 13 / 26 |

Formülasyon ve ambalaj materyali kombinasyonunun dozlamının doğruluğunu bozmadığı gösterilmelidir (örneğin ürünün kap veya infüzyon sisteminin duvarına adsorbe olmamasının sağlanması gibi). Bu durum özellikle düşük doz ve yüksek oranda seyreltilen ürünler için geçerlidir.

Uygun olduğu durumlarda, insanda ilk kez yapılan araştırmalarda çok küçük dozların güvenli bir şekilde uygulanması, *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07)* kılavuzunda belirtildiği şekilde ele alınmalıdır.

## Üretim Proses Gelişimi

Önceki klinik araştırmalara kıyasla formülasyonda ve dozaj formunda yapılan değişiklikler de dahil olmak üzere üretim prosesinde yapılan tüm değişiklikler açıklanmalıdır. Formülasyon değişiklikleri gibi önemli değişiklikler, uygun bir karşılaştırılabilirlik çalışması ile desteklenmelidir. Bu bağlamda sunulması beklenen veriler 2.S.2.6'da belirtilenler ile benzerdir. Bu veriler, değişikliklerin doğru bir şekilde anlaşılmasına ve gönüllü güvenliliğine ilişkin olası sonuçların değerlendirilmesine olanak sağlayacak ölçüde ayrıntılı olmalıdır.

Klinik araştırma fazları sırasında formülasyonda yapılan tüm değişiklikler belirtilmeli ve bu değişikliklerin bitmiş ürünün kalitesi, güvenliliği, klinik özellikleri, dozu ve stabilitesi üzerindeki etkileri açısından değerlendirilmelidir.

### 2.P.3 Üretim

#### 2.P.3.1 Üretici(ler)

Yükleniciler de dâhil tüm üreticilerin ve üretim, test ve seri serbest bırakmadan sorumlu her bir üretim tesisinin ad(lar)ı, adres(ler)i ve sorumlulukları belirtilmelidir. Araştırma ürününün üretiminde birden fazla üreticinin yer alması durumunda, ilgili sorumluluklar açıkça belirtilmelidir.

Araştırma ürününün araştırmaya münhasıran kullanılacağı "üretim yeri izni" olmayan araştırma merkezlerinde yeniden ambalajlanması veya yeniden etiketlenmesi söz konusu olduğu durumlarda Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu'nun ilgili hüküm gereklilikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faaliyetlerin gerçekleştirileceğinin bu bölümde belirtilmesi gerekir.

#### 2.P.3.2 Seri Formülü

Klinik araştırmada kullanılacak serinin seri formülü ve seri boyutu sunulmalıdır.

#### 2.P.3.3 Üretim Prosesi ve Proses Kontrollerinin Tanımı

Her bir üretim basamağında kullanılan bileşenler ve ilgili in-proses kontroller de belirtilecek şekilde birbirini izleyen üretim basamakları için akış şeması ve üretim prosesinin kısa bir açıklaması sunulmalıdır. İn-proses kontroller eylem limitleri olarak kaydedilebilir veya ön kabul kriterleri olarak rapor edilebilir ve güvenlilikle ilgili özelliklere odaklanılmalıdır. Diğer in-proses kontroller için izleme yeterlidir; kabul kriterlerinin veya eylem limitlerinin sunulmasına gerek yoktur. İlaç geliştirme süreci boyunca prosese ilişkin ilave bilgiler edinildikçe in-proses kontrollere ilişkin daha detaylı bilgi sunulmalı ve kabul kriterleri gözden geçirilmelidir.

Rekombinant proteinleri ve monoklonal antikorları içeren çoğu ürün standart olmayan aseptik bir prosesle üretilmektedir. Standart olmayan üretim prosesleri veya yeni teknolojiler ve yeni ambalajlama süreçleri yeterince detaylandırılarak açıklanmalıdır (daha detaylı bilgi için bkz. *Guideline on process*

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 14 / 26 |

*validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions (EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012)).*

Üretim prosesindeki belirli basamakların tekrarlanması (örn. tekrar filtrasyon), bu üretim basamaklarının yeterince tanımlanmış ve uygun şekilde gerekçelendirilmiş olması şartıyla kabul edilebilir.

#### **2.P.3.4 Kritik Basamakların ve Ara Ürünlerin Kontrolleri**

Üretim prosesindeki kritik basamakların kontrolleri için yapılan testler ve kabul kriterleri belirtilmelidir. İlaç geliştirme sürecinde erken faz çalışmalarında (faz I/II) sınırlı veri bulunması nedeniyle bu bilgilerin tamamının mevcut olmayabileceği kabul edilmektedir.

Ara ürünler için bekletme süresi öngörülüyorsa, süre ve saklama koşulları belirtilmeli ve fizikokimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik özellikler bakımından verilerle gerekçelendirilmelidir.

Sterilizasyon filtrasyonu için filtrasyon öncesindeki maksimum kabul edilebilir biyoyük belirtilmelidir. Çoğu zaman '10 CFU/100 ml'den fazla olmamak kaydıyla kabul edilir. Gerekçelendirildiği takdirde 100 ml'den daha düşük bir hacim test edilebilir.

#### **2.P.3.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi**

Uygulanabilir olduğunda, aseptik proses ve liyofilizasyonun validasyon durumu kısaca açıklanmalıdır. Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu dikkate alındığında, sterilizasyon proseslerinin validasyonu, ruhsatlı ürünlerdeki ile aynı standartta olmalıdır. Biyoyük ve ortam dolum işlemleri gibi ürün güvenliliği ile doğrudan ilişkili bilgiler dosyada özellikle yer almalıdır.

#### **2.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü**

##### **2.P.4.1 Spesifikasyonlar**

Farmakopeye atıfta bulunulabilir. Farmakopede yer almayan yardımcı maddeler için firma içi spesifikasyonlar sunulmalıdır.

##### **2.P.4.2 Analitik Prosedürler**

Farmakope monografına atıfta bulunulamadığı durumlarda, kullanılan analitik yöntemler belirtilmelidir.

##### **2.P.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu**

Geçerli değildir.

##### **2.P.4.4 Spesifikasyonların Gerekçelendirilmesi**

Farmakopede yer almayan yardımcı maddeler için firma içi spesifikasyonlar gerekçelendirilmelidir.

##### **2.P.4.5 Beşeri veya Hayvan Kaynaklı Yardımcı Maddeler**

İnsan veya hayvan kaynaklı yardımcı maddeler için beklenmedik ajanların güvenlilik değerlendirmesi (örneğin kaynaklar, spesifikasyonlar, gerçekleştirilen testlerin açıklaması) ve viral güvenlilik verilerine ilişkin bilgiler *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products (EMA/CHMP/BWP/398498/05)* kılavuzuna göre hazırlanarak Ek A.2'da sunulmalıdır. Ayrıca, *Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01)* kılavuzuna uygunluk Ek A.2'da belgelenmelidir.

İnsan albümini veya plazma türevi başka bir tıbbi ürün yardımcı madde olarak kullanılıyorsa, beklenmedik ajanların güvenlilik değerlendirmesine ilişkin bilgiler, *Guideline on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/706271/2010)* kılavuzunun ilgili bölümlerini izlemelidir. Plazma türevi

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 15 / 26 |

bileşen halihazırda yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış bir beşeri tıbbi üründe kullanılmışsa bu ürüne atıfta bulunulabilir.

#### **2.P.4.6 Yeni Yardımcı Maddeler**

Bir beşeri tıbbi üründe ilk kez kullanılan veya yeni bir uygulama yolu ile ilk kez kullanılan yardımcı maddeler için üretim, karakterizasyon ve kontrollere ilişkin tüm detaylı bilgiler, destekleyici güvenilirlik verilerine (preklinik ve/veya klinik) atıfta bulunularak 2.S formatında sunulmalıdır. Ayrıntılı bilgi için bakınız Ek A.3.

#### **2.P.5 Klinik Araştırma Ürününün Kontrolü**

##### **2.P.5.1 Spesifikasyonlar**

Etkin madde spesifikasyonunun belirlenmesi için açıklanan ilkelerin aynısı bitmiş ürüne de uygulanmalıdır. Klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünü serilerine ait serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları, kullanılan testler ve bunların kabul kriterleri belirtilmelidir. Tanıma, içerik ve saflık testleri zorunludur. Steril ürünler için sterilite ve endotoksin testleri zorunludur. Aksi gerekçelendirilmedikçe spesifikasyonlara, biyolojik aktiviteye yönelik bir test dahil edilmelidir. Safsızlıklar için üst limitler belirlenirken güvenilirlik bilgileri dikkate alınmalıdır.

İlaç geliştirme aşamaları sırasında, belirlenen spesifikasyonlar ve kabul kriterlerinin gözden geçirilmesi ve yeniden düzenlenmesi gerekebilir.

Araştırma ürününün kalite özelliklerine ilişkin kabul kriterleri belirlenirken güvenilirlik hususları ve araştırmanın fazı dikkate alınmalıdır. Kabul kriterleri; sınırlı sayıda geliştirme, preklinik, klinik seriye dayandığından ön hazırlık niteliğindedir. Daha sonraki geliştirme aşamaları sırasında bunların gözden geçirilmesi ve yeniden düzenlenmesi gerekebilir.

Analitik yöntemler, içerik ve biyoaktivite limitleri; dozlamının doğruluğunu garanti etmelidir.

Etkin madde spesifikasyonlarında yer almayan safsızlıklar için üst limitler belirlenirken güvenilirlik bilgileri dikkate alınmalıdır.

#### **Faz III Klinik Araştırmalar İçin İlave Bilgiler**

Araştırma ürünü hakkındaki bilgi ve deneyim arttıkça, spesifikasyon parametrelerinde ya da analitik yöntemlerde değişiklik yapılması ihtiyacı doğabilir. Faz I ve faz II klinik araştırmalar sırasında belirlenen spesifikasyonlar ve kabul kriterlerinin gözden geçirilmesi ve yeniden düzenlenmesi gerekebilir.

##### **2.P.5.2 Analitik Prosedürler**

Bitmiş ürünün spesifikasyonlarında yer alan tüm testler için analitik yöntemler belirtilmelidir. Bazı proteinler ve kompleks veya yenilikçi farmasötik formlar için daha ileri düzeyde bilgi gerekli olabilir.

Diğer gereklilikler için 2.S.4.2'ye bakınız.

##### **2.P.5.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu**

Gereklilikler için 2.S.4.3'e bakınız.

##### **2.P.5.4 Seri Analizi**

Spesifikasyonlar başlangıçta çok geniş olabileceğinden, gerçek serilere ait veriler kalite değerlendirmesi için önemlidir. Kantitatif parametreler için gerçek sayısal değerler sunulmalıdır.

Bu bölümün odak noktası, klinik araştırmada kullanılacak serilerin kalitesinin (belirlenen spesifikasyonlara uygunluğun) gösterilmesidir. Yalnızca sınırlı sayıda serinin üretildiği erken faz klinik

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 16 / 26 |



araştırmalar için, klinik araştırmada kullanılacak olanlar da dahil olmak üzere ilgili klinik ve preklinik serilerden elde edilen test sonuçları sunulmalıdır. Daha uzun bir üretim geçmişi olan ürünler için, uygun şekilde gereklendirildiği takdirde, yalnızca birkaç temsili seriye ilişkin sonuçların sunulması kabul edilebilir.

Seri numarası, seri boyutu, üretim yeri, üretim tarihi, kontrol yöntemleri, kabul kriterleri ve test sonuçları listelenmelidir. Her seri için kullanılan üretim prosesi belirtilmelidir.

Analiz sonuçları sunulan serilerin klinik araştırmada kullanılacak serilerden olup olmadıkları veya başvurunun sunulduğu tarihte henüz üretilmemiş olan ilave serilerin kullanılıp kullanılmayacağına ilişkin beyan sunulmalıdır.

#### **2.P.5.5 Safsızlıkların Karakterizasyonu**

Bölüm 2.S.3.2 kapsamında olmayan ancak klinik araştırma ürününde gözlemlenen ilave safsızlıklar/bozunma ürünleri belirtilmeli ve kantitatif olarak ölçülmelidir.

#### **2.P.5.6 Spesifikasyonların Gereklendirilmesi**

Bitmiş ürün spesifikasyonunda yer alan kalite özellikleri, esas olarak etkin madde spesifikasyonlarına dayandırılarak gereklendirilmelidir. Stabilitate-göstergele kalite özellikleri dikkate alınmalıdır.

Önerilen kabul kriterleri gereklendirilmelidir.

#### **2.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller**

Uygun olduğu durumlarda, referans standardın karakterizasyonuna ilişkin parametreler sunulmalıdır.

Uygulanabildiği yerlerde, Bölüm 2.S.5'e atıfta bulunulabilir.

#### **2.P.7 Kap Kapak Sistemi**

Araştırma ürünü için kullanılacak primer ambalaj materyali belirtilmelidir. Mevcutsa, farmakope monografına atıfta bulunulabilir. Araştırma ürünü, farmakopede yer almayan (standart olmayan) bir uygulama cihazında ambalajlanmişsa veya farmakopede yer almayan (standart olmayan) ambalaj materyalleri kullanılmışsa, ambalaj tanımı ve spesifikasyonları belirtilmelidir.

Klinik araştırma ürününün uygulanması için bir tıbbi cihaz kullanılacaksa, yasal statüsü açıkca belirtilmelidir (kullanım amacına yönelik CE işaretine sahip olup olmadığı gibi). Kullanım amacına yönelik bir sertifikanın bulunmaması durumunda ise tıbbi cihazın güvenilirlik ve performans gerekliliklerine ilişkin ilgili yasal gereklilikleri karşıladığına dair bir beyan sunulması gerekir. Bir tıbbi ürünün entegre şekilde tıbbi cihazla kombine edildiği ve temel etkinin tıbbi üründe olduğu durumlarda, bu bütünleşik ürün ilaç mevzuatına tabidir ve geliştirme sırasında CE işareti gerekli değildir. Ancak ilaç ruhsatlandırma başvurusunda 11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin Ek-1'inde yer alan Bölüm I'in 3 üncü madde 2 nci fıkrasının gereklilikleri uygulanır.

Ürün ve kap kapak sistemi arasında yüksek etkileşim potansiyeli olan dozaj formları için (örneğin parenteraller, oftalmik ürünler, oral çözeltiler), faz III klinik araştırmalar kapsamında daha fazla detay (örneğin ekstrakte edilebilirler, sızabilir maddeler- extractables, leachables) sunulması gerekebilir.

#### **2.P.8 Stabilitate**

Stabilitate protokolü, stabilitate sonuçları ve raf ömrünün gerçek zamanlı stabilitate verilerinin kapsadığı sürenin ötesine uzatılması, stabilitate taahhüdü, onay sonrası raf ömrü uzatması da dahil raf ömrünün belirlenmesi ile ilgili hususlarda; etkin madde için belirlenen gerekliliklerin aynısı bitmiş ürün için de

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 17 / 26 |

geçerlidir. Stabilite çalışmaları, hedeflenen saklama süresi boyunca araştırma ürününün stabil olacağını garanti etmelidir. Sunulan veriler, ürünün serbest bırakılmasından gönüllülere uygulanmasına kadar önerilen raf ömrünü doğrulamalıdır. Araştırma ürününe ait stabilite protokolü, etkin maddenin stabilite profili hakkında edinilen bilgileri dikkate almalıdır.

Gerekçlendirilmesi koşuluyla, bloklama ve matriks tasarımları kabul edilebilir.

Rekonstitüsyon, seyreltme veya karıştırma sonrası uygulanan araştırma ürünleri ile çoklu doz içeren araştırma ürünleri için geçerli stabilite verileri sunulmalıdır. Araştırma ürünü açıldıktan veya rekonstitüsyondan hemen sonra kullanılacaksa bu çalışmaya gerek yoktur.

### **Faz I Klinik Araştırmalar İçin Bilgiler**

Faz I klinik araştırmalar için; araştırma başlamadan önce klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünü seri(ler)ine ait en azından hızlandırılmış ve uzun süreli saklama koşulları altındaki stabilite çalışmalarının başlangıç verileri sunulmalı ve stabilite çalışmalarının ilgili seri(ler) ile protokole uygun olarak devam edeceği beyan edilmelidir.

Klinik araştırmada kullanılacak seri(ler) ve temsili seri(ler) ile gerçekleştirilen stabilite çalışmalarına ait veriler tablo halinde özetlenmelidir.

Mevcut verilere ilişkin bir değerlendirme ve araştırma ürününün önerilen raf ömrü için bir gerekçeleme sunulmalıdır.

### **Faz II ve Faz III Klinik Araştırmaları İçin İlave Bilgiler**

Mevcut stabilite verileri tablo halinde sunulmalıdır. Mevcut verilere ilişkin bir değerlendirme ve klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünü için önerilen raf ömrüne ilişkin bir gerekçeleme sunulmalıdır. Veriler, uzun süreli ve mevcutsa hızlandırılmış saklama koşulları altındaki çalışmalardan elde edilen sonuçları içermelidir.

## **ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASI EKLERİ**

### **A.1 Tesisler ve Ekipman**

Geçerli değildir.

### **A.2 Beklenmedik Ajanların Güvenlilik Değerlendirmesi**

Hem etkin maddenin hem de bitmiş ürünün üretim prosesinde kullanılan insan veya hayvan kaynaklı tüm materyaller veya üretim prosesi boyunca etkin madde veya bitmiş ürün ile temas eden bu tür materyaller tanımlanmalıdır. İnsan veya hayvan kaynaklı beklenmedik ajanlarla potansiyel kontaminasyona ilişkin risk değerlendirme bilgileri bu bölümde sunulmalıdır.

### **TSE Ajanları**

TSE (transmissible spongiform encephalopathy) ajanlarının önlenmesi ve kontrolü hakkında uluslararası kılavuzlara uygun olacak şekilde ayrıntılı bilgi verilmelidir. Bu bilgiler materyal, proses ve ajana uygun olarak üretim sürecinin sertifikasyonu ve kontrolünü içerebilir.

### **Viral Güvenlilik**

Uygulanabilir olduğunda, potansiyel viral kontaminasyona ilişkin risk değerlendirme bilgileri bu bölümde sunulmalıdır. Dokümantasyon, *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products (EMEA/CHMP/BWP/398498/05)* kılavuzunda belirtilen gerekliliklere uygun olmalıdır.

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 18 / 26 |

## **Diğer Beklenmedik Ajanlar**

Bakteriler, mikoplazmalar ve mantarlar gibi diğer beklenmedik ajanlara ilişkin detaylı bilgiler ana dosyanın uygun olan bölümlerinde sunulmalıdır.

### **A.3 Yardımcı Maddeler**

İlgili klinik araştırma fazına göre, yeni yardımcı maddeler için 2.S bölümünde belirtilen bilgiler sunulmalıdır.

### **A.4 Rekonstitüsyon ve Seyreltme Çözücüleri**

Uygulanabilir olduğunda, rekonstitüsyon ve seyreltme çözücüleri için 2.P bölümünde belirtilen ilgili bilgiler sunulmalıdır.

## **3. YETKİLİ OTORİTELER TARAFINDAN RUHSATLANDIRILMIŞ VE RUHSATA ESAS BİLGİLERİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMAMIŞ (MODİFİYE EDİLMEMİŞ) BİYOLOJİK ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER**

Klinik araştırmada kullanılacak test ve karşılaştırma ürünlerinin yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış olması durumunda; ruhsat sahibinin adının ve ruhsat numarasının (kısa ürün bilgisinin bir örneği / ürün özelliklerinin özeti veya reçeteleme bilgileri gibi eşdeğer bilgiler de dahil olacak şekilde) sunulması yeterli olacaktır. Modifiye edilmiş ruhsatlı araştırma ürünleri için takip eden bölüme bakınız (Bölüm 4).

Modifiye edilmemiş ruhsatlı araştırma ürünleri için, araştırma ürününün üretici tarafından belirlenen son kullanma tarihine uygun olarak kullanılacağına ilişkin beyan yeterlidir.

Primer ambalajı değiştirmeksizin yalnızca yeniden ambalajlamanın gerçekleştirilmesi durumunda, Klinik Araştırmalarda Kullanılan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Kimyasal ve Farmasötik Kalite Gerekliliklerine İlişkin Kılavuz'un 3. bölümünde listelenen gerekliliklere ek olarak aşağıdaki bilgilerin sadeleştirilmiş araştırma ürünü dosyasına dahil edilmesi gerekir:

- Araştırma ürünü için uygun olan tanıma, yitilik, kalite ve saflık özelliklerine sahip olduğunu garanti edecek bilgiler (Örneğin yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış araştırma ürünleri için kısa ürün bilgilerine yapılan atıf),
- Yeniden ambalajlama/yeniden etiketleme işlemlerinin yapıldığı tesise ilişkin bilgiler.

Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmamış olan test ve karşılaştırma ürünleri için, bu kılavuzun 2. bölümünde belirtilen gerekliliklere uygun olacak şekilde eksiksiz başvuru sunulmalıdır.

## **4. YETKİLİ OTORİTELER TARAFINDAN RUHSATLANDIRILMIŞ VE RUHSATA ESAS BİLGİLERİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMIŞ (MODİFİYE EDİLMİŞ) BİYOLOJİK ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER**

Yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış ve ruhsata esas bilgilerinde değişiklik yapılmış (modifiye edilmiş) test ve karşılaştırma ürünlerine ilişkin araştırma ürünü dosyasında sunulacak bilgiler, bu kılavuzda belirtilen gereklilikleri karşılamalıdır.

Değişiklikten etkilenmeyen bölümler için yetkili otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış beşeri tıbbi ürüne atıfta bulunulabilir.

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 19 / 26 |

## 5. PLASEBO ÜRÜNLERİN KİMYASAL VE FARMASÖTİK KALİTESİNE İLİŞKİN BİLGİLER

Plasebo ürünlerine ilişkin araştırma ürünü dosyasında sunulacak bilgiler Klinik Araştırmalarda Kullanılan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Kimyasal ve Farmasötik Kalite Gerekliliklerine İlişkin Kılavuz'un 6. Bölümünde belirtilen gereklilikleri karşılamalıdır.

## 6. ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN ÖNEMLİ DEĞİŞİKLİK VE DEĞİŞİKLİKLER

İyi İmalat Uygulamalarına (GMP) uygun olarak, ilgili tesiste her bir araştırma ürünü ve yardımcı beşeri tıbbi ürün için Ürün Spesifikasyon Dosyaları tutulmalı ve ürünün geliştirilmesi sürecinde izlenebilirlik sağlanacak şekilde sürekli olarak güncellenmelidir.

Araştırma izni alındıktan sonra araştırmada değişiklik yapılmasına izin verilebilmektedir. Değişiklik, var olan bilgi ve belgelerin güncellenmesi ya da yeni bilgi ve belgelerin eklenmesi şeklinde olabilir.

Araştırma izni sonrasında yapılan, gönüllülerin güvenliliği ve hakları ve/veya araştırmada elde edilecek verilerin güvenilirliği ve geçerliliği üzerinde önemli bir etkisi olabilecek araştırmanın herhangi bir yönüne yönelik herhangi bir değişiklik **önemli değişiklik** olarak tanımlanır. Önemli değişikliklerin kapsamında olmayan değişiklikler **değişiklik** olarak adlandırılır.

Araştırma ürünü dosyası değerlendirilirken hasta güvenliliğine odaklanılmalıdır. Bu nedenle, potansiyel yeni bir risk içeren herhangi bir değişiklik, önemli değişiklik olarak değerlendirilmelidir. Önemli değişiklikler özellikle safsızlık profili, mikrobiyal kontaminasyon, viral güvenlilik, TSE değişikliğine ilişkin durumlar ve toksik bozunma ürünlerinin oluşabileceği durumları kapsar.

Araştırma ürünü dosyasının güncellenmesi halinde etik kurul ve Kurum'a değişikliklerin gösterildiği belge ile tarih ve varsa versiyon numarası güncellenmiş yeni araştırma ürünü dosyası sunulmalıdır. Bununla birlikte, araştırma ürünü dosyasında yapılan güncellemelerde değişikliğin mevcut/önerilen hali, gerekçesi ve Ek-1'de yer alan değişikliğe ilişkin madde numarasını içeren tablonun da başvuruya eklenmesi gerekir. Başvuruya eklenecek tablo taslağı Ek-2'de yer almaktadır.

## 7. YÜRÜRLÜK

Bu kılavuz yayımlandığı tarih itibari ile yürürlüğe girer.

## 8. YÜRÜTME

Bu kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 20 / 26 |

## **Referanslar**

1. 27/05/2023 tarihli ve 32203 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERİN KLİNİK ARAŞTIRMALARI HAKKINDA YÖNETMELİK
2. 08/07/2022 tarihli ve 31890 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan TIBBİ CİHAZ KLİNİK ARAŞTIRMALARI YÖNETMELİĞİ
3. İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU
4. CTD KILAVUZU
5. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER İMALATHANELERİ İYİ İMALAT UYGULAMALARI (GMP) KILAVUZU
6. GUIDELINES ON VIRUS SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGICAL INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS (EMA/CHMP/BWP/398498/05)
7. STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS (EMA/CHMP/SWP/28367/07)
8. ICH: VIRAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY PRODUCTS DERIVED FROM CELL LINES OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN Q5A(R1)
9. ICH: QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: ANALYSIS OF THE EXPRESSION CONSTRUCT IN CELLS USED FOR PRODUCTION OF R-DNA DERIVED PROTEIN PRODUCTS Q5B
10. ICH: QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS Q5C
11. ICH: DERIVATION AND CHARACTERISATION OF CELL SUBSTRATES USED FOR PRODUCTION OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS Q5D
12. ICH: COMPARABILITY OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS Q5E
13. ICH: DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES (CHEMICAL ENTITIES AND BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL ENTITIES) Q11
14. ICH: VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2(R1)
15. ICH: SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS Q6B
16. ICH: GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS M3(R2)
17. ICH: PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS S6(R1)
18. ICH: ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK M7(R2)
19. NOTE FOR GUIDANCE ON MINIMISING THE RISK OF TRANSMITTING ANIMAL SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY AGENTS VIA HUMAN AND VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS (EMA/410/01 Rev.3)
20. ANNEX II TO NOTE FOR GUIDANCE ON PROCESS VALIDATION: NON-STANDARD PROCESSES (CPMP/QWP/2054/03)

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 21 / 26 |

**EKLER****EK-1 ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER**

| ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASINDA YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER      |  |  |
|---|--|--|
| Gerekçe   | Değişiklik Türü  |  |
|   | Önemli Değişiklik (1)  | Değişiklik (2)   |
| <b>1. Etkin Madde Üretici(ler)inde Değişiklik</b>     | <p>1.1.1. S.2.1. bölümüne yapılan her türlü ilave<br/>Yeni bir üreticinin, üretim veya test tesisinin eklenmesi veya değiştirilmesi (farklı bir firma veya aynı firmanın farklı bir lokasyondaki tesisi)</p> <p>1.1.2. Üretim veya test tesisinin çıkarılması (kalite/güvenlilik nedenleri ile veya GMP gerekliliklerine uymaması nedeni ile)</p>  | <p>1.2.1. Üretim veya test tesisinin çıkarılması (kalite/güvenlilik nedenlerinden kaynaklanmayan)</p> <p>1.2.2. Üreticinin isminde değişiklik</p>  |
| <b>2. Etkin Maddenin Üretim Prosesinde Değişiklik</b> | <p>2.1.1. Yeni ekspresyon hücre hattı</p> <p>2.1.2. Yeni ana hücre bankası (master cell bank)</p> <p>2.1.3. Onaylı bir ana hücre bankasından hazırlanması durumunda çalışma hücre bankasının oluşturulması</p> <p>2.1.4. Biyolojik kökenli bir ham maddenin değiştirilmesi</p> <p>2.1.5. Hücre bankaları veya işlenmemiş (unprocessed) bulk serilerine uygulanan viral güvenlik testlerinde değişiklik</p> <p>2.1.6. Üretim biyoreaktörünün seri boyutunda değişiklik (upstream process)</p> <p>2.1.7. Kalite özelliklerini potansiyel olarak etkileyen hücre kültürü koşullarındaki değişiklikler</p> <p>2.1.8. Saflaştırma prosesindeki değişiklikler (downstream): bir saflaştırma adımının eklenmesi veya çıkarılması</p> <p>2.1.9. Virüsün uzaklaştırılmasına/inaktive edilmesine katkıda bulunduğu tespit edilen veya yeni virüs validasyon çalışmaları gerektiren herhangi bir adımın proses koşullarındaki değişiklikler</p> | <p>2.2.1. İn-proses kontrollerin eklenmesi veya sıklaştırılması (güvenlilik nedenlerinden kaynaklanmayan)</p> <p>2.2.2. Ürünün kalitesi üzerine hiçbir etkisinin olmadığı gösterilen proses parametrelerinde (aynı proses, benzer hammaddeler) değişiklik</p> <p>2.2.3. İlk başvuruda araştırma ürünü dosyasında yeterince açıklanmış ve kabul edilmiş olması koşuluyla bir prosesin tekrarlanması</p> <p>2.2.4. Üretim prosesindeki karşılaştırılabilirlik çalışması gerektirmeyen, küçük değişiklikler</p> <p>2.2.5. Kritik olmayan hammaddelerin kontrollerinde yapılan değişiklikler</p> |

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 22 / 26 |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | 2.1.10. Herhangi bir prosesin tekrarlanması (Araştırma ürünü dosyasında belirtilmeyen)<br>2.1.11. Yeni safsızlıkların veya ilgili maddelerin (related substance) ortaya çıkmasına sebep olacak değişiklikler              |  |
| <b>3. Etkin Maddenin Spesifikasyonlarında Değişiklik</b>                        | 3.1.1. Spesifikasyonlarda değişiklik (Spesifikasyon parametresinin silinmesi veya kabul kriterlerinin genişletilmesi)<br>3.1.2. Güvenlilik/kalite sebeplerinden kaynaklı olarak spesifikasyon parametre(leri)si eklenmesi | 3.2.1. Güvenlilik/kalite sebeplerinden kaynaklanmaksızın, spesifikasyon parametresi eklenmesi veya kabul kriterlerinin daraltılması<br>3.2.2. Farmakope monograflarında yapılan güncellemeler nedeni ile bir spesifikasyon parametresinin eklenmesi, silinmesi veya değiştirilmesi   |
| <b>4. Etkin Maddenin Kontrolünde Kullanılan Analitik Yöntemlerde Değişiklik</b> | 4.1.1. Yeni bir test yöntemi eklenmesi<br>4.1.2. Mevcut analitik yöntem performans parametrelerini etkileyecek şekilde yöntemde değişiklik yapılması  | 4.2.1. Aşağıdaki şartların sağlanması koşuluyla aynı analitik yöntemin iyileştirilmesi (daha yüksek duyarlılık, kesinlik, doğruluk gibi)<br>I. Kabul kriterlerinin aynı ya da daha dar olması<br>II. İyileştirilen yöntemin kullanıma uygun olması veya geliştirme aşamasına bağlı olarak valide edilmesi ve karşılaştırılabilir veya daha üstün validasyon sonuçları vermesi<br>4.2.2. Mevcut analitik yöntem performans parametrelerini etkilemeyecek şekilde yöntemde küçük değişiklik yapılması<br>4.2.3. Farmakope monograflarında yapılan güncellemelere uyum sağlamak amacıyla test prosedürlerinin güncellenmesi |
| <b>5. Etkin Madde Seri Analizleri</b>   |   | 5.2.1. Aksi talep edilmediği sürece, araştırma ürünü dosyasında belirtilen aynı proses kullanılarak üretilmiş ilave serilere ait verilerin sunulması   |
| <b>6. Referans Standart Değişikliği</b>   | 6.1.1. Biyolojik/biyoteknolojik etkin madde için yeni bir referans standart kullanımı   | 6.2.1. Yeni referans standardın mevcut referans standart ile aynı üretim prosesinde üretilmesi ve yeni referans standardın onaylı kalifikasyon protokolü uyarınca kalifiye edilmiş olması koşuluyla, biyolojik/biyoteknolojik etkin madde için yeni bir referans standart kullanımı<br>6.2.2. Yeni referans standardın önceki referans standart ile eşdeğerliğinin sağlanmış olması koşuluyla, kimyasal bir bileşik için yeni referans standart kullanımı  |
| <b>7. Etkin Maddenin Kap Kapak Sisteminde Değişiklik</b>                        | 7.1.1. Etkin maddenin stabilitesini etkileyebilecek, kap kapak sistemi değişikliği (temas eden materyal, yüzey/hacim oranı gibi)  | 7.2.1. Materyalin aynı olması ve eşdeğer kalitede olması koşuluyla (örn. aynı standart kalite) ambalaj bileşenlerinin tedarikçisinde değişiklik yapılması  |
| <b>8. Etkin Maddenin Stabilitesi ile İlgili Değişiklikler</b>                   | 8.1.1. Onaylı saklama koşullarında değişiklik yapılması<br>8.1.2. Onaylı stabilite protokolünde değişiklik yapılması  | 8.2.1. Ekstrapolasyon şartları değiştirilmeksizin ara analiz noktalarını sıklaştırmak amacıyla stabilite zaman noktalarına ara noktalar ilave edilmesi (örneğin 42. ay stabilite zaman noktası ilavesi)  |

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 23 / 26 |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | <p>8.1.3. Onaylı stabilite protokolü dışında veya önceden taahhüt etmeksizin raf ömrünün uzatılması</p> <p>8.1.4. Güvenlilik/kalite sebeplerinden kaynaklı olarak raf ömrünün kısaltılması</p>   | <p>8.2.2. Güvenlilik/kalite sebeplerinden kaynaklanmaksızın raf ömrünün kısaltılması</p> <p>8.2.3. Aşağıdaki koşulların yerine getirilmesi şartıyla gerçekleştirilen raf ömrü uzatması:</p> <p>I. Uzatma sonrasındaki maksimum raf ömrü, gerçek zamanlı stabilite verilerinin kapsadığı sürenin iki katından fazla ve on iki aydan fazla olmamalıdır ve onaylı stabilite protokolünde belirtilen sürenin ötesine geçmemelidir.</p> <p>II. Yapılan raf ömrü uzatması, onaylı stabilite protokolü kapsamında ve protokole uygun olmalıdır.</p> <p>III. Stabilite protokolünde belirtilen saklama sıcaklığı altında devam eden stabilite çalışma sonuçlarında; herhangi bir spesifikasyon dışı sonuç ya da onaylı raf ömrü boyunca spesifikasyon dışı sonuç çıkmasına neden olabilecek herhangi önemli bir eğilim tespit edilmemiş olmalıdır.</p> |
| <b>9. Araştırma Ürününün Formülasyonunda Değişiklik</b>   | 9.1.1 Etkin madde konsantrasyonunda ve yardımcı madde bileşiminde yapılan değişiklikler de dahil formülasyonun kalitatif ve kantitatif bileşiminde değişiklik yapılması  |  |
| <b>10. Araştırma Ürününün Üreticilerinde Değişiklik</b>   | <p>10.1.1 Üretim/ambalajlama/test tesisi ilavesi veya değişikliği</p> <p>10.1.2 Üretim/ambalajlama/test tesisinin çıkarılması (kalite/güvenlilik nedenleri ile veya GMP gerekliliklerine uymaması nedeni ile)</p> <p>10.1.3 Seri serbest bırakma tesisi ilavesi veya değişikliği</p> | <p>10.2.1. Üretim, ambalajlama veya test tesisinin çıkarılması (kalite/güvenlilik nedenlerinden kaynaklanmayan)</p> <p>10.2.2. Üretici isim değişikliği</p> <p>10.2.3. Seri serbest bırakma tesisi olmayan, geçerli GMP belgesine sahip bir ithalat tesisi ilavesi veya değişikliği</p>  |
| <b>11. Araştırma Ürününün Üretim Prosesinde Değişiklik</b>  | 11.1.1 Üretim prosesinde ve kritik proses kontrollerinde (örneğin biyoyük limiti) önemli değişiklik yapılması  | <p>11.2.1. Ürünün kalitesi üzerine etkisi olmadığı gösterildiği durumlarda proses (aynı proses) parametrelerinde değişiklik</p> <p>11.2.2. Uygun ortam dolun çalışmaları ile desteklenmesi koşuluyla dolun prosesinin seri boyutunun artırılması</p>   |
| <b>12. Araştırma Ürününün Spesifikasyonlarında Değişiklik (Serbest Bırakma ve Raf Ömrü Spesifikasyonları)</b> | <p>12.1.1. Kabul kriterlerinin genişletilmesi veya spesifikasyon parametresinin silinmesi</p> <p>12.1.2. Güvenlilik/kalite sebeplerinden kaynaklı olarak spesifikasyon parametresi veya kabul kriteri eklenmesi</p>  | <p>12.2.1. Kabul kriterlerinin daraltılması (Güvenlilik/kalite nedenlerinden kaynaklanmayan)</p> <p>12.2.2. Spesifikasyon parametresi eklenmesi (Güvenlilik/kalite nedenlerinden kaynaklanmayan)</p>   |
| <b>13. Araştırma Ürününün Kontrolünde Kullanılan Analitik Yöntemlerde Değişiklik</b>                          | <p>13.1.1. Yeni bir test yöntemi ilavesi</p> <p>13.1.2. Mevcut analitik yöntem performans parametrelerini etkileyecek şekilde yöntemde değişiklik yapılması</p>  | <p>13.2.1. Aşağıdaki şartların sağlanması koşuluyla aynı analitik yöntemin iyileştirilmesi (daha yüksek duyarlılık, kesinlik, doğruluk gibi)</p> <p>I. Kabul kriterlerinin aynı ya da daha dar olması</p>  |

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 24 / 26 |



|   |   |   |
|---|---|---|
|   |   | <p>II. İyileştirilen yöntemin kullanıma uygun olması veya geliştirme aşamasına bağlı olarak valide edilmesi ve karşılaştırılabilir veya daha üstün validasyon sonuçları vermesi</p> <p>13.2.2. Mevcut analitik yöntem performans parametrelerini etkilemeyecek şekilde yöntemde küçük değişiklik yapılması</p> <p>13.2.3. Farmakope monograflarında yapılan güncellemelere uyum sağlamak amacıyla test prosedürlerinin güncellenmesi</p>  |
| <b>14. Araştırma Ürünü Seri Analizleri</b>                    |   | 14.2.1 Aksi talep edilmediği sürece, araştırma ürünü dosyasında belirtilen aynı proses kullanılarak üretilmiş ilave serilere ait verilerin sunulması  |
| <b>15. Araştırma Ürününün Kap Kapak Sisteminde Değişiklik</b> | 16.1.1. Primer ambalajda değişiklik yapılması   | <p>15.2.1 Sekonder ambalajda değişiklik yapılması</p> <p>15.2.2 Materyalin aynı olması ve spesifikasyonların en azından eşdeğer olması koşuluyla, primer ambalaj bileşenlerinin tedarikçisinde değişiklik yapılması (ekleme, silme, değiştirme)</p>   |
| <b>16. Tıbbi Cihazlarda Değişiklik</b>                        | 16.1.1. Kalite, güvenilirlik ve/veya etkinlik üzerinde potansiyel etkisi olan bir tıbbi cihazın eklenmesi/değiştirilmesi (replacement)/değişiklik yapılması   | 16.2.1. Kalite, güvenilirlik ve/veya etkinlik üzerinde etkisi olmadığı düşünülen bir tıbbi cihazın eklenmesi/değiştirilmesi (replacement)/değişiklik yapılması  |
| <b>17. Araştırma Ürününün Stabilitesinde Değişiklik</b>       | <p>17.1.1. Onaylı stabilite protokolünde değişiklik yapılması</p> <p>17.1.2. Onaylı kullanım stabilitesi bilgilerinde değişiklik yapılması</p> <p>17.1.3. Onaylı stabilite protokolü dışında veya önceden taahhüt etmeksizin raf ömrünün uzatılması</p> <p>17.1.4. Güvenlilik/kalite sebeplerinden kaynaklı olarak raf ömrünün kısaltılması</p> | <p>17.2.1. Ekstrapolasyon şartları değiştirilmeksizin ara analiz noktalarını sıklaştırmak amacıyla stabilite zaman noktalarına ara noktalar ilave edilmesi (örneğin 42. ay stabilite zaman noktası ilavesi)</p> <p>17.2.2. Güvenlilik/kalite sebeplerinden kaynaklanmaksızın raf ömrünün kısaltılması</p> <p>17.2.3. Aşağıdaki koşulların yerine getirilmesi şartıyla gerçekleştirilen raf ömrü uzatması:</p> <p>I. Uzatma sonrasındaki maksimum raf ömrü, gerçek zamanlı stabilite verilerinin kapsadığı sürenin iki katından fazla ve on iki aydan fazla olmamalıdır ve onaylı stabilite protokolünde belirtilen sürenin ötesine geçmemelidir.</p> <p>II. Yapılan raf ömrü uzatması, onaylı stabilite protokolü kapsamında ve protokole uygun olmalıdır.</p> <p>III. Stabilite dizaynındaki saklama sıcaklığı altında devam eden stabilite çalışma sonuçlarında; herhangi bir spesifikasyon dışı sonuç ya da onaylı raf ömrü boyunca spesifikasyon dışı sonuç çıkmasına neden olabilecek herhangi önemli bir eğilim tespit edilmemiş olmalıdır.</p> |

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 25 / 26 |

**EK-2 DEĞİŞİKLİKLERE İLİŞKİN MEVCUT-ÖNERİLEN GEREKÇE TABLOSU**

| Talep Edilen Değişiklik | Mevcut Durum | Önerilen Durum | Değişiklik Gerekçesi | Ek-1'de İlgili Değişikliğe Karşılık Gelen Madde Numarası |
|-------------------------|--------------|----------------|----------------------|--|
|                         |              |                |                      |  |
|                         |              |                |                      |  |
|                         |              |                |                      |  |
|                         |              |                |                      |  |
|                         |              |                |                      |  |

| Doküman No  | İlk Yayın Tarihi | Revizyon Tarihi | Revizyon No | Sayfa   |
|-------------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| KAD-KLVZ-28 | 22.01.2024       |                 |             | 26 / 26 |