

İlaç veya Biyolojik Ürün / Aşı

THS 1 Fikir Aşaması, Literatür Araştırması

1.1. Bilimsel bulgular yeni teknolojilere temel oluşturmak üzere gözden geçirilir ve ürüne dönüşebilirlik potansiyeli açısından değerlendirilir.

1.2. Ön tahminler geliştirmek için potansiyel bileşiklerin (HTS, antikor vb.) ve yöntemlerin taranması.

THS 2 Hipotezlerin ve Deneysel Tasarımların Geliştirilmesi

2.1. Hastalık epidemiyolojisinin karakterize edilmesi

2.2. Hedef hastalığın, hedef yöntemin, hedef yolağın tanımlanması ve doğrulanmasına yönelik bilimsel çalışmaların literatür çalışmasının yapılması ve hipotezin ulusal/uluslararası potansiyelinin ortaya konulması.

2.3. Aday bileşiklerin ön in vitro aktivitelerinin araştırılması ve tanımlanması.

2.4. Deneysel tasarım planı geliştirilmesi.

THS 3 Aday Ürünün Tanımlanması ve Karakterizasyonu

3.1. Aday ürünün belirlenmesi.

3.2. In vitro aktivitesinin gösterilmesi.

Yeni bileşik serilerinin sentezlenmesi; etkinlik ve toksisitelerinin in vitro olarak test edilmesi.

3.3. GLP-olmayan in vivo ön etkinliğin gösterilmesi.

Seçilen bileşiklerin PK/toksisite profillerinin, ilgili in vivo modellerde GLP dışı düzeyde değerlendirilmesi.

THS 4 Güvenlilik ve Etkinliğin Optimizasyonu ve İlk Gösterimi

4.1. Belirteçlerin, analiz (assay) yöntemlerinin ve sonlanım noktalarının (endpoint) belirlenmesine yönelik deneylerin başlatılması.

4.2. In vivo aktivite ve etkinlik gösterimi.

4.3. Toksisite çalışmaları

GLP toksisite çalışmaları için prelinik aday bileşiğin ve hayvan modellerinin belirlenmesi.

4.4. Diğer klinik dışı test çalışmalarının yürütülmesi.

Düzenleyici stratejinin belirlenmesi. Mevcut geri ödeme mekanizmalarının, hastalığın ekonomik yükünün ve tedavi maliyetlerinin karakterize edilmesi.

THS 5 Ürünün İleri Düzey Karakterizasyonu ve Üretimin Başlatılması

5.1. Emilim, metabolizma, immünojenisite, eliminasyon özelliği özelliklerinin ve/veya immün yanıtların gösterilmesi.

Ürün karakterizasyonu ve serbest bırakılması (potensi, saflık, kimlik, sterilite vb.) için analiz/analitik yöntemlerin geliştirilmesi

5.2. Hayvan modellerinde gelecekteki GLP çalışmalarında kullanım için etkililik için koruma, son noktalar ve/veya belirteçlerin korelasyonlarının oluşturulmasının tamamlanması.

5.3. Düzenleyici otoritelere başvuru ve Etik Kurul Dosya hazırlığının yapılması.

5.4. Klinik veriler elde edildikten sonra insana verilecek dozun belirlenmesini kolaylaştırmak için minumum etkili dozun belirlenmesi.

5.5 Klinik merkezlerin belirlenmesi ve sözleşme görüşmelerinin başlatılması.

THS 6 Regülasyona Tabi Üretim, Ruhsatlandırma Başvuruları ve Klinik Veriler

6.1. Toksikoloji, farmakoloji ve immünojenisite için uygun şekilde GLP klinik dışı çalışmaların tamamlanması.

6.2. GMP uyumlu pilot partilerin üretilmesi.

6.3. Klinik test ürününün güvenliğini ve farmakokinetiğini belirlemek için TİTCK başvuru dosyalarının hazırlanması ve sunulması.

6.4. Düzenleyici otorite onaylarını aldıktan sonra Faz 0 ve/veya Faz I klinik

THS 7 Ölçek Büyütme, GMP Süreç Doğrulamanın Başlatılması ve Faz II Klinik Denemeler

7.1. GMP üretim sürecinin ölçeklendirilmesi ve validasyonunun tamamlanması.

7.2. Hedef ürün profiliyle uyumlu formülasyon, dozaj formu ve ambalaj içinde GMP ürünün stabilite çalışmalarının tamamlanması.

7.3. Ürün için uygun şekilde genişletilmiş Faz II klinik güvenlik denemelerinin tamamlanması.

7.4. Faz III çalışması için dozlama ve tedavi edilecek hasta popülasyonunun

THS 8 GMP Validasyonunun Tamamlanması ve Tutarlılık Seri Üretimi, Faz 3 Klinik Çalışmalar ve FDA Onayı veya Ruhsatlandırma

8.1. GLP çalışmaları veya temel klinik deneyler ve ürün için uygun olan her türlü ek genişletilmiş klinik güvenlik deneylerinin tamamlanması.

8.2. TİTCK Faz III başvurusunun tamamlanması.

8.3. TİTCK ruhsat onayının tamamlanması.

Tanısal Cihazlar (Tanı Kiti/Sensör)

THS 1 Fikir Aşaması, Literatür Araştırması

- 1.1. Bilimsel literatürün aktif olarak takip edilmesi.
- 1.2. Hastalığın insan ve hayvanlardaki seyri ve bağlantıların tanımlanması.

THS 2 Hipotezlerin ve Deneysel Tasarımların Geliştirilmesi

- 2.1. İlgili bilimsel konuları ele almak için araştırma fikirleri, hipotezler ve deneysel tasarımlar oluşturmaya yönelik bilimsel literatürün taranması.
- 2.2. Hastalık epidemiyolojisinin karakterize edilmesi.
- 2.3. Patentlenebilirlik konusunda ön fikri mülkiyet araştırması.

THS 3 Ürün Adayının Tanımlanması

- 3.1. Prototipler ve tarama çalışmaları aracılığıyla tanı yöntemine ait test bileşenlerinin araştırılması.
- 3.2. Tanı yöntemine ait kritik teknolojilerin ve bileşenlerin tanımlanıp değerlendirilmesi.
- 3.3. Esas alınan tasarımın karakterizasyonuna başlanması.
- 3.4. Mevcut klinik uygulama yaklaşımlarını ve karşılanmayan ihtiyaçları belirlemek amacıyla klinik literatürün incelenmesi.
- 3.5. Tanı yöntemine yönelik kullanıcı geri bildirimlerinin alınmasına başlanması.
- 3.6. Basitleştirilmiş numune ve/veya yapay matrisler kullanılarak ön testlerin gösterilmesi.
- 3.7. Uygun matrislerde gerçekleştirilen ekleme/geri kazanım (spike/recovery) çalışmaları ile tanı yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünün gösterilmesi.

THS 4 Laboratuvar Ortamında Doğrulama

4.1. Tanı yöntemine ait kritik teknolojilerin ve bileşenlerin (donanım ve yazılım dâhil) entegrasyonu.

4.2. Uygun aday referans ve kalite kontrol reaktiflerinin seçilmesi.

4.3. Tanı kitinin hedeflenen kullanım amacına (Numune tipi, hacim, test bileşenleri) uygun olarak test yönteminin validasyonu.

4.4. Taslak Hedef Ürün Profilinin oluşturulması.

4.5. Ürüne yönelik ilk regülasyon ve geri ödeme stratejilerinin oluşturulması.

Mevcut geri ödeme mekanizmalarının, hastalığın ekonomik yükünün ve tedavi maliyetlerinin karakterize edilmesi

THS 5 Preklinik Değerlendirme ve Validasyon Süreci

5.1. Tanı kitine ait tasarımın nihai hâlinin belirlenmesi. (tasarım dondurma)

5.2. Gerekli olması hâlinde regülasyon kılavuzlarıyla uyumlu, ölçeklenebilir ve tekrarlanabilir bir üretim sürecinin geliştirilmesi.

5.3. Tedarik zincirinin ve/veya üretim ortaklarının belirlenmesi.

5.4. Regülasyon başvuruları ve klinik uygulamalara etkisinin gösterilmesi için gerekli kabul edilebilir performansın ortaya konulması.

5.5. Yetkili regülasyon otoriteleriyle ön görüşmenin gerçekleştirilmesi.

THS 6 Regülasyona Tabi Üretim, Ruhsatlandırma Başvuruları ve Klinik Veriler

6.1. Kalite protokollerine ve ilgili mevzuata uygun tanı kiti üretilmesi.

6.2. Klinik performans çalışmalarının gerçekleştirilmesi.

6.3. Regülasyon sınıflandırmasına bağlı olarak (ör. CLIA kapsamında veya IVD yolu üzerinden) regülasyon başvuru dosyasının hazırlanması ve sunulması.

THS 7 Klinik Kullanım Öncesi Değerlendirme ve Onay Süreci

7.1. Ürün kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan test yöntemlerinin validasyonunun tamamlanması.

7.2. Klinik ve hayvan etkinlik (efikasite) çalışmalarında kritik sonuçların değerlendirilmesinde kullanılan test yöntemlerinin validasyonu.

7.3. Onaylanmış kuruluş tarafından uygunluk değerlendirmesinin gerçekleştirilmesi.

7.4. Piyasaya arz sonrası performans takibi/gözetim planının hazırlanması

THS 8 Regülasyon Uyumlu Üretim ve Piyasaya Giriş Öncesi Son Aşamalar

8.1. Ürün piyasaya giriş öncesi üretim süreçlerinin optimize edilmesi.
Seri üretime geçiş sürecinde kalite yönetim sistemlerinin tam entegrasyonu.

ISO 13485 standartlarına tam uyumun sağlanması.

8.2. Piyasaya arz ve post-market gözetim sürecinin başlatılması
Sterilizasyon ve paketleme validasyonu.

Cihazın Avrupa Birliği EUDAMED veri tabanına kaydedilmesi.

İlk ürün sevkiyatlarının gerçekleştirilmesi.

Post-Market Surveillance (PMS) ve Post-Market Performance Follow-up (PMPF) süreçleri.

Tıbbi Cihaz

THS 1 Fikir Aşaması, Literatür Araştırması

1.1. Bilimsel bulgular yeni teknolojilere temel oluşturmak üzere gözden geçirilir ve ürüne dönüşebilirlik potansiyeli açısından değerlendirilir.

THS 2 Hipotezlerin ve Deneysel Tasarımların Geliştirilmesi

2.1. İlgili bilimsel konuları ele almak için araştırma fikirleri, hipotezler ve deneysel tasarımlar oluşturmaya yönelik bilimsel literatürün taranması.

Hipotezleri test etmek için bilgisayar simülasyonu veya diğer sanal platformların kullanılması

2.2 Hastalık epidemiyolojisinin karakterize edilmesi.

2.3. Patentlenebilirlik ve prototip konfigürasyon seçeneklerinin iyileştirilmesi konusunda ön fikri mülkiyet araştırması.

THS 3 Ürün Adayının Tanımlanması

3.1. Ürün adayının tanımlanması.

Ürün adayının temel özelliklerinin belirlenmesi ve tanımlanması.

3.2. Prototipler üzerinde kritik teknolojilerin ve tasarım özelliklerinin değerlendirilmesi.

Ürün tasarımında kullanılacak teknolojilerin, tasarım özelliklerinin ve bileşenlerin belirlenmesi

3.3. Klinik literatür taraması ile hasta bakım modelleri ve ihtiyaçların karakterize edilmesi

İlgili klinik çalışmaların incelenmesi ve hasta bakım ihtiyaçlarının belirlenmesi.

THS 4 Laboratuvar Ortamında Preklinik Doğrulama

4.1. Kullanıcı geri bildirimlerinin toplanması

Nihai kullanıcıların ürünle ilgili beklenti ve ihtiyaçlarının öğrenilmesi.

4.2. In vitro etkinliğin gösterimi

Tezgah (bench) testleri, ex vivo ve non-GLP in vivo testler temel alınarak prototip tasarımlarının iterasyonu ve elenmesi.

4.3. Otoriteler ile görüşmelerin başlatılması.

Mevcut geri ödeme mekanizmalarının, hastalığın ekonomik yükünün ve tedavi maliyetlerinin karakterize edilmesi.

THS 5 Preklinik Değerlendirme ve Validasyon Süreci

5.1. Güvenlik ve etkinliğin ex vivo veya in vivo kanıtlanması

Hayvan veya insan dışı organizmalarda güvenlik ve etkinlik verilerinin elde edilmesi.

5.2. Prototip tasarımlarının iyileştirilmesi

Prototip üzerinde geri bildirim ve test sonuçlarına göre iyileştirmelerin yapılması.

5.3. Tasarım kontrol faaliyetlerinin başlatılması

Ürün tasarım sürecine dair kalite kontrol ve izlenebilirlik prosedürlerinin uygulanması.

5.4. Cihaz karakterizasyonu ve performans testlerinin yapılması

Cihazın teknik özelliklerinin belirlenmesi ve performans testlerinin uygulanması.

5.5. Cihazın fiziksel olarak tamamlanmış prototipinin sunulması.

THS 6 Pre-Klinik Validasyon ve Regülasyon Öncesi Testler

6.1. GMP uyumlu, ölçeklenebilir üretim süreçlerinin kurulması ve kalite yönetim sistemlerinin entegrasyonu.

6.2. Cihazın tanısal doğruluk, hassasiyet ve özgüllüğünün belirlenmesi. (Analytical Performance Evaluation)

Gerekli durumlarda in vitro / in vivo GLP testleri ile analitik performansın (doğruluk, hassasiyet, özgüllük) hasta numuneleri üzerinde değerlendirilmesi.

6.3. Sterilite, biyoyumluluk, elektriksel güvenlik, stabilite ve raf ömrü çalışmalarının yürütülmesi.

6.4. Risk yönetimi (ISO 14971) ve klinik performans değerlendirme dokümantasyonunun oluşturulması.

6.5. Klinik değerlendirme raporunun oluşturulması. (Clinical Performance Study - CPS)

6.6. Regülasyon uyum testlerinin tamamlanması.

THS 7 Klinik Kullanım Öncesi Değerlendirme ve Onay Süreci

7.1. Erken kullanıcı gruplarıyla cihazın saha testlerinin gerçekleştirilmesi.

7.2. Geri bildirimlere göre son tasarım güncellemelerinin yapılması.

7.3. Klinik verilerin toplanması ve raporlanması

Gerçek kullanım koşullarında test edilen cihazların veri analizlerinin yapılması.

7.4. Cihazın güvenliği ve performansına dair nihai klinik raporun oluşturulması.

7.5. Teknik dosyanın tamamlanması.

Klinik Değerlendirme Raporu (CPS) tamamlanması.

Risk Yönetimi Dosyası (ISO 14971) tamamlanması.

Performans ve güvenlik verilerinin son doğrulaması.

THS 8 Regülasyon Uyumlu Üretim ve Piyasaya Giriş Öncesi Son Aşamalar

8.1. Onaylanmış kuruluşa teknik dosyanın sunulması.

CE belgelendirme için gerekli dokümantasyonun tamamlanması.

MDR'nin Ek I ve Ek II gerekliliklerine uygunluğun değerlendirilmesi .

8.2. CE belgelendirme ve uygunluk değerlendirmesinin tamamlanması

Uygunluk Beyanı (Declaration of Conformity - DoC) hazırlanması.

Onaylanmış kuruluş tarafından teknik dosya incelemesinin tamamlanması.

Gerekli sertifikaların alınarak CE işareti kullanımının onaylanması.

8.3. Ürün piyasaya giriş öncesi üretim süreçlerinin optimize edilmesi.

Seri üretime geçiş sürecinde kalite yönetim sistemlerinin tam entegrasyonu.

ISO 13485 standartlarına tam uyumun sağlanması.

8.4. Piyasaya arz ve post-market gözetim sürecinin başlatılması

Sterilizasyon ve paketleme validasyonu.

Cihazın Avrupa Birliği EUDAMED veri tabanına kaydedilmesi.

İlk ürün sevkیاتlarının gerçekleştirilmesi.

Post-Market Surveillance (PMS) ve Post-Market Performance Follow-up (PMPF) süreçleri.

Yazılım Geliştirme

THS 1 Temel Bilimsel Araştırmalar

1.1. Geliştirilecek yazılımın kullanım özellikleri/beklentileri dikkate alınarak temel gereksinimlerin ortaya konması

1.2. Yazılım mimarisinin temel özelliklerinin, matematiksel formülasyonların ve genel algoritmaların geliştirilmesi

THS 2 Yazılım Konsepti Tasarımı

2.1. Yazılımın potansiyel uygulamalarının belirlenmesi

2.2. Yapay veri ve/veya küçük kod birimleri üzerinde analitik çalışmalar gerçekleştirilerek potansiyel uygulamaların yapılabilirliğinin doğrulanması

THS 3 Yazılıma Ait Kritik Fonksiyonların Doğrulanması (Proof of Concept)

3.1. Entegre olmayan yazılım bileşenlerini ve kısmen temsili verileri kullanarak kritik özelliklerin ve analitik tahminlerin gerçekleşmesi

3.2. Algoritmaların başarılı bir şekilde çalıştığının laboratuvar ortamında vekil işlemci üzerinde gösterilmesi

THS 4 Yazılım Modül ve/veya Alt Sistemlerinin Laboratuvar Ortamında Doğrulanması

4.1. Yazılım bileşenlerinin birlikte çalışabilirliklerinin sınanması amacıyla entegrasyonu

4.2. Yazılım mimarisinin birlikte çalışabilirlik, güvenilirlik, sürdürülebilirlik, genişletilebilirlik, ölçeklenebilirlik ve güvenlik konularını içerecek şekilde geliştirilmesine başlanması

THS 5 Yazılım Modül ve/veya Alt Sistemlerinin İlgili Bir Ortamda Doğrulanması

5.1. Her bir modül ve/veya alt sisteme ait kodlama ve hata ayıklama süreçlerinin tamamlanması

5.2. Uçtan uca yazılım unsurlarının (modül ve/veya alt sistemler) arayüzlerinin geliştirilmesi

5.3. Algoritmaların başarılı bir şekilde çalıştığının operasyonel ortama yerleştirilebilecek özellikteki bir işlemci üzerinde gösterilmesi

5.4. Yazılım mimarisinin tamamlanması

5.5. Veri tabanı ve arayüz yapılarının tamamlanması

THS 6 Yazılım Modül ve/veya Alt Sistemlerinin İlgili Bir Ortamda Uçtan Uca Doğrulanması

- 6.1. Yazılım prototipinin tam ölçekteki gerçekçi problemler üzerinde test edilmesi
- 6.2. Algoritmaların mevcut donanım/yazılım sistemleri ile entegrasyonu
- 6.3. Zamanlama kısıtlarının (timing constraints) analizi
- 6.4. Uçtan uca yazılım sisteminin öngörülen performansı gösterdiğinin doğrulanması
- 6.5. Yazılıma ilişkin belge ve kılavuzların hazırlanmaya başlanması
- 6.6. Yazılımın beta sürümü, seçilen son kullanıcı tarafından bir kontrol

THS 7 Yazılım Prototipinin Operasyonel Bir Ortamda Gösterimi

- 7.1. Yazılıma ait yükleme, kullanıcı etkileşimi, güvenlik vb. dahil olmak üzere operasyonel faktörler altında kabul edilebilir performansın kanıtlanması
- 7.2. Yazılım hatalarının düzeltilmesinin büyük oranda tamamlanması
- 7.3. Yazılıma ilişkin hazırlanmakta olan belge ve kılavuzların kısmen tamamlanması

THS 8 Yazılım Geliştirmenin Tamamlanması, Operasyonel Bir Ortamda Test ve Gösterim

- 8.1. Yazılımın operasyonel donanım ve yazılım sistemleriyle tamamen entegre edilmiş olması
- 8.2. Yazılıma ait tüm işlevlerin simüle edilmiş ve operasyonel senaryolarda test edilmiş olması
- 8.3. Yazılım hatalarının düzeltilmesinin tamamlanması
- 8.4. Yazılıma ilişkin hazırlanmakta olan belge ve kılavuzların tamamlanması
- 8.5. Yazılımın kararlı sürümü piyasaya arz edilmiştir ve son kullanıcılar

THS 9 Operasyonel Bir Ortamda Başarısı Kanıtlanmış Yazılım

- 9.1. Yazılım, operasyonel donanım/yazılım sistemleri ile tamamen entegre şekilde kolayca tekrarlanabilir ve yeniden kullanılabilir durumda mıdır?
- 9.2. Tüm yazılım dokümantasyonu doğrulanmıştır.
- 9.3. Başarılı operasyonel deneyim mevcuttur.
- 9.4. Sürdürülebilir yazılım mühendisliği desteği mevcuttur.
- 9.5. Yazılımın kararlı sürümü piyasada tam iş planı koşullarında kullanılmaktadır.