



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

VİRAL AŞI ADAYLARININ KLİNİK ARAŞTIRMALARA GEÇİŞİ İÇİN GEREKLİLİKLER TABLOSU

Bu doküman, viral aşı adayları için klinik araştırma aşamasına geçiş öncesinde tamamlanması gereken çalışmaların özetini içerir. Bu dokümanın yasal olarak bir bağlayıcılığı bulunmamakla birlikte aşı geliştirme sürecine yol göstermesi açısından hazırlanmıştır. Aşı adaylarına ilişkin değerlendirme yürürlükteki mevzuat ve uluslararası kılavuzlar doğrultusunda yapılacaktır.

04.09.2020

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
--------------------------	------------	------	-----	-----	---------	--------	-----------------------------------	---------------------	-------------

ÜRÜN KARAKTERİZASYONU									
Ana Tohum Serisi (Master Seed Lot) Çalışma Tohum Serisi (Working Seed Lot)	✓	X	X	X	✓	X	✓	X	Virüs suşu kullanılacaksa; aşı suşunun filogenetik kanıtı, mutasyona uğrayıp uğramadığı ve bu amaçla yapılan pasaj sayısı verilmelidir. Yüksek immün yanıt verecek suşun seçilip ana tohum serisinin oluşturulması, akabinde de çalışma tohum serisinin hazırlanması gerekmektedir. Bu amaçla tohum serisi dışında bir kontaminasyon olmadığının kanıtlanması gerekmektedir. Aşı vektörünün genotipik ve fenotipik özellikleri tanımlanmalı, aşı tohum serisinin genetik stabilitesi, tohum serilerinin üretiminde kullanılan maddelerin analizi ve tohum serilerinin kalite kontrollerine (saflık, tanıma testleri, üreme özellikleri, biyokimyasal özellikleri) bakılmalıdır.
Eğer Plazmid Kullanılmışsa; Plazmid Seçimi ve Kullanımı	✓	✓	✓	✓	X	✓	X	✓	Kullanılan plazmidin haritası ve tüm nükleotid dizisi verilmelidir. İlgili antijenik genin diziliminin doğruluğu kanıtlanmalıdır.
Kullanılan Hücre Hattı	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Devamlı hücre kültür hatlarının sertifikalı tedarikçilerden alınması veya geçmişinin belgelenmesi gerekmektedir. Kaçınıcı pasajdan alındığı ve maksimum ne kadar pasajlanabileceği belirtilmelidir. Virüsün adaptasyonu aşamasında, primer hücre kültürlerinin veya canlı hayvanların kullanılmasına ihtiyaç duyulan durumlarda, virüsün elde edildiği hayvana özgü bulaşıcı hastalıklar yönünden ari olduğu testlerle kanıtlanmış olmalıdır.
Kullanılan Besiyeri	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Besiyerlerinin isimleri ve katalog numaraları kullanımında onaylanan kalite standardı ile birlikte verilmelidir.
Ham Madde ve Yardımcı Maddeler	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Ham madde ve yardımcı maddelerin isimleri, katalog numaraları ve kullanımında onaylanan kalite standardı verilmelidir.
Hücrelerin Çoğaltılması için Serum Kullanımı /	Üreticinin tercihinə göre kullanılabilir ya da kullanılmayabilir. Eğer kullanılacaksa kalıntılarla ilgili gerekli kalite kontrol testleri yapılmalıdır. BSE, TSE, mycoplasma ve siğirilar için bulaşıcı hastalıklardan ari ve steril olduğu testlerle kanıtlanmış olmalıdır.								

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
--------------------------	------------	------	-----	-----	---------	--------	-----------------------------------	---------------------	-------------

Tripsin (sığır kaynaklı)	Domuz kaynaklı tripsinin kullanıldığı durumda tripsinde domuz için bulaşıcı hastalıklardan ari ve steril olduğu testlerle kanıtlanmış olmalıdır. Bunun dışında rekombinant tripsin mevcut olup, bu tür tripsinlerin kullanılması durumunda rekombinant ürünlerde yapılması gereken analizler (TSE dahil) geçerlidir.								
Kullanılan Antibiyotik	Üretimin herhangi bir aşamasında beta laktam ve penisilin türevi antibiyotikler kullanılmamalıdır. Üretimde zorunluluk olduğunda antibiyotikler ancak gerekçe gösterilerek izin verilen miktarlarda kullanılmalıdır.								
Sitotoksosite	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	Uygun hücre hattı ya da ortamlarında sitotoksosite testleri gerçekleştirilmelidir.
Üretim İçin İnkübasyon Süresi ve Şartları	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Optimum üretim koşulları ve süreci ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. [Hücre inkübasyon süresi, hücre üretim şekli (bioreaktör, yüksek hacimli flask vb.)]
Klarifikasyon (Ayrıştırma)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Santrifüj veya filtrasyon kullanımı detaylı olarak belirtilmelidir.
Konsantre Etme	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Konsantre etme işleminin filtrasyon, kimyasal vb. yöntemler ile gerçekleştirilme durumu belirtilmelidir.
Saflaştırma	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Saflaştırma için; kromatografi veya süroz gradiyent santrifüj vb. yöntemlerin kullanımı belirtilmelidir.
Safsızlık	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	İşlemden gelen safsızlıkların (DNA ve protein safsızlıkları hariç) teorik olarak hesaplanması kabul edilebilir.
İnaktivasyon	X	X	X	X	✓	X	X	X	İnaktivasyon işlemi için hangi yöntemin (kimyasal, fiziksel vb.) kullanıldığı detaylandırılmalıdır. İnaktivasyonun gerçekleştiği valide edilmiş testlerle kanıtlanmalıdır. Kimyasal işlem yapıldı ise, kalıntının kabul edilebilir düzeyde olduğu testler ile kanıtlanmalıdır.
Kalıntı Testleri	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Kalıntı testleri (inaktivasyon için kullanılan kimyasal, antibiyotik, DNA, protein) Farmakopeide belirtilen yöntemler kullanılarak yapılmalı ve test sonuçları Farmakopeide belirtilen sınırlar içerisinde olmalıdır.
Pirojenisite	?	?	?	?	?	?	?	?	Üreticinin isteğine bağlı olarak yapılabilir. Pirojenisite testi yapılması durumunda üretici testte yapılacak dilüsyonların oranlarını ve Farmakopeide belirtilen şekilde kabul kriterlerini belirlemelidir.

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
Bakteriyel Endotoksin	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Üretici endotoksin testinde yapılacak dilüsyonların oranlarını ve Farmakopede belirtilen şekilde kabul kriterlerini belirlemelidir.
Kullanılacak Adjuvan	Kullanılacak adjuvanların, lisanslı ve daha önce ruhsatlı insan aşılarında kullanılmış adjuvanlar olması durumunda, doz başına limiti ve tespiti için test yöntemi belirtilmelidir (Farmakopede alüminyum ve tuzları için testler mevcuttur.). Yeni nesil adjuvanlarda (lisansı olmayan) hem adjuvan için hem de antijen-adjuvan kombinasyonunun güvenlik ve etkinlik çalışmaları yapılmalıdır. Adjuvanın etkisi klinik öncesi immünojenisite çalışmalarında gösterilmelidir. Yeni bir adjuvan için toksikolojik veri mevcut değilse, önce sadece adjuvanın toksisite çalışmaları yapılmalıdır.								
Koruyucu	?	?	?	?	?	?	?	?	Tek dozlu aşılar da mümkünse koruyucu kullanılmamalıdır. Kullanılacak ise Farmakopede önerilen koruyucular limit dahilinde kullanılmalı ve düzeyi testler ile kanıtlanmalıdır.
Stabilizer	?	?	?	?	?	?	?	?	Stabilizer kullanılması durumunda limiti belirtilmeli ve miktarı Farmakopede belirtilen testler ile kanıtlanmalıdır.
Sterilite	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Tüm aşı türleri steril olmalıdır. Farmakopede belirtilen yöntemle sterilite kanıtlanmalıdır.
Farmasötik Dozaj Şekli	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Farmakopede belirtilen kalite kontrol testlerini karşıladığı gösterilmelidir.
Bitmiş Ürün	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Klinik araştırmada kullanılacak bitmiş araştırma ürünü iyi İmalat Uygulamalarına (<i>Good Manufacturing Procedure - GMP</i>) uygun üretilmelidir. Klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürününün, hayvanlarda yapılacak güvenlik çalışmalarında kullanılan araştırma ürünü ile aynı seriden olması beklenmektedir.
Potens	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Aşının türüne uygun bir potens testiyle aşının biyolojik aktivitesi gösterilmelidir.
Stabilite	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Stabilite raf ömrü sürecince (üretici tarafından belirtilen koşullarda) hızlandırılmış ve gerçek zamanlı stabilite testleri ile kanıtlanmalıdır. Mümkün olduğunca stabiliteye konu olan seriler ile hayvan güvenlilik çalışmaları ve klinik araştırmaların sürdürülmesi sağlanmalıdır. Acil halk sağlığı durumu söz konusu olduğunda gerçek zamanlı stabilite testi için daha kısa süreyi içeren stabilite bilgisi kabul

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
									edilebilir. Klinik araştırma tamamlanana kadar gerçek stabilite verisi tamamlanmalıdır. Stabilitenin en az klinik araştırma süresini kapsamı önerilmekle beraber en az 6 aylık stabilite çalışma sonuçlarının sunulması gerekmektedir. Klinik araştırma sürecinde devam edecek stabilite çalışmaları için stabilite planını içeren stabilite taahhüdü sunulmalıdır. Başlangıçta bir parti bulk ve final ürünün stabilite verisi, daha sonra en az 2 parti bulk ve final ürün verisinin sunulması koşuluyla kabul edilebilir.

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
--------------------------	------------	------	-----	-----	---------	--------	-----------------------------------	---------------------	-------------

KONSEPT / İMMÜNOJENİSİTE KANIT ÇALIŞMALARI									
İmmünojenisite ve Etkililik Çalışmaları	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Deneyde kullanılacak hayvan türünün, ürüne immünojenisite yönünden duyarlı olması gereklidir. Seçilen hayvan türü ve modelinin uygunluğu ve seçilme sebebi gerekçelendirilmelidir. İmmünojenisite değerlendirmesi kemirgen ve/veya kemirgen olmayan türde yapılabilir. Kullanılacak hayvan türünün virüse duyarlı bir tür olması gerekmektedir. COVID-19 için hamster, hACE2 transgenik fare, Balb/C fare, gelincik ya da primat kullanılabilir. Virüs aşı immünojenisite çalışmalarında fare kullanılacaksa farelerin MHV (Murin Hepatit Virüs) yönüyle ari olmaları gerekmektedir. İmmünojenisite çalışmaları için istatistiksel analiz yapılmasına yetecek sayıda (% 95 güvenlik limitleri içerisinde sonuç elde edebilmek amacıyla) hayvan kullanılması (kemirgenler için grup başına en az 10; kemirgen olmayanlar için en az 4) gerekmektedir. Adaptif immün yanıtta, aşı adayının oluşturduğu Th-1 ve Th-2 hücre polarizasyonu ile nötralizan antikor düzeyine ve aşı adayının ERD (<i>Enhanced Respiratory Disease</i>)'ye yol açmadığına dair verilerin sunulması gerekmektedir. Klinik olarak önerilen uygulama yolu ile uygulama yapılmalıdır. Aşının etkililiğinin kavram-kanıt çalışmalarıyla gösterilmesi beklenir. Acil halk sağlığı durumunda faz I insan araştırmalarına başlamadan önce etkililik (<i>challenge</i>) çalışmalarının tamamlanması zorunlu değildir; ancak faz II araştırmalara başlamadan önce bu çalışmaların tamamlanması istenir. Challenge metodu uygulanacaksa hayvan test ünitesi BSL3 (biyogüvenlik seviyesi 3) olmalıdır. Nötralizasyon metodu kullanılacaksa testin yapıldığı laboratuvar BSL 3 olmalıdır. Psödovirüs kullanılacaksa BSL3 ortamına ihtiyaç yoktur.

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
--------------------------	------------	------	-----	-----	---------	--------	-----------------------------------	---------------------	-------------

GÜVENLİLİK TESTLERİ - TEK DOZ TOKSİSİTE ÇALIŞMALARI

Kullanılacak Deney Hayvanı Modeli ve Deney Şartları	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Tek doz toksisite çalışması, İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) (<i>Good Laboratory Practice</i>-GLP) sertifikasına sahip merkezlerde yürütülmelidir. Acil halk sağlığı durumu söz konusu olduğunda ve/veya tekrarlı doz toksisitesinin yapıldığı durumlarda tekrarlı doz toksisitesi GLP koşullarında yapılacağından tek doz toksisite için GLP şartı aranmaz. Deneyde kullanılacak hayvan modelinin ürüne immünojenisite yönünden duyarlı olması gereklidir. Seçilen hayvan modelinin seçilme sebebi gerekçelendirilmelidir. Virüs aşı çalışmalarında fare kullanılacaksa MHV (Murin Hepatit Virüs), sıçan kullanılacaksa <i>Cialodacrioedenitis virus</i>, kanatlı kullanılacaksa <i>İnfeksiyöz bronşitis virus</i> ve bunlara ait antikor bulunmamalıdır. Bir kemirgen, bir de kemirgen olmayan türün seçilmesi gereklidir. COVID-19 aşı geliştirme çalışmalarında uygun tür olarak kemirgenlerde hamster, hACE2 transgenik fare, Balb/c fare, kemirgen olmayan tür olarak gelincik veya primat (Rhesus veya Cynomolgus makak maymunu) hayvan modelleri önerilir. Bunun dışında türlerin kullanılması durumunda seçilecek hayvan modelinin uygunluğu gerekçelendirilmelidir. Acil halk sağlığı durumunda ve tekrarlı doz toksisite çalışması yapılması durumunda tek doz toksisite çalışması yapılmayabilir. Bu durum gerekçelendirilmelidir. Deney grubunun büyüklüğü seçilen hayvan modeline bağlıdır. Primatların kullanıldığı çalışmalarda kullanılan hayvan sayısının, kemirgen kullanılan çalışmalardakinden daha az olması beklenir. Küçük hayvan modelleri için, örn. sıçanlar ve fareler, grup başına yaklaşık 10 erkek + 10 dişinin incelenmesi önerilir. Genel olarak, kemirgenler için araştırmanın başlangıcındaki yaklaşık yaş 6-8 hafta ve tavşanlar için 3-4 aydır. Hayvanların beslenmesinde kullanılacak yemin içeriği bildirilmelidir.
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
									Tek doz toksisite çalışmalarında kullanılacak ürünün klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünü ile aynı seriden olması beklenmektedir. Atenüe aşılar da toksisite testi yapılmadan önce atenüasyonun yapılmış olduğu ispatlanmalıdır.
Toksisite Klinik ve Nekroskopik Bulgular	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Ürünün toksisitesine bağlı olarak, hayvanlarda morfolojik ve fizyolojik değişikliklere bağlı klinik bulguların (hematolojik, biyokimyasal ve idrar verilerinin) test süresince belirli aralıklarla izlenmesi ve kayıtlarının tutulması, test sürecinde ölen hayvanlarda otopsi sonrası histopatolojik incelemelerin yapılması gereklidir. Hayvanların vücut ağırlıkları, su ve yem tüketimleri ölçülmelidir. Test sonrası yaşayan bütün hayvanlarda nekropsi yapılarak fiziksel incelemelerin yapılması, organların ağırlıklarının kayıt altına alınması ve Dünya Sağlık Örgütü Teknik Rapor Serisi 927 Ek-1 Ek bölümünde (<i>WHO TRS 927 Annex-1 Appendix</i>) belirtilen organ ve dokularda histopatolojik incelemelerin yapılması gereklidir.
Uygulama Yolu	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Klinik olarak önerilen uygulama yolu ile uygulama yapılmalıdır.
Hayvan Mikroçevre Şartları	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Türe özgü mikroçevre koşulları test süresince sağlanmalıdır (Isı, nem, havalandırma sistemi vb.).

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
--------------------------	------------	------	-----	-----	---------	--------	-----------------------------------	---------------------	-------------

GÜVENLİLİK TESTLERİ - TEKRARLI DOZ TOKSİSİTE ÇALIŞMALARI

Kullanılacak Deney Hayvanı Modeli ve Deney Şartları	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Tekrarlı doz toksisite çalışması, İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) (<i>Good Laboratory Practice-GLP</i>) sertifikasına sahip merkezlerde yürütülmelidir. Deneyde kullanılacak hayvan modelinin ürüne immünojenisite yönünden duyarlı olması gereklidir. Seçilen hayvan modelinin seçilme sebebi gerekçelendirilmelidir. Virüs aşı çalışmalarında fare kullanılacaksa MHV (Murin Hepatit Virüs), sıçan kullanılacaksa <i>Cialodacrioedenitis virus</i>, kanatlı kullanılacaksa <i>İnfeksiyöz bronşitis virus</i> ve bunlara ait antikor bulunmamalıdır. Bir kemirgen, bir de kemirgen olmayan türün seçilmesi gereklidir. COVID-19 aşı geliştirme çalışmalarında uygun tür olarak kemirgenlerde hamster, hACE2 transgenik fare, Balb/c fare, kemirgen olmayan tür olarak gelincik veya primat (Rhesus veya Cynomolgus makak maymunu) hayvan modelleri önerilir. Bunun dışında türlerin kullanılması durumunda seçilecek hayvan modelinin uygunluğu gerekçelendirilmelidir. Acil halk sağlığı durumunda tekrarlı doz toksisite çalışmalarında ara analiz sonuçları veya onaylanmamış sonuçlar ile Faz I aşamasına geçilebilir. Tek bir hayvan türü ile yapılan çalışma sonuçlarının sunulması yeterlidir. Faz II aşamasına geçişe kadar eksik kalan çalışmalar tamamlanır. Aşı adayında daha önce bilinen iyi karakterize edilmiş ve onaylanmış platformların kullanılması durumunda ilgili platforma ilişkin veriler sunulabilir. Bu verilerin ilgili aşı adayı için geçerliliği gerekçesi ile birlikte detaylı şekilde açıklanmalıdır. Deney grubunun büyüklüğü seçilen hayvan modeline bağlıdır. Primatların kullandığı çalışmalarda kullanılan hayvan sayısının, kemirgen kullanılan çalışmalardakinden daha az olması beklenir. Küçük hayvan modelleri için, örn. sıçanlar ve fareler, grup başına yaklaşık 10 erkek + 10 dişinin incelenmesi önerilir.
---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
									Genel olarak, kemirgenler için araştırmanın başlangıcındaki yaklaşık yaş 6-8 hafta ve tavşanlar için 3-4 aydır. Hayvanların beslenmesinde kullanılacak yemin içeriği bildirilmelidir. Seçilecek aşı türüne göre uygun hayvan modelinde (tercihen maymunlar) nörovirulans testlerinin yapılması gerekli olabilir. Kullanılacak ürünün klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürünü ile aynı seriden olması beklenmektedir.
Toksisite Klinik ve Nekroskopik Bulgular	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Ürünün toksisitesine bağlı olarak, hayvanlarda morfolojik ve fizyolojik değişikliklere bağlı klinik bulguların (hematolojik, biyokimyasal ve idrar verilerinin) test süresince belirli aralıklarla izlenmesi ve kayıtlarının tutulması, test sürecinde ölen hayvanlarda otopsi sonrası histopatolojik incelemelerin yapılması gereklidir. Hayvanların vücut ağırlıkları, su ve yem tüketimleri ölçülmelidir. Test sonrası yaşayan bütün hayvanlarda nekropsi yapılarak fiziksel incelemelerin yapılması, organların ağırlıkların kayıt altına alınması ve Dünya Sağlık Örgütü Teknik Rapor Serisi 927 Ek-1 Ek bölümde (<i>WHO TRS 927 Annex-1 Appendix</i>) belirtilen organ ve dokularda histopatolojik incelemelerin yapılması gereklidir.
Test Süresi	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Çalışma süresi ICH M3 (R2) kılavuzuna uygun olarak belirlenir. Tekrarlı dozlarda uygulama süresi immün cevaba uygun aralıklarda olmalıdır. Veriler sadece tedavi sırasında değil, aynı zamanda kalıcılığı belirlemek için iyileşme aşamasını takiben (örn. son dozu takiben 2 hafta veya daha fazla) toplanmalı ve potansiyel advers etkilerin alevlenmesine ve/veya geri çevrilebilirliğine bakılmalıdır. Koruyucu antikor eldesi için uygulanacak doz miktarları göz önünde bulundurulmalıdır.
Uygulama Yolu	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Klinik olarak önerilen uygulama yolu ile uygulama yapılmalıdır.
Hayvan Mikroçevre Şartları	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Türe özgü mikroçevre koşulları test süresince sağlanmalıdır (Isı, nem, havalandırma sistemi vb.).

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
--------------------------	------------	------	-----	-----	---------	--------	-----------------------------------	---------------------	-------------

DİĞER ÇALIŞMALAR									
Lokal Tolerans Testleri	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Lokal toleransın değerlendirilmesi, tekrarlı doz toksisite çalışmasının bir parçası olarak veya bağımsız bir çalışma olarak yapılmalıdır. Acil halk sağlığı durumlarında Faz II öncesi tamamlanabilir. İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) (<i>Good Laboratory Practice-GLP</i>) koşullarında yürütülmelidir.
Nörovirulans Testi	X	X	X	X	X	X	✓	✓	Atenüe aşılar da ana tohum serisi ve bitmiş ürün için, maymunda yapılmalıdır.
Güvenlilik Farmakolojisi Çalışmaları	?	?	?	?	?	?	?	?	Klinik olmayan ya da klinik veriler, aşının bağışıklık sisteminden öte fizyolojik fonksiyonları (örn. SSS, KVS, böbrek fonksiyonları vb.) etkileyebileceğini düşündürüyorsa güvenlik farmakolojisi çalışmaları toksisite çalışmasına dâhil edilmelidir. Aday aşının yaşamsal faaliyetler üzerine etkisi araştırılır. İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) (<i>Good Laboratory Practice-GLP</i>) koşullarında yürütülmelidir.
Üreme ve Gelişimsel Toksisite Çalışmaları	?	?	?	?	?	?	?	?	Tüm topluma uygulama öngörüldüğünde üreme ve gelişimsel toksisite çalışmalarının yapılması önerilir. Kapsam dışı bırakılabilir ancak adjuvansız inaktif aşılar ya da yüzey antijeni (Spike / S protein) içeren aşıların gebelerde kullanıma en uygun aşılar olması nedeniyle bu aşılar da bu çalışmaların yapılması önerilir. İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) (<i>Good Laboratory Practice-GLP</i>) koşullarında yürütülmelidir.
Genotoksisite ve Karsinogenisite Çalışmaları	?	?	?	?	?	?	?	?	Aşı formülasyonuna göre beklenen etki durumunda bakılmalıdır. Nihai aşı formülasyonu için normal olarak genotoksisite çalışmalarına gerek yoktur. Ancak DNA aşıları ve gen kaynaklı adjuvanları içeren aşılar da genotoksisite çalışması yapılmalıdır. İlk kez kullanılacak adjuvanlarda ve katkı maddeleri gibi belirli aşı bileşenleri için gerekli olabilir.

Antijenler / Aşı türleri	Adenoviral	mRNA	VLP	DNA	İnaktif	Peptid	Kodon deoptimize canlı atenüe aşı	Rekombinant Protein	Açıklamalar
--------------------------	------------	------	-----	-----	---------	--------	-----------------------------------	---------------------	-------------

									Aşı antijenleri için karsinogenisite çalışmaları gerekli değildir. Bununla birlikte, bunlar yeni adjuvanlar ve katkı maddeleri gibi belirli aşı bileşenleri için gerekli olabilir. Genotoksisite ve karsinogenisite çalışmaları, İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) (<i>Good Laboratory Practice-GLP</i>) koşullarında yürütülmelidir.
Farmakokinetik Çalışmalar	?	?	?	?	?	?	?	?	Farmakokinetik çalışmalara (örneğin aşı bileşenlerinin serum veya doku konsantrasyonlarını belirlemek için) normalde gerek yoktur. Spesifik çalışmalara ihtiyaç, vaka bazında dikkate alınmalıdır (örn. yeni adjuvanlar veya alternatif uygulama yolları kullanıldığında). Bu çalışmalar, aşı bileşeninin enjeksiyon bölgesinde birikimini ve sonraki dağılımını (örneğin boşaltım lenf düğümlerine) değerlendirecek lokal biriktirme çalışmalarını içerebilir. Yeni formülasyonlar, yeni adjuvanlar veya alternatif uygulama yollarının (örn. oral veya intranazal) kullanılması amaçlandığında dağılım (<i>distribution</i>) çalışmaları yapılmalıdır. Örneğin vektör bazlı aşılar da; Sadece aşağıdaki durumlarda farmakokinetik çalışma yapılmalıdır: - Yeni bir viral vektör veya yeni bir zarfı olan bilinen bir vektör kullanıldığında - Rekombinasyona bağlı olarak değişen enfektivite ve doku tropizmi olasılığı olduğunda - Yeni bir uygulama yolu ve formülasyon kullanıldığında.

KISALTMALAR	
✓	Aşı türüne göre; belirtilen satırdaki başlıkta çalışma yapılması/veri sunulması <u>gerekliğini</u> ifade eder.
X	Aşı türüne göre; belirtilen satırdaki başlıkta çalışma yapılması/veri sunulması <u>gerekmediğini</u> ifade eder.
?	Aşı türüne göre; belirtilen satırdaki başlıkta çalışma yapılması/veri sunulmasının aşının formülasyonuna, üretim aşamalarına, kullanılan platforma ve daha önce elde edilmiş verilere göre değişebileceğini ve sadece gerekli durumlarda çalışma yapılması/veri sunulması gerektiğini ifade eder.

Referanslar:

- ICH M3(R2): Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals, 2009.
- WHO Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines (WHO Technical Report Series, No. 927, 2005).
- WHO Guidelines on the non clinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines (WHO Technical Report Series, No. 987, Annex 2, 2013).
- WHO Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2016).
- WHO-R&D Blueprint-Animal-Model-Working-Group_Summary.
- Summary of the progress made by the WHO COVID-19 modelling ad hoc expert working group Covering period Mar 15-Mar26.
- WHO-R&D Blueprint-covid19-working-group-summary-1 jun2020-public.
- Summary of progress made by the WHO COVID-19 modelling ad hoc Expert working Group Covering period 26MAR-1JUN 2020.
- Guidelines on the quality, safety and efficacy of Ebola vaccines (WHO Technical Report Series 1011, Annex 2. 2017).
- Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19, Guidance for industry, FDA, June 2020.
- Vaccines for Human Use (Avrupa Farmakopesi, 2019).
- Beşeri Aşılar (Türk Farmakopesi Eki 7.2, 2019).
- Cell Substrates for the Production of Vaccines for Human Use (Avrupa Farmakopesi 2017).
- Beşeri Aşıların Üretiminde Kullanılacak Hücre Substratları (Türk Farmakopesi 2017).
- Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy agents via Human and veterinary Medicinal Products (Avrupa Farmakopesi 2011).
- Hayvan Süngerimsi Ensolopati Maddelerinin Beşeri ve Veteriner Tıbbi Ürünler Yoluyla Bulaşma Riskini En Aza İndirme (Türk Farmakopesi 2017).
- ICH S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals, 2001.
- Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products, EMA, 2015.
- ICH S5(R2): Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility, 2005.

Notlar:

1. Kalite İle İlgili Hususlar:

Aşı adayının yeterli formülasyonunun sağlanması, insanlara uygulandığında belirsizliği azaltmak için önemli bir koşuldur. Fiziko-kimyasal karakterizasyon ile ilgili gereklilikler tüm araştırma ürünleri için aynıken kompleks veya biyolojik ürünler için daha kapsamlı karakterizasyonlar gerekli olabilir.

Ele alınacak olan spesifik alanlar; yitilik ve potensin belirlenmesini, (çok) küçük dozların güvenliliğini ve kullanılan materyalin kalifikasyonunu içerir.

Klinik araştırmada kullanılacak araştırma ürününün, prelinik hayvan çalışmalarında kullanılan araştırma ürünü ile aynı seriden olması beklenmektedir.

1.1. Yitilik ve Potensin Belirlenmesi:

Güvenli bir başlangıç dozu belirlemek için, ürünün potensi ve/veya yitiliğinin belirlenmesi için kullanılan metotların, amaçlanan etki mekanizması ile ilgili, güvenilir ve yeterli olması gerekmektedir. Önemli klinik kararlar prelinik verilerden elde edilen bilgilere dayandığından, biyolojik aktiviteyi uygun bir şekilde ölçmek için geliştirme programının başında tanımlanmış referans materyalin bir örneğine sahip olmak suretiyle belirsizliğin azaltılması önemlidir.

1.2. Kullanılan Materyalin Kalifikasyonu:

Ürün geliştirme sırasında proses değişiklikleri ve araştırılan materyalin kompozisyonunda değişiklikler meydana gelebildiğinden, pivotal prelinik çalışmalarda kullanılan materyal erken dönem klinik araştırmada uygulama için kullanılacak olan materyali temsil etmelidir. Prelinik çalışmalar için kullanılan formülasyonlardaki farklılıkların insanlardaki maruziyet üzerinde etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Prelinik çalışmalar sırasında yeterli düzeyde kalite karakterizasyonuna sahip olmak önemlidir. Üretici/Geliştirici; heterojenlik, bozunma profili, ürün ve proses kaynaklı safsızlıklar da dahil olmak üzere ürünün karakterizasyonunun yapılmasını sağlamalıdır. Aktif maddenin ve bitmiş ürünün yeterince karakterize edilmesine yönelik yöntemlerin uygunluğu ve yeterliliğine özel önem verilmelidir.

2. Klinik Olmayan Hususlar:

Yeni bir araştırma ürününün değerlendirilmesi ve geliştirilmesi hayvan ve insan etkililik ve güvenlilik verilerinin yer aldığı aşamalı bir süreçtir. Farmakokinetik ve toksikoloji ile ilgili klinik olmayan veriler ve bunların insanlarda kullanım için çevrilmesi erken dönem klinik araştırmaların planlanması ve yürütülmesi için önemli bir temeldir.

İnsan Klinik Araştırmalarının Yürütülmesi İçin Klinik Olmayan Güvenlilik Çalışmaları ICH M3(R2)'ye uygun olarak yürütülmelidir. İlgili tüm klinik olmayan verilere genel bir bakış içeren tablolanmış bir özet değerlendirme sürecinde faydalı olacağından ve Araştırmacı Broşürüne (AB) bir ek olarak dahil edilmelidir.