

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERİN DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE RUHSATLANDIRMA SÜREÇLERİ

Halil KURT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
Halil.Kurt@medicine.ankara.edu.tr

ÖZET

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından, AB mevzuatı ile uyum çalışmaları açısından 24 Mart 2001 ve 24 Temmuz 2003 tarihlerinde Resmi Gazetede yayımlanmış olan birinci ve ikinci Ulusal Program çerçevesinde düzenlemeler yapılmıştır. AB'nin 2001/83/EC sayılı beşeri tıbbi ürünler hakkındaki direktifi doğrultusunda, 19 Ocak 2005 tarihli Resmi Gazetede Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği yayımlanmıştır. İlaç ruhsatlandırma başvuru sunumu olarak, Avrupa, ABD ve Japonya'nın ortak kullandığı Ortak Teknik Doküman (CTD) format kılavuzu esas alınmıştır ve 1 Ocak 2005'den itibaren uygulanmaya konulmuştur.

Anahtar sözcükler: beşeri tıbbi ürün, ruhsatlandırma süreci, Türkiye ve dünya

SUMMARY

The Licensing Process of Human Medicinal Products in Turkey and in the World

Arrangements in harmonization of EU regulations, according to first and second National Programme published on Official Gazette 24 March 2001 and 24 July 2003, done by Turkish Ministry of Health. According to the Directive 2001/83/EC about Human Medicinal Products, Turkish authority published new regulation on 19.01.2005 dated and 25705 numbered Official Gazette. Dossiers are accepted as CTD (Common Technical Document) format also used in Europe, USA and Japan since 1 January 2005.

Keywords: human medicinal products, licensing process, Turkey and the world

Türkiye Cumhuriyeti Anayasasının 17. maddesi, "Herkes, yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir. Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz" hükmünü getirmiştir. 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun 3/k maddesi ise, özel mevzuatına göre Sağlık Bakanlığından izin veya ruhsat alınmamış ilaç ve terkiplerin üretimi, ithali, satışı ile, ruhsat veya izin alınmış dahi olsa, ilaç ve terkiplerin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımını yasaklamıştır^(1,2). T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından, AB mevzuatı ile uyum çalışmaları açısından 24 Mart 2001 tarihli ve 24352 sayılı Resmi Gazetede yayımlanmış olan Ulusal Program

sonrasında, 24 Temmuz 2003 tarihli ve 25178 mükerrer sayılı Resmi Gazetede yayınlanmış olan ikinci Ulusal Program çerçevesinde birçok düzenleme yapılmıştır.

Bu amaçla, "Beşeri tıbbi ürünler bilimsel danışmanlık kurulu ve komisyonlarının kuruluş ve görevleri hakkında yönetmelik" Resmi Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir⁽³⁾. Bu Yönetmeliğin amacı, Sağlık Bakanlığınca yürütülmekte olan beşeri tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılması ve ruhsatlandırma sonrası işlemlerinde bilimsel danışmanlık yapmak üzere, uzmanlardan oluşan danışmanlık kurul listesinin teşkil edilmesi ve bu kuruldan belirlenecek komisyonların çalışma esaslarını, görevlerini ve sorumluluklarını düzenlemektir.

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesindeki komisyonlarda görev almak üzere bir

kurul oluşturulmaktadır. Bu kurul, Genel Müdürlüğün teklifi ve Bakanın onayı ile seçilen en az elli kişiden teşkil edilir. Kurul listesinden Genel Müdürlükçe “**Ruhsatlandırma danışma komisyonları**” oluşturulmuştur.

Bu komisyonlar:

- a. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Danışma Komisyonu
- b. Teknoloji-Farmakoloji Danışma Komisyonu
- c. Biyoyararlanım-Biyoeşdeğerlik Değerlendirme Komisyonu
- d. Farmakoekonomi Danışma Komisyonu
- e. Radyofarmasötik Danışma Komisyonu

olarak faaliyet göstermektedirler.

Bu yönetmeliği takiben Avrupa Birliği (AB)'nin “91/356/EEC sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler İçin İyi İmalat Uygulamaları İlkeleri ve Kılavuzu hakkındaki direktif ve 2001/83/EC sayılı beşeri tıbbi ürünler hakkındaki direktif”i doğrultusunda “Beşeri tıbbi ürünler imalathaneleri yönetmeliği” yayınlanmıştır⁽⁴⁾.

Bakanlık, başvurunun yapılmasını takip eden 90 işgünü içinde, başvuruda sunulan bilgi ve belgelerin doğruluğunun kanıtlanmasından ve imalat yerinin gerekli şartlara sahip olduğunun tespitinden sonra imalat yeri iznini vermektedir.

AB'nin 2001/83/EC sayılı beşeri tıbbi ürünler hakkındaki direktifi doğrultusunda “**Beşeri tıbbi ürünlerin tanıtım faaliyetleri hakkında yönetmelik**” aynı Resmi Gazetede yayınlanmış ve bu yönetmelik 1 Aralık 2003 tarihinde yürürlüğe girmiştir⁽⁴⁾.

Beşeri tıbbi ürünlerin tanıtımında

1. Ruhsatlandırılmamış ya da izin verilmemiş hiç bir tıbbi ürünün tanıtımı yapılamaz.
2. Bir tıbbi ürünün tüm kısımlarının tanıtımı güncel kısa ürün bilgisinde sıralanan ayrıntılara uygun olmalıdır.
3. Bir tıbbi ürünün tanıtımı, ürünün özelliklerini bilgilendirici, bilimsel gerçeklere uygun, güvenilir, nesnel ve açıktır.
4. Tıbbi ürünün tanıtımında, gereksiz kulla-

nıma ve beklenmeyen riskli durumlara neden olabilecek yanıltıcı, abartılmış, ya da doğruluğu kanıtlanmayan bilgiler kullanılamaz.

5. Klima, buzdolabı, soğutucu, termos, otomobil aksesuarları, saç kurutma makinesi, video, televizyon, gibi bu yönetmelik kapsam, amaç ve esaslarına uygun olmayan malzeme veya araçlar tanıtım malzemeleri olarak kullanılamaz.

Topluma tanıtım açısından

1. Reçete ile satılan ürünler ile 1961 tarihli Uyuşturucu Maddelere Dair Birleşmiş Milletler Tek Sözleşmesi ve 1971 tarihli Psikotrop Maddeler Birleşmiş Milletler Sözleşmeleri kapsamında olan psikotrop ve narkotik maddeleri içeren ürünlerin topluma tanıtımı yapılamaz.
2. Bakanlık tarafından onaylanan aşılama kampanyalarında kullanılan ürünlere yukarıdaki yasaklar uygulanmaz.
3. Tüberküloz, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, ciddi infeksiyon hastalıkları, kanser ve diğer tümör kaynaklı hastalıklar, kronik uykusuzluk (insomnia), şeker hastalığı ve diğer metabolik hastalıklarda kullanılan ürünlerin topluma yönelik tanıtımı yapılamaz.
4. Geri ödemesi yapılan tıbbi ürünlerin halka tanıtımı yapılamaz.
5. 3984 sayılı Radyo ve Televizyonların Kuruluş ve Yayınları Hakkında Kanununun 22'nci maddesi gereğince reçete ile satılan beşeri tıbbi ürünlerin tanıtımı televizyonlar ve radyolar aracılığı ile yapılamaz.
6. Hiç bir tıbbi ürün promosyon amacıyla halka doğrudan dağıtılamaz.
7. Beşeri tıbbi ürünü kişinin kullanmadığı takdirde sağlığının etkileneceği telkininde bulunmak yasaktır (Bakanlık tarafından yürütülen aşılama kampanyaları için geçerli değildir).

Sağlık mesleği mensuplarına tanıtımın ilke ve esasları

1. Bir ürünün, sağlık mesleği mensuplarına tanıtımında kullanılacak tüm bilgiler,

sağlık mesleği mensuplarının söz konusu ürünün terapötik değeri hakkında kendi görüşlerini oluşturabilmesi için doğru, kanıtlanabilir ve yeterli olmalıdır.

2. Tanıtım dokümantasyonda yer alan her türlü bilgi, alıcının söz konusu tıbbi ürünün terapötik değeri hakkında kendi görüşünü oluşturabilmesi için doğru, kanıtlanabilir ve yeterli olmalıdır.
3. Sunulan dokümantasyonda kullanılmak üzere tıp dergilerinden veya diğer bilimsel çalışmalardan yapılan alıntılar, tablolar ve diğer görsel materyaller aslına sadık kalınarak ve kaynakları tam olarak belirtilmek suretiyle kullanılır.
4. Ürünlerin, sağlık mesleği mensuplarına tanıtımı yapılırken, herhangi bir nakdi veya aynı avantaj sağlanamaz, teklif edilemez ve söz verilemez.
5. Promosyonel faaliyetlerde konukları ağırlama, her zaman makul bir düzeyde ve toplantının asıl amacına nazaran ikincil önemde olmalı ve sağlık çalışanları dışındaki kişileri kapsamamalıdır.
6. Sağlık mesleği mensuplarına, şans oyunu aracılığı ile herhangi bir tanıtım yapılamaz ve hizmet sunulamaz.
7. Sağlık mesleği mensupları, yukarıda belirtilenlerin aksine herhangi bir teşviki kabul veya talep edemezler.
8. Sadece sağlık meslek mensuplarına dağıtılanlar hariç olmak üzere, gazete, dergi ve benzeri yazılı medya araçları ile tanıtım yapılamaz.

Bilimsel ve eğitsel faaliyetler

1. Ruhsat sahipleri, bilgilerin iletilmesi ve tartışılması için yararlı olan kongre, seminer, sempozyum, bilimsel, eğitsel toplantı düzenleyebilir veya bu tür faaliyetlere bilimsel/finansal katkıda bulunabilir.
2. Ruhsat sahipleri, bilimsel kongrelerde bildiri, yayın, poster gibi bilimsel çalışma sunumunda bulunanlar ve toplantılara eğitim amaçlı katılanlar dışındaki kişilerin katılımı konusunda finansal katkıda bulunamazlar.
3. Toplantılara katılanlar için yapılacak

ağırlama/kabul etkinlikleri toplantı amacını ikinci plana itecek nitelikte olamaz.

4. Bu gibi toplantılar uygun yer, biçim ve düzeyde olur.
5. Yıl içinde düzenlenecek veya katkıda bulunulacak kongre, sempozyum, seminer ve benzeri faaliyetler, önceki yıl içinde ruhsat sahipleri tarafından yıllık program halinde; programda oluşabilecek değişiklikler toplantı öncesinde Bakanlığa bildirilir.
6. Toplantılara sağlık meslek mensupları dışındaki kişiler davet edilemez. Bu toplantılara katılanların listeleri ile katılımcılara sunulan bilgiler ve dokümanların örnekleri Bakanlığın talebi halinde sunulmak üzere muhafaza edilir.

Bedelsiz numune

Bedelsiz numuneler sadece hekim, eczacı ve diş hekimlerine aşağıdaki koşullarda sağlanır:

- a. Her numune pazardaki en küçük sunumundan azaltılmış bir biçimde sunulur.
- b. Ambalajları üzerinde "bedelsiz tanıtım numunesidir - satılamaz" ibaresi yer alır,
- c. Tanıtım numunesi kısa ürün bilgisi özeti ile sunulur,
- d. 1961 tarihli Uyuşturucu Maddelerle Dair Birleşmiş Milletler Tek Sözleşmesi ve 1971 tarihli Psikotrop Maddeler Birleşmiş Milletler Sözleşmeleri kapsamında olan psikotrop ve narkotik maddeleri içeren ürünlerin numuneleri verilemez.

Tıbbi satış temsilcileri

- a. Tıbbi satış temsilcilerine çalıştıkları firma tarafından temel ve gerekli hizmet içi eğitimler verilir.
- b. Tıbbi satış temsilcileri, tanıtımını yaptıkları tıbbi ürünler hakkında tam ve yeterli bilgi verebilmek için gerekli bilimsel bilgiye ve veriye sahip olmalıdırlar.
- c. Tıbbi satış temsilcileri, tanıtımlarında kullandıkları bilgileri, sağlık mesleği mensuplarına tanıtım malzemeleri aracılığı ile tam ve doğru olarak iletirler.
- d. Tıbbi satış temsilcileri, tanıtımını yaptıkları

ları tıbbi ürünün kullanımı, özellikle ziyaret ettikleri kişiler tarafından kendilerine rapor edilen advers etkiler ile ilgili bilgileri, ruhsat sahibinin bilim servisine iletirler.

Denetim

- Bakanlık, tanıtım faaliyetleri ile bunlarda kullanılan her türlü malzeme ve yöntemi denetler.
- Resen veya şikayet üzerine, bu yönetmelikte belirlenen ilkelere uymayan veya kamu sağlığı yönünden uygunsuz bulunan tanıtım faaliyetlerinin durdurulmasını, iptalini ya da bu tanıtımla sunulan bilgilerin düzeltilmesini ruhsat sahibinden talep edebilir.
- Bakanlığın bu yöndeki talepleri gecikmeksizin yerine getirilir.

Cezalar

- Bu yönetmelikte yer alan hükümlere aykırı tanıtım faaliyetinde bulunan ruhsat sahibi hakkında genel hükümlere göre adli işlem yapılmak üzere Cumhuriyet Savcılıklarına suç duyurusunda bulunulur.
- 765 sayılı Türk Ceza Kanununun, 4077 sayılı Tüketicinin Korunması Hakkında Kanunun, 4054 sayılı Rekabetin Korunması Hakkında Kanunun, 3984 sayılı Radyo ve Televizyonların Kuruluş ve Yayınları Hakkında Kanunun ve diğer mevzuatın ilgili hükümleri uygulanır.

Daha sonra “**beşeri tıbbi ürünlerin fiyatlandırılmasına dair karar**”, 14 Şubat 2004 Tarihli Resmi Gazetede yayımlanmıştır⁽⁵⁾.

Orijinal ürünlerin KDV hariç azami perakende satış fiyatı tespit edilirken; 2004 yılı için Fransa, İtalya, İspanya, Portekiz ve Yunanistan olmak üzere, her yıl Avrupa Birliği (AB) ülkeleri arasından Bakanlıkça belirlenen 5 ülkeden fiyatı belirlenecek ürünün en ucuz olduğu 2 ülkedeki ürün fiyatları referans alınır. Ürünün perakende satış fiyatı, referans alınan fabrika satış fiyatları (perakende satış fiyatından eczacı ve depocu kârları düşülerek bulunan depocuya satış

fiyatı) ortalamasının azami % 90'ı esas olmak üzere, 10'uncu maddeye göre belirlenecek depocu ve eczacı kar oranları eklenmek suretiyle belirlenir. Ürünün ithal edildiği ülkedeki fabrika satış fiyatı, tespit edilen fiyatın altında ise, depocu ve eczacı kâr oranları ithal edildiği ülkedeki fiyata eklenir.

Jenerik ürünlerin KDV hariç azami perakende satış fiyatı; bu ürünlerin orijinallerinin 3'üncü maddeye göre belirlenen fabrika satış fiyatı ortalamasının azami % 80'i esas alınarak, depocu ve eczacı kâr oranları eklenmek suretiyle belirlenir. Ürünün ithal edildiği ülkedeki fabrika satış fiyatı, AB ülkeleri için tespit edilen fiyatın altında ise, depocu ve eczacı kâr oranları ilgili ülkedeki fiyata eklenir.

Beşeri tıbbi ürünler ruhsatlandırma yönetmeliği, AB'nin 2001/83/EC sayılı beşeri tıbbi ürünler hakkındaki direktifi doğrultusunda, 19 Ocak 2005 tarih ve 25705 sayılı Resmi Gazetede yayınlanarak, Bu yönetmeliğin 9'uncu maddesi ile geçici 1'inci maddesinin ikinci fıkrası 1/1/2005 tarihinden geçerli olmak üzere yayımı tarihinde, diğer hükümleri ise 30.12.2005 tarihinde yürürlüğe girmiştir^(6,7).

Beşeri tıbbi ürün/ürün: Hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonudur.

Ruhsatlı beşeri tıbbi ürün: Bakanlıkça onaylanmış, kullanıma hazır şekilde, özel bir ambalajda ve belirli bir isim ile pazara sunulan beşeri tıbbi ürünü,

Madde: Kaynağı insan (insan kanı ve insan kanından elde edilen ürünler), hayvan (mikroorganizmalar, bütün hayvanlar, organ parçaları, hayvan salgıları, toksinler, özler, kan ürünleri), bitki (mikroorganizmalar, bitkiler, bitkilerin bölümleri, bitki salgıları, bitki özleri), kimyasal (elementler, doğal olarak oluşan kimyasal materyaller, kimyasal değişiklik ya da sentez yoluyla elde edilen kimyasal ürünler) olabilen her türlü maddeyi,

İmmünolojik ürün: Kolera, BCG, polio ve çiçek aşısı gibi aktif bağışıklık sağlayan ajan-

lar; tüberkülin ve tüberkülin PPD, brusella, Schick ve Dick testleri dahil bağışıklık durumunu teşhis etmek için kullanılan ajanlar ve difteri antitoksini, anti-çiçek globulini, antilenfotik globulin gibi pasif bağışıklık sağlamak için kullanılan ajanları içeren tüm aşular, toksinler ve serumlar ile allerjen bir ajana karşı kazanılan spesifik immünolojik cevabı değiştirmek veya tanımlamak niyeti ile kullanılan allerjen ürünlerden oluşan beşeri tıbbi ürünleri,

Radyofarmasötik: Tıbbi amaçla kullanılmak üzere hazırlanan ve kullanıma hazır olduğunda, yapısında bir veya birden fazla radyonüklid içeren ürünü,

Radyonüklid: Çekirdeği kendiliğinden bozunmaya uğrayarak, bir veya birden çok iyonlaştırıcı radyasyon yayınlayan radyoaktif nitelikli atomu,

Radyoaktif madde: Bir veya birden çok iyonlaştırıcı radyasyon yayınlayarak çekirdekleri kendiliğinden bozunmaya uğrayan alaşım, karışım, çözelti veya bileşik formunda radyonüklid içeren maddeleri,

Radyonüklid jeneratör: Yavru bir radyonüklidten elüsyon yoluyla veya diğer bir yöntemle elde edilen radyofarmasötik ürünü, radyofarmasotiklerde kullanılan sabit bir ana radyonüklidle birleştiren her türlü sistemi,

Radyonüklid kit: Bitmiş radyofarmasötik, genellikle kullanımdan önce radyonüklidle birleşmiş veya yeniden oluşturulmuş her türlü preparatı,

Radyonüklid prekürsör: Uygulamadan önce bir başka maddenin radyoaktif işaretlenmesi için üretilen herhangi başka bir radyonüklidi,

Kan ürünü: İnsan kanı veya plazmasından endüstriyel yöntemlerle kamu ya da özel kurumlar tarafından elde edilen ve özellikle albumin, immünoglobulin ve koagülasyon faktörleri gibi ürünleri içeren kan bileşenlerine dayalı tıbbi ürünleri,

Orijinal tıbbi ürün: Etkin madde/madde-ler açısından bilimsel olarak kabul edilebilir etkinlik, kalite ve güvenliğe sahip olduğu kanıtlanarak, dünyada pazara ilk defa sunulmak üzere ruhsatlandırılmış/izin verilmiş ürünü,

Jenerik tıbbi ürün: Etkin maddeler açısın-

dan orijinal tıbbi ürün ile aynı kalitatif ve kantitatif terkiye ve aynı farmasötik forma sahip olan ve orijinal tıbbi ürün ile biyoeşdeğerliliği, uygun biyoyararlanım çalışmaları ile kanıtlanmış tıbbi ürünü, ifade eder.

Ruhsat

Bu yönetmelik hükümlerine göre Bakanlık tarafından ruhsatlandırılarak satış izni verilmeyen hiçbir beşeri tıbbi ürün pazara sunulamaz. Ruhsatlandırma işlemi; radyonüklid jeneratörler, radyonüklid kitler, radyonüklid prekürsörler, radyofarmasötikler ve endüstriyel olarak hazırlanmış radyofarmasötikler için de geçerlidir.

Ruhsat başvurusunda bulunabilecek kişiler

Ürünü pazara sunmak üzere ruhsat almak isteyen;

a) Gerçek kişilerin; eczacılık, tıp veya kimya bilim dallarında eğitim veren okullardan birisinden mezun olmaları ve Türkiye'de mesleğini icra etme yetkisine sahip olmaları,

b) Tüzel kişilerin; (a) bendinde belirtilen vasıfları taşıyan ve başvuruya konu ürün veya ürünler hakkında bilgi birikimi ve deneyimi olan birini "yetkili kişi" sıfatıyla istihdam etmeleri, şarttır.

Bir ürüne ruhsat almak isteyen gerçek veya tüzel kişiler, bu yönetmeliğin Ek-1'ine uygun olarak hazırlanmış bilgiler ve ilgili belgeler ile birlikte Bakanlığa başvuruda bulunur⁽⁸⁾.

Kısaltılmış başvuru

Madde 9 - 24/6/1995 tarihli ve 551 sayılı Patent Haklarının Korunması Hakkında Kanun Hükmünde Kararname hükümleri saklı kalmak kaydıyla;

a) Yapılacak kısaltılmış başvurularda başvuru sahibi, aşağıdaki hususlardan birinin kanıtlanması şartıyla, toksikolojik ve farmakolojik testlerin ve klinik araştırmaların sonuçlarını sunmak zorunda değildir:

1) Tıbbi ürünün esas itibarıyla Türkiye'de daha önce ruhsatlandırılmış bir tıbbi ürüne büyük ölçüde benzer olması ve orijinal tıbbi ürüne ilişkin pazarlama ruhsatı sahibinin, söz konusu

başvurunun incelenmesi amacıyla orijinal tıbbi ürün dosyasında bulunan toksikolojik, farmakolojik ve/veya klinik referansların kullanılmasına rıza göstermesi,

2) Tıbbi ürünün bileşen veya bileşenlerinin, detaylı bilimsel bibliyografi yoluyla tespit edilen, makul düzeyde etkinlik ve kabul edilebilir güvenilirlikle yerleşmiş bir tıbbi kullanımının olması,

3) Tıbbi ürünün, yürürlükteki mevzuat hükümleri uyarınca ruhsatlandırılmış ve veri imtiyazı süresini doldurmuş bir tıbbi ürüne temelde benzer olması. Bu alt bent ile hükme bağlanan veri imtiyazı süresi, Gümrük Birliği Alanında yer alan ülkelerden birinde 1/1/2001 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılmış orijinal ürünlerden 1/1/2005 tarihine kadar Türkiye'de herhangi bir jenerik ruhsat başvurusu yapılmamış olanlar ile Gümrük Birliği Alanında yer alan ülkelerden birinde 1/1/2005 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılacak orijinal ürünler açısından geçerli olup; süresi Gümrük Birliği Alanında ilk defa ruhsatlandırıldığı tarihten başlayarak 6 (altı) yıldır. Türkiye'deki patent korumasından istifade eden ürünler için 6 (altı) yıllık veri imtiyazı uygulaması, bu patent süresi ile sınırlandırılır⁽⁹⁾.

Bununla birlikte, piyasaya sürülmüş tıbbi ürünlerden farklı terapötik endikasyon, farklı kullanım yolu, farklı doz uygulanmasının öngörülmesi halinde, buna yönelik yapılmış klinik araştırmaların sonuçları ve eğer gerekli ise toksikolojik, farmakolojik çalışmaların sonuçlarının sağlanması zorunludur.

Ruhsat başvurusunun değerlendirilmesi ve ruhsatlandırma

Ön inceleme:

Madde 13- Beşeri tıbbi ürün için ruhsat almak üzere Bakanlığa sunulan başvuru dosyasının, başvurunun niteliğine göre sunulması gereken bilgi ve belgeler açısından eksiksiz ve tam bir başvuru olup olmadığı hususu, Bakanlık tarafından ön incelemeye tabi tutularak değerlendirilir. Başvuru dosyasının Bakanlığa ulaşmasından itibaren 30 (otuz) gün içinde gerekli değerlendirme yapılarak durum başvuru sahibine bildirilir. Başvurunun eksik bulunması halinde

başvuru sahibi eksikliklerini 30 (otuz) gün içinde tamamlar. Eksikliklerin tamamlanarak Bakanlığa sunulmasından sonra yapılacak ikinci ön inceleme de 30 (otuz) gün içinde sonuçlandırılır.

Başvurunun iadesi

Madde 14- Bakanlık tarafından bu yönetmeliğin 13'üncü maddesi kapsamında yapılan ön incelemede, aşağıdaki durumların tesbiti halinde, başvuru usulden reddedilerek sahibine iade edilir:

a) Başvuru sahibinin kanun ve bu yönetmeliğin 7'nci maddesinde belirtilen niteliklere sahip olmaması,

b) İkinci ön incelemeye tabi tutulan ve eksikliği tamamlanmamış olan başvuru olması.

Ruhsatlandırma süresi

Madde 15- Bakanlık, ön incelemesi tamamlanmış eksiksiz bir ruhsat başvurusunu, ruhsatlandırma koşullarının yerine getirilip getirilmediğini inceleyerek, bu başvurunun kabul edilmesini takiben 210 (ikiyüzon) gün içinde sonuçlandırır.

Ruhsatlandırma kriterleri

Madde 16- Beşeri tıbbi ürüne ruhsat verilirken, ürünle ilgili olarak Bakanlıkça dikkate alınacak kriterler şunlardır:

- Öngörülen kullanım şartlarındaki etkinliğin kanıtlanmış olması,
- Güvenilirliğin kanıtlanmış olması,
- Mevcut tedavilere katkısının olması,
- Uygun teknik ve farmasötik özelliklere sahip olması.

Başvuruların değerlendirilmesi

Madde 17- Başvurular değerlendirilirken asgari olarak aşağıdaki hususlar gözetilir:

- Bir ürünün etkinlik, güvenilirlik ve kalitesini kanıtlayan bilgi ve belgelerin bilimsel ve teknolojik açıdan incelenmesi,
- Ürüne ait formülasyonun doğruluğu ve imalatçı tarafından ürünün kontrolünde kullanılan yöntemlerin uygulanabilirliğinin tesbiti için ulusal bir laboratuvarda veya Bakanlık tarafından bu amaçla ka-

bul edilmiş bir laboratuvarında test edilmiş olması,

- c) Kan ürünlerinde viral kontaminasyon olup olmadığını belirlemek için yapılmış olan kontrol testlerinin ürünün güvenilir olduğunu kanıtlaması ve bu ürünlerin hazırlanmasında kullanılan plazmanın temin edildiği kaynağın bildirilmesi,
- d) Radyofarmasötikler/kitler formülasyonlarında hayvansal kaynaklı maddeler içeriyorsa BSE virüsü olmadığına dair resmi otoriteden yazı, kan ve plazma ürünleri içeriyorsa viral kontaminasyon, AIDS, hepatit ve benzeri testlerin istenilmesi.

Ruhsat talebinin reddi

Madde 18 - Bir ürünün ruhsatlandırılması için Bakanlığa yapılan başvurunun değerlendirilmesi sürecinde ürünün;

- a) Normal kullanma şartlarında, potansiyel riskin tedavi etkisinden fazla olduğunun,
- b) Terapötik etkisinin yetersiz olduğu veya bunun yeterli şekilde kanıtlanmadığının,
- c) Gerekli görülen ürünlerde biyoyararlanmasının yeterli olmadığına,
- d) Mevcut tedavilere katkısının olmadığına,
- e) Kalitatif ve kantitatif formülünün, başvuruda bildirilene uygun olmadığı veya bildirilen kontrol yöntemleri uygulandığında sonuç alınmadığı veya beyan edilen spesifikasyonlarının kabul edilebilir limitlerin dışında bulunduğu hususunda başvuru sahibi ikaz edilmesine rağmen ikinci kez yapılan kontrollerde de uygunsuzluğun devam ettiğinin, tespit edilmesi durumlarında başvuru reddedilir.

Bildirim ve itiraz

Madde 19 - Ruhsat başvurusunun reddi halinde karar gerekçeli olarak başvuru sahibine bildirilir. Başvuru sahibinin karara 30 (otuz) gün içinde yazılı olarak itiraz etme hakkı vardır. 30 (otuz) gün içinde itiraz edilmediği takdirde, başvuru belgeleri sahibine iade edilir.

Yapılan itiraz 90 (doksan) gün içinde Bakanlık tarafından değerlendirilerek sonuç baş-

vuru sahibine bildirilir. İtirazın değerlendirilmesi sırasında, gerekli görülür ise, başvuru sahibine sözlü açıklama ve savunma hakkı verilir. İtirazın değerlendirilmesi sonucunda çıkan karar kesindir ve bu karara itiraz edilemez.

Ruhsatın verilmesi

Madde 20- Başvuru sahibi tarafından Bakanlığa sunulan bilgi ve belgelerin incelenmesi ve değerlendirilmesi sonucunda, bu yönetmelikte öngörülen hususlara uygun olduğu tespit edilen ürüne ruhsat düzenlenir ve başvuru sahibi bilgilendirilir.

Bakanlıkça ruhsatlandırılan aynı formül ve farmasötik şeklindeki ürün için aynı gerçek veya tüzel kişiye, farklı bir ticari isimle de olsa ikinci bir yerli veya ithal ruhsatı verilemez. Bakanlıkça ruhsat verilen ürünlerin isimleri, ruhsat sahibinin adı soyadı ve ruhsat numarası ile birlikte Resmi Gazetede ilan edilir.

Ruhsatın geçerlilik süresi

Madde 21- Ruhsatlar 5 (beş) yıl süreyle geçerlidir. Ruhsat sahibi, ruhsatın geçerlilik süresi sona ermeden en az 3 (üç) ay öncesinde, gerekli farmakovijilans verileri ile birlikte ruhsatın verildiği tarihten itibaren tüm değişiklikleri kapsayacak biçimde kalite, güvenilirlik ve etkinliğine ilişkin bilgileri ruhsatın yenilenmesi için Bakanlığa sunar.

Satış izni alınması

Madde 26- Ruhsat sahibi, ruhsatını aldığı beşeri tıbbi bir ürünü ilk kez pazara sunmadan önce, satışa sunulacak son şekliyle iki adet numuneyi satış izni almak üzere Bakanlığa sunar. Bakanlık, satış izni vereceği ürünün numunelerini, kullanma talimatının, ambalaj ve etiket bilgilerinin doğruluğu ve fiyatının uygunluğu açısından inceler. Ürünün ruhsata esas ambalaj ve etiket bilgilerinin ve/veya özelliklerinin değişmesine yol açan işlemler için yeniden satış izni alınması zorunludur.

Ruhsatı alınan ürün, kan ürünü veya kan ürünü içeren beşeri tıbbi ürün ise, ruhsat sahibi bu ürünü piyasaya arz etmeden önce birinci fıkrada yer alan hususlara ek olarak ürünün her serisi için satış izni almak üzere Bakanlığa baş-

vurur. Bu seriye ait ürüne göre yapılacak analizler ulusal bir laboratuvar da veya Bakanlık tarafından bu amaçla atanmış bir laboratuvar da test edilmesini müteakiben verilir.

Kan ürünleri veya kan ürünü içeren beşeri tıbbi ürünlere satış izni alınabilmesi için satışa sunulması talep edilen miktar bildirilerek aşağıda belirtilen belge ve bilgiler Bakanlığa sunulur:

- a) Ürünün adı ve içeriği,
- b) Her seri için akredite edilmiş ulusal veya uluslararası laboratuvar tarafından verilen Ulusal Sağlık Otoritesi tasdikli seri serbest bırakma sertifikası,
- c) Her seri için üretim merkezinin teknik müdürü tarafından onaylanmış analiz sertifikası aslı,
- d) Her serinin ruhsatlandırıldığı/üretildiği ülke ile hangi ülkelerde satıldığını gösteren orijin firma tarafından düzenlenmiş belge aslı (apostil onaylı),
- e) Plazma bağışında esas alınan kurallar, plazmanın toplanma tarihi ve donör tipi (gönüllü, paralı) ve gerekli durumlarda donörlerin listesi,
- f) Her donörün hepatit B, hepatit C ve HIV 1,2 yönünden test edildiği ve plazma havuzunda HCV RNA testinin uygulandığını ve neticelerini belirten yukarıda belirtilen laboratuvar tarafından verilen belge,
- g) Her seri için donörlerin Creutzfeld-Jacob (CJ) hastalığı ile ilgili olarak hastalık veya hastalık şüphesi yönünden güvenli olduğuna ve donörler arasında CJ hastalığı tanısı olmadığına dair üretici firma tarafından verilecek orijinal belge (apostil onaylı).

Ruhsatı alınan ürün immünolojik ürün ise; ruhsat sahibi, bu ürünü piyasaya arz etmeden önce birinci fıkrada yer alan hususlara ek olarak ürünün her serisi için satış izni almak üzere Bakanlığa başvurur.

İmmünolojik ürünlere satış izni alınabilmesi için satışa sunulması talep edilen miktar bildirilerek aşağıda belirtilen belge ve bilgiler Bakanlığa sunulur:

- a) Her seri için akredite edilmiş ulusal laboratuvar veya uluslararası laboratuvar ta-

rafından verilen Ulusal Sağlık Otoritesi tasdikli Batch / Lot Release Sertifikası,

- b) Her seri için üretim merkezinin teknik müdürü tarafından onaylanmış analiz sertifikasının aslı.

Geçici madde 3: Bu yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten önce ithalat izni ile piyasaya arz edilen aşı, antiserum ve allerjen içeren biyolojik ürünlerle ilgili gerekli değerlendirmeler yapılmak üzere ithalat izni sahibi kişiler, bu yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren iki yıl içerisinde Bakanlıkça istenilen belgeler ile ruhsat müracaatında bulunurlar. Bu süre zarfında ruhsat başvurusu yapılmayan ürünlerin ithalat izni geçersiz olur⁽¹⁰⁾.

Geçici Madde 4: Bu yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten önce 23/12/1993 tarihli ve 21797 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Radyofarmasötik Yönetmeliğine göre tescillendirilmiş ürünlerle ilgili gerekli değerlendirmeler yapılmak üzere tescil belgesine sahip ilgili kişiler, bu yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren (Değişik:13.1.2007-26402) "iki yıl" içerisinde Bakanlıkça istenilen belgeler ile ruhsat müracaatında bulunurlar. Bu süre zarfında ruhsat müracaatında bulunulmayan ürünlerin tescil belgeleri geçersiz olur⁽¹⁰⁾.

İlaç ruhsatı nasıl alınır?

Ülkemizde ilaçların ruhsatlandırılması için yapılacak işlemler ilacın referans veya eşdeğer olmasına göre farklılık göstermektedir^(1,2).

Ruhsatlandırılmış veya ruhsatlandırma başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünler için küçük değişiklikler (Tip IA ve Tip IB) veya büyük değişiklikler (Tip II) yapılması ile ilgili yönetmelik "**Ruhsatlandırılmış veya ruhsatlandırma başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünlerdeki değişikliklere dair yönetmelik**" Sağlık Bakanlığı tarafından Resmi Gazetede yayımlanmıştır⁽¹¹⁾. Tip IA küçük değişiklik başvurusu Bakanlığa ulaşmasından itibaren on dört (14) gün içerisinde Bakanlık tarafından geçerliliği onaylanır ve başvuru sahibine bildirilir. Tip IB küçük değişiklik başvurusu Bakanlığa ulaştığında otuz (30) gün içerisinde değerlendirilir. Tip II büyük değişiklikler için başvuru Bakanlığa

Referans ilaç

- Ruhsat başvuru dosyalarının hazırlanması: Tam dosya (Modül 1-5)
- Dosyaların Sağlık Bakanlığı'na sunulması,
- Ön İnceleme: Dosyanın format açısından (CTD) uygunluğu değerlendirilir.
- Etkin madde, farmasötik formu ve dozu açısından etkinlik ve emniyet unsurlarının Bilimsel Danışma Komisyonu'nda incelenmesi.
- İlacın formülasyonu, analiz ve kontrol metodlarının uygunluğu, ürün spesifikasyonu gibi konuların "Farmasötik Teknoloji Komisyonu"nda değerlendirilmesi,
- İlacın ambalajındaki ifadeler ve prospektüsün Prospektüs İnceleme Komisyonu tarafından incelenmesi,
- Numunelerin Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü İlaç Kontrol Laboratuvarında analiz edilmesi
- Fiyat belirleme işlemleri
- Numunelerin uygun bulunması halinde ruhsat düzenlenir.
- Ruhsatlı ürüne satış izni verilmesi
- Ruhsatlandırma sonrası faaliyetler (Periyodik güvenlik güncelleme raporları, varyasyonlar, ruhsat geçerlilik süresi revizyonları, acil güvenlik kısıtlamaları vs.)

Eşdeğer ilaç

- Ruhsat başvuru dosyalarının hazırlanması: Kısıtlanmış başvuru (Modül 1-3, biyo eşdeğerlik gerektirenler için Modül 5.3.1)
- Dosyaların Sağlık Bakanlığı'na sunulması,
- Ön İnceleme: Dosyanın format açısından (CTD) uygunluğu değerlendirilir.
- İlacın formülasyonu, analiz ve kontrol metodlarının uygunluğu, ürün spesifikasyonu gibi konuların "Farmasötik Teknoloji Komisyonu"nda değerlendirilmesi,
- İlacın ambalajındaki ifadeler ve prospektüsün Prospektüs İnceleme Komisyonu tarafından incelenmesi,
- Numunelerin Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü İlaç Kontrol Laboratuvarında analiz edilmesi,
- Fiyat belirleme işlemleri
- Numunelerin uygun bulunması halinde ruhsat düzenlenir.
- Ruhsatlı ürüne satış izni verilmesi
- Ruhsatlandırma sonrası faaliyetler (Periyodik güvenlik güncelleme raporları, varyasyonlar, ruhsat geçerlilik süresi revizyonları, acil güvenlik kısıtlamaları vs.)

ulaştığında, altmış (60) gün içerisinde değerlendirilerek başvuru sahibine bir görüş bildirilir. Bu süre, özellikle güvenilirlik hususunun aciliyeti göz önünde tutularak kısaltılabilir. Terapötik endikasyonlara ilave veya değişiklikler olması durumunda, bu süre doksan (90) güne uzatılabilir. Bakanlık, terapötik endikasyonlara ilave veya değişiklikler olması durumunda alınan olumlu kararını veya yapılan değişikliğin uygun bulunmadığı durumlarda gerekçeli kararını doksan (90) gün içerisinde başvuru sahibine bildirir⁽¹¹⁾.

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, 15 Nisan 2008 tarihinde, Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere ait yönetmelik kapsamında analizler hakkında duyuru yayınlamıştır. Ruhsatlı veya ruhsatsız tüm beşeri tıbbi ürünlerde yapılacak değişikliklerden analiz yaptırılması zorunluluğu getirmiştir. Ruhsat başvurusu yapılan ürün eğer biyolojik ve /veya biyoteknolojik bir ürün ise, söz konusu ürünün ulusal laboratuvar olan Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı'nda yaptırılacak analize ilave olarak, akredite edilmiş uluslararası laboratuvar tarafından verilen Ulusal Sağlık Otoritesi tasdikli batch/lot release sertifikasının da analiz aşaması sırasında Bakanlığa sunulması gerekmektedir⁽¹²⁾.

Türkiye sınırları dahilinde yerleşik bulunan gerçek veya tüzel kişiler, bir beşeri tıbbi

ürünü pazara sunmak amacıyla ruhsat alabilmek için, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8. maddesine ve Ek I'e uygun şekilde her bir farmasötik form için ayrı ayrı hazırlanmış bir ruhsat başvuru dosyasını Bakanlığa sunmalıdır^(6,8).

Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü 01.01.2005 tarihinden itibaren Ortak Teknik Doküman (Common Technical Document -CTD) formatını ruhsat başvuruları için zorunlu format olarak kabul etmiştir. Ortak Teknik Doküman (CTD)'ın Bakanlığa sunumu, her türlü ruhsat başvurularında tam ya da kısaltılmış başvuru olduğuna bakılmaksızın geçerlidir. Bu ayrıca yeni kimyasal maddeler, radyofarmasötikler, plazmadan elde edilen ürünler, aşular ve bitkisel tıbbi ürünler de dahil olmak üzere her türlü ürün için uygulanır^(6,8,13).

CTD, üç ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) bölgesi olan Avrupa, ABD ve Japonya'daki ruhsatlandırma makamlarına sunulacak başvuruların planlı şekilde sunumu için uluslararası çapta üzerinde uzlaşmaya varılan bir formattır. ICH'in kurucuları, Avrupa Komisyonu, Avrupa İlaç Endüstrileri ve Birlikleri Federasyonu (EFPIA), ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Amerika İlaç Üreticileri ve Araştırmacıları Birliği

(PhRMA), Japonya Sağlık Bakanlığı ve Japonya İlaç Üreticileri Birliği (JPMA)'dir^(13,14).

CTD beş modülden oluşmaktadır^(13,14):

Modül 1 İdari bilgiler

Modül 2 Kalite bilgileri, klinik dışı ve klinik özetler

Modül 3 Kalite (Kimyasal, farmasötik ve biyolojik)

Modül 4 Klinik dışı çalışma raporları

Modül 5 Klinik çalışma raporları.

Ülkemizde daha önce ruhsatlandırılmış olan tıbbi ürünlerin dosyalarının yeni CTD formatında yeniden formatlandırılması zorunluluğu yoktur. Bununla birlikte, özellikle 1 Temmuz 2007 tarihinden sonra, varyasyonların ve bir ürünün yeni formlarının ele alınmasını kolaylaştırmak üzere, firmaların dokümantasyonun Kalite ile ilgili bölümünü CTD formatına göre gönüllü olarak yeniden formatlandırmaları tavsiye edilmektedir⁽¹³⁾.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü: Klinik araştırmalar genelgesi, Sayı: 51748, 29 Aralık (1995). www.iegm.gov.tr
2. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası: www.ieis.org.tr
3. Beşeri Tıbbi Ürünler Bilimsel Danışmanlık Kurulu ve Komisyonlarının Kuruluş ve Görevleri Hakkında Yönetmelik: Resmi Gazete, Yayımlı Tarihi: 09.10.2003, Sayı: 25254. www.iegm.gov.tr www.ieis.org.tr
4. Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği: Resmi Gazete, Yayımlı Tarihi: 23 Ekim 2003, Sayı: 25268. www.iegm.gov.tr www.ieis.org.tr
5. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Fiyatlandırılmasına Dair Karar: Resmi Gazete, Yayımlı Tarihi: 14 Şubat 2004, Sayı: 25373. www.iegm.gov.tr www.ieis.org.tr
6. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği: Resmi Gazete, Yayımlı Tarihi: 19 Ocak 2005, Sayı: 25705. www.iegm.gov.tr www.ieis.org.tr
7. Beşeri Tıbbi Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik: Resmi Gazete, Yayımlı Tarihi: 28 Haziran 2005, Sayı:25859.
8. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği: Tıbbi Ürün Ruhsat Başvurusunda Sunulması Gereken Bilgi ve Belgeler. www.ttb.org.tr
9. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik: Resmi Gazete, Yayımlı Tarihi: 11 Haziran 2005, Sayı: 25842
10. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik: Resmi Gazete Yayımlı Tarihi 13.01.2007 ve Sayı: 26402.
11. Ruhsatlandırılmış Veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik: Resmi Gazete, Yayımlı Tarihi: 23 Mayıs 2005, Sayı: 25823. www.iegm.gov.tr www.ieis.org.tr
12. Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere ait yönetmelik kapsamında analizler hakkında duyuru: 15 Nisan 2008 tarih/Sayı:10.0.IEG.0.00.00.00, www.iegm.gov.tr
13. Başvuru Sahiplerine Bildirim: Beşeri Tıbbi Ürünler, CTD Dosya Sunumu ve Formatı. www.iegm.gov.tr www.ieis.org.tr
14. ICH Harmonised Tripartite Guideline, www.ich.org