

RUHSATLAMA SÜREÇLERİNDE SAĞLIK BAKANLIĞI VE İLAÇ SANAYİ İLİŞKİLERİ

Yavuz UYAR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
yavuz.uyar@istanbul.edu.tr

ÖZET

Tüm dünyada ilaç sanayi bir ilacı pazara sunmadan önce, hükümet kurumlarından onay ve ruhsat almak zorundadır. Ülkemizde ilaçların ruhsatlandırılmasıyla ilgili yetkili kurum Sağlık Bakanlığı'dır. İlaç ruhsatı alınabilmesi için ilacın uluslararası normlar açısından değerlendirilmesi bilimsel komisyonlarca yapılır. Bu makalede ülkemizdeki ruhsatlandırma mevzuatına göre yasal süreçler özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: ilaç, mevzuat, ruhsatlandırma

SUMMARY

Relations Between Ministry of Health and Pharmaceutical Industry During Registration Processes

Before a pharmaceutical company can present a new drug to the market, it must obtain approval from government agencies. In Turkey, the Ministry of Health is the competent authority for registration of drugs. Before permission, the evaluation of drugs is carried out according to the international drug norms by the scientific committees. This article summarizes the regulatory legal processes that must be followed according to Turkish law.

Keywords: drug, licensing, regulation

I- İLAÇLARIN RUHSATLANDIRILMASI

Sağlık otoritelerinin ilaç tedavileriyle ilgili olarak vatandaşlarına karşı ana görevi onay verilecek yeni ilaçların güvenliliği, etkililiği ve kalitesi bakımından incelenmesini ve ruhsatlandırılmasını sağlamaktır⁽³⁾. Bir ilaç pazara sunulmadan önce, tüm dünyada, ilaç sanayisini düzenleyen farklı hükümet kurumlarından onay almak zorundadır⁽²⁾. Ülkemizde ilaçların ruhsatlandırılmasıyla ilgili yetkili kurum Sağlık Bakanlığı'dır.

Sağlık Bakanlığı'nın Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'ndeki tanımıyla ruhsat; "Bir ürünün belirli bir formül ile belirli bir farmasötik form ve dozda, kabul edilen ürün bilgilerine uygun olarak üretilip pazara sunulabileceğini gösteren, Bakanlıkça düzenlenen belge"ye denir. Ruhsatlandırma ise "Bir ürünün, pazara sunulabilmesi için Bakanlıkça yapılan inceleme ve onay işlemlerini" tanımlamaktadır⁽⁵⁾.

Her ülke kendi vatandaşlarının gerektiği zamanda yeni ilaçlara/tedavilere erişimini sağlamakla yükümlüdür. Yeni ilaçlar ile biyoterapötiklerin onay başvurularının güvenlilik ve etkililik açısından zamanında incelenmesi, sağlık otoritelerinin başlıca görevi olan halk sağlığının korunması ve geliştirilmesinde önemli yer tutmaktadır⁽³⁾.

Dünyada ilaçların güvenliliğini ve etkililiğini düzenleyen ruhsatlandırma kurumu olarak etkili olan üç kurum vardır: Biri Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi'dir (U.S. Food and Drug Administration, FDA). Diğeri, Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency, EMA), Avrupa Birliği'ndeki 27 ülkede ilaçları denetim altına alan bir Avrupa Birliği kurumudur. PMDA ise Japonya'daki ruhsat otoritesidir^(1,2,3). Örneğin; 2005-2011 yılları arasında FDA ve EMA toplam 163 etken maddeyi ruhsatlandırmıştır. Aynı süre zarfında bu etken maddelerden 48'i Türkiye'de ruhsatlandırılmıştır⁽³⁾. FDA'nın yılda 20, EMA'nın yılda 17 ve Türkiye İlaç ve

Tıbbi Cihaz Kurumu'nun (TİTCK) yılda yedi ruhsat verdiği görülmektedir⁽¹⁾.

II- TÜRKİYE'DE RUHSATLANDIRMA MEVZUATI

Ülkemizde ilaçların ruhsatlandırma işlemleri, Avrupa Birliği 2001/83/EC sayılı beşeri tıbbi ürünler hakkındaki direktifine uyum çalışmaları çerçevesinde hazırlanan ve 19.01.2005 tarihinde yürürlüğe giren "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği" hükümlerine göre yapılmaktadır^(5,7). Bu yönetmelik, bazı maddelerinde değişiklikler yapan "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" 22.04.2009 tarihli ve 27208 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak güncellenmiş ve halen uygulanmakta olan bir yönetmeliktir⁽⁶⁾.

Yönetmeliğe göre; Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmayan hiçbir beşeri tıbbi ürün pazara sunulamaz" ve "Türkiye sınırları dahilinde yerleşik bulunan gerçek veya tüzel kişiler, bir ürünü pazara sunmak amacıyla ruhsat alabilmek için gereken bilgi ve belgeleri, her bir farmasötik form için hazırlayarak Bakanlığa sunar" denmektedir⁽⁵⁾.

Yönetmelikte; ruhsat başvurusunda bulunabilecek ilgililer, başvurularda sunulması gereken dokümanlar, ruhsat başvurularının değerlendirilme, kabul ve ret kriterleri, ruhsatın geçerlilik süresi, ruhsat sahibinin sorumlulukları, ruhsatın iptali, ruhsat sahibi değişikliği gibi başlıklar sırasıyla yer almaktadır⁽²⁾. 2001/83/EC sayılı Avrupa Birliği mevzuatı ile uyum kapsamında ruhsat başvuru dosyalarının hazırlanması sırasında, Ortak Teknik Doküman (Common Technical Document, CTD) kılavuzunun takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir. CTD, zaman ve kaynak tasarrufunun sağlanması ile ruhsatlandırma incelemelerinin ve iletişimin kolaylaştırılmasını amaçlamaktadır^(2,3).

Uluslararası Harmonizasyon Konferansı (International Conference on Harmonisation, ICH), Avrupa, Japonya ve Amerika'nın idari otoritelerini ve bu üç bölgedeki ilaç sanayisindeki uzmanları, bilimsel ve teknik açılardan ürün ruhsatlandırılması ile ilgili tartışmalar için bir araya getiren ortak bir projedir. CTD, üç ICH bölgesi olan Avrupa, ABD ve Japonya'daki ilaç

ruhsatlandırma makamlarına yapılacak başvuruların planlı şekilde sunulmasını hedefleyen ve uluslararası alanda üzerinde uzlaşmaya varılan bir formattır⁽²⁾.

Ortak Teknik Doküman yönetmelikte belirtilen beş modülden oluşmalıdır⁽⁵⁾;

Modül 1: İdari Bilgiler,

Modül 2: Kalite Bilgileri, Klinik Dışı ve Klinik Özetler,

Modül 3: Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik Bilgiler,

Modül 4: Klinik Dışı Raporlar,

Modül 5: Klinik Çalışma Raporları.

Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği'nin (AİFD) 2012'de hazırlamış olduğu CTD Başvuruları Durum Değerlendirme Anketi'ne göre AİFD üyesi 33 firma 01.01.2006-31.01.2012 dönemi içerisinde Sağlık Bakanlığı'na toplam 435 ruhsat başvurusu yaptığı ve başvurulardan % 44'ünün (n=191) ruhsat aldığı, % 56'sının (n=244) halen ruhsat almayı beklediği görülmektedir⁽³⁾.

02.11.2011 tarihli ve 28103 sayılı Mükerrer Resmi Gazetede yayımlanan "Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname" kapsamında Türkiye'de ilaçlara ruhsat ve satış izninin verilmesi, fiyatlandırılması, sınıflandırılması ve incelenmesinde yetkili tek makam Bakanlığa bağlı, "Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu"dur^(4,7).

Ruhsatlandırma Sürecinde Uyulması Gereken Tüm Mevzuatlar⁽²⁾;

1. 26.05.1928: 1262 Sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu
2. 15.08.1986: Farmasötik ve Tıbbi Müstahzar, Madde, Malzeme, Terkipler ile Bitkisel Preparatların Geri Çekilmesi ve Toplatılması Hakkında Yönetmelik
3. 27.05.1994: Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik
4. 19.01.2005: Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği
5. 22.03.2005: Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik
6. 23.05.2005: Ruhsatlandırılmış veya Ruhsatlandırma Başvurusu Yapılmış Beşeri Tıbbi

Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik

7. 02.02.2008: Beşeri Tıbbi Ürünler Ambalaj ve Etiketleme Yönetmeliği
8. 26.08.2011: Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik

III- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER RUHSATLANDIRMA YÖNETMELİĞİ

Ülkemizde Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırılması ilgili yönetmelikte tanımlanmıştır⁽⁵⁾. İlaçların ruhsatlandırılması işlemleri ilacın referans veya eşdeğer olmasına göre farklılıklar göstermektedir. Bundan sonraki bölümde; genel hatlarıyla yönetmelik baz alınarak bir ruhsatlandırma sürecinin neleri kapsadığı sorusunun işlenmesi amaçlanmıştır.

A) Ruhsat Başvurusunda Bulunabilecek Kişiler⁽⁵⁾

Yönetmeliğin 7. maddesi ile 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”.

Yönetmeliğin 5. maddesi gereğince; “Ruhsatlandırma işlemi; radyonüklid jeneratörler, radyonüklid kitler, radyonüklid prekürsörler, radyofarmasötikler ve endüstriyel olarak hazırlanmış radyofarmasötikler için de geçerlidir.

Ulusal mevzuat hükümleri uyarınca, radyofarmasötik tıbbi ürünleri kullanmaya yetkili bir sağlık kuruluşunda, bu kuruluş veya yetkili kişi tarafından kullanımları sırasında üretim talimatlarına göre, özellikle ruhsatlı radyonüklid jeneratörler, radyonüklid kitler ve radyonüklid prekürsörlerden hazırlanan radyofarmasötikler için pazarlama ruhsatı aranmaz.”

B) Başvuruda Sunulması Gereken Bilgi ve Belgeler⁽⁵⁾

Yönetmeliğin 8. maddesi gereğince; “Bir ürüne ruhsat almak isteyen gerçek veya tüzel kişiler, bu yönetmeliğin Ek-1’ine uygun olarak

hazırlanmış bilgiler ve aşağıda sayılan hususların gerçekleştirildiğine dair belgeler- ile birlikte Bakanlığa başvuruda bulunur.” İstenen belgeler (a)-bendinden (v)- bendine kadar sıralanmıştır: başvuru sahibi, yetkili oluşunu gösterge, adres bilgileri, ürünün adı, niteliği, üretim metodu, dozu, raf ömrü, ambalaj özelliği, uygulama özelliği, terapötik endikasyonlar, kontrendikasyonlar ve advers etkileri, fiziko-kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik testlerin sonuçları, toksikolojik ve farmakolojik testlerin ve klinik araştırmaların sonuçları, kısa ürün bilgileri (KÜB), kullanma talimatı ve ambalaj örnekleri gibi.

C) Kısaltılmış Başvuru⁽⁵⁾

Yönetmeliğin 9. maddesi gereğince; 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.”

D) Ruhsatlandırma Süresi⁽⁵⁾

Bakanlık, ön incelemesi tamamlanmış eksiksiz bir ruhsat başvurusunu, ruhsatlandırma koşullarının yerine getirilip getirilmediğini inceleyerek, bu başvurunun kabul edilmesini takiben 210 (ikiyüzon) gün içinde sonuçlandırır⁽⁵⁾.

Ülkemizdeki ruhsatlandırma süreci Tablo'da özetlenmiştir⁽³⁾.

Ruhsat başvurusunun reddi halinde karar gerekçeli olarak başvuru sahibine bildirilir. Başvuru sahibinin karara 30 gün içinde yazılı olarak itiraz etme hakkı vardır. Otuz gün içinde itiraz edilmediği takdirde, başvuru belgeleri sahibine iade edilir. Yapılan itiraz 90 gün içinde Bakanlık tarafından değerlendirilerek sonuç başvuru 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⁽²⁾.

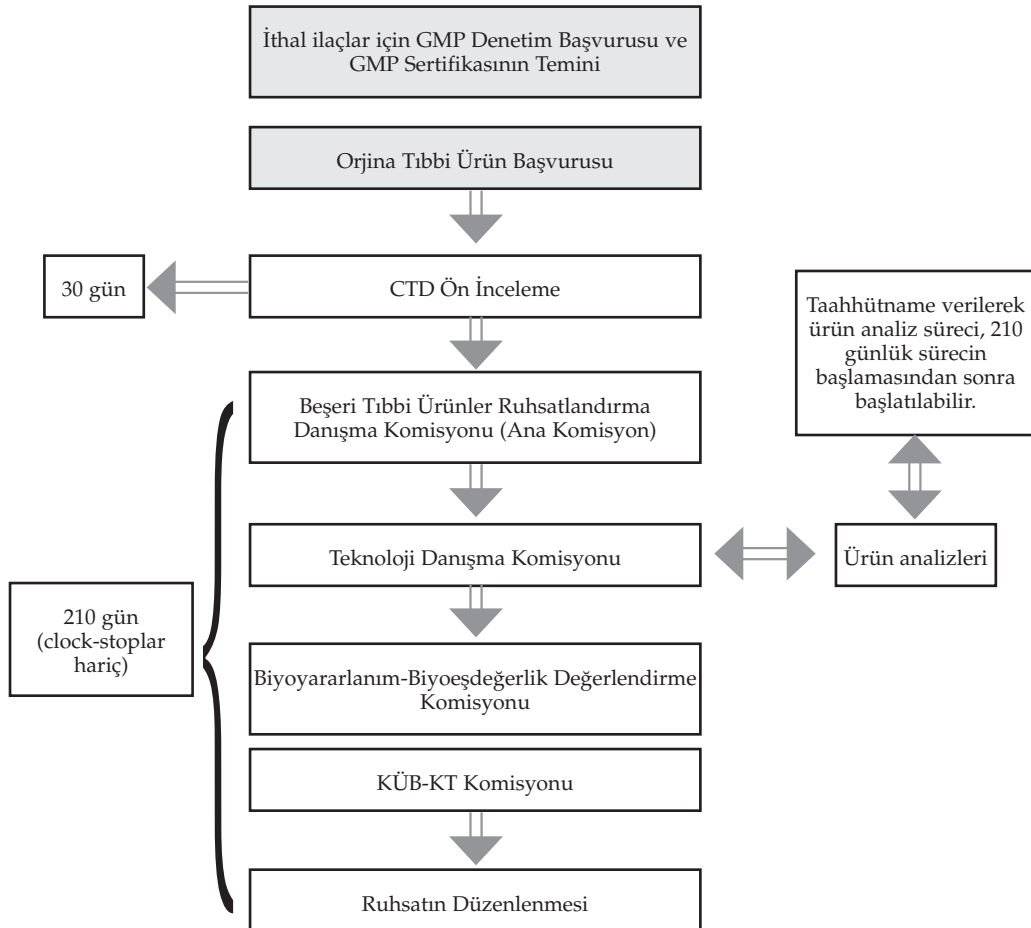
Bakanlıkça ruhsatlandırılan aynı formül ve farmasötik şeklindeki ürün için aynı gerçek veya tüzel kişiye, farklı bir ticari isimle de olsa ikinci bir yerli veya ithal ruhsatı verilemez⁽²⁾.

E) Başvuruların Değerlendirilmesi⁽⁵⁾

Yönetmeliğin 17. maddesi gereğince;

“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 laboratuvar veya Bakanlık tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvar test edilmiş olması,
- 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,
- Radyofarmasötikler/kitler formülasyonlarında hayvansal kaynaklı maddeler içe-



Tablo. Türkiye’de ruhsatlandırma süreci özeti (3 no’lu kaynaktan alınmıştır).

GMP: İyi Laboratuvar Uygulamaları, CTD: Ortak Teknik Doküman, KÜB: Kısa Ürün Bilgisi ve KT: Kullanma Talimatı.

riyorsa BSE virüsü olmadığına dair resmi otoriteden yazı, kan ve plazma ürünleri içeriyorsa viral kontaminasyon, AIDS, hepatit ve benzeri testlerin istenilmesi.”

F) Ruhsatın Verilmesi⁽⁵⁾

Yönetmeliğin 20. maddesi gereğince; “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 Gazete’de ilan edilir.”

G) Ruhsatın Geçerlilik Süresi⁽⁵⁾

Yönetmeliğin 21. maddesi gereğince; “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”.

H) Ruhsat Sahibinin Sorumluluğu⁽⁵⁾

Yönetmeliğin 24. maddesi gereğince; “Ruhsat sahibinin, ruhsatına sahip olduğu ürünle ilgili olarak Bakanlığa karşı sorumlu olduğu hususlar vardır: spesifikasyonlara uygun olarak üretilmesi, bilimsel ve teknik ilerlemelerin dikkate alınması, kısa ürün bilgilerinin ve kullanma talimatının güncelleştirilmesi, ürünün piyasaya verilmesini takiben farmakovijilans uygulamaları çerçevesinde gerekli yükümlülüklerin yerine getirilmesi, ürünün biyolojik bir ürün olması durumunda bulaşabilecek enfeksiyonların önlenmesi için tedbirlerin alınmasının sağlanması, ürünün piyasada bulanabilirliğinin sağlanması gibi”.

I) Satış İzni Alınması⁽⁵⁾

Yönetmeliğin 26. maddesi gereğince; “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”.

KAYNAKLAR

1. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AIFD). Türkiye İlaç Sektörü Vizyon 2023 Raporu, Ağustos (2012).
2. Erden BF. İlaçlarda Ruhsatlandırma Süreci. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD. http://tip.kocaeli.edu.tr/docs/farmakoloji/ruhsatlandirma_sureci.ppt. (Erişim Tarihi: 21.04.2014)
3. Kancık Yİ, Hıncal AA. Hastaların Yenilikçi İlaçlara Erişimi: Türkiye’deki Yeni Etkin Madde İçeren İlaçlarda Ruhsatlandırma Süreçlerinin ABD ve AB Ülkeleri ile Karşılaştırılması, İDE Farmasötik Danışmanlık Ltd. Şti., İstanbul (2011).
4. 663. Sayılı Kanun Hükmünde Kararname - Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname - 02.11.2011 tarihli ve 28103 sayılı Mükerrer Resmi Gazete.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği. 19.01.2005 tarih ve 25705 sayılı Resmi Gazete.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. 22.04.2009 tarih ve 27208 sayılı Resmi Gazete.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İlaç Ruhsatlandırma Dairesi. Mevzuatlar. http://www.iegm.gov.tr/UnitDefaultPage.aspx?BirimId=UW5stMcU_pk= (Erişim Tarihi: 21.04.2014).