

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği

11.12.2021 - İlaç Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı

Beşeri tıbbi ürünlerin kaliteli, etkili ve güvenli olarak piyasaya sunulması için gerekli şartları belirleyen Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği güncel gereklilikler doğrultusunda düzenlenerek Resmi Gazete’de yayımlanmıştır.

2005 yılında yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği’nin Kurumumuzca hali hazırda Yönetmelikte yer almayan ancak güncel gereklilikler doğrultusunda yürütülen süreçlerde şeffaflığın sağlanması, gelişen ilaç sektörünün ihtiyaçlarına yönelik düzenlemeler yapılabilmesi, ruhsatlandırma süreçlerinde bugüne kadarki iş ve işlemlerde karşılaşılan sorun ve eksikliklerin giderilmesi ve Yönetmeliğin uyumlu olduğu 2001/83/EC sayılı AB Direktifi’nde yapılan güncellemelere uyumun sağlanması amaçlanmış, gelişen ilaç teknolojilerine uyum sağlanarak günümüz sağlık ihtiyaçlarına daha hızlı cevap oluşturabileceği şekilde güncellenmiştir.

Yönetmelik ile getirilen yeniliklere ilişkin bazı önemli hususlar aşağıda yer almaktadır.

- “Jenerik Tıbbi Ürün” ve “Orijinal Tıbbi Ürün” terimleri kaldırılmış ilgili ifadelerin yerine “Eşdeğer Tıbbi Ürün” ve “Referans Tıbbi Ürün” terimleri getirilmiştir..
- Başvurunun usulden reddedilmesi ile ilgili hususlar netleştirilmiş bu bağlamda ön değerlendirme süreci haricinde Kurum tarafından talep edilen bilgi ve belgelerin veya sunulacağı tarih bilgisiyle birlikte, bu bilgi ve belgelerin sunulamadığına ilişkin gerekli açıklamanın en geç otuz gün içinde Kuruma sunulmaması halinde başvurunun reddedilmesi hükme bağlanmıştır.
- Başvurunun değerlendirme süreçlerine ilişkin uygulamalar detaylandırılarak kapsamı netleştirilmiştir. Bu minvalde “Bir beşeri tıbbi ürünün ruhsatlandırılması amacıyla Kuruma yapılan başvurunun değerlendirilmesi sürecinin aşağıda belirtilen her bir durumu için başvuru sahibine en fazla üç yazılı ve iki sözlü cevap hakkı tanınmasından sonra sunulan belge ve bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda ürünün;
 - a) Normal kullanma şartlarında, potansiyel riskinin tedavinin yararlı etkisinden fazla olduğunun veya,
 - b) Terapötik etkisinin yetersiz olduğunun veya terapötik etkisinin yeterli şekilde kanıtlanamadığının veya,
 - c) Geçerli olduğu durumlarda biyoyararlanımının yeterli olmadığına veya,
 - ç) Biyobenzer tıbbi ürün başvurularında referans biyolojik ürüne benzerliğin kanıtlanamadığının,tespit edilmesi durumlarında ruhsat başvurusu esastan reddedilir.” şeklinde ilgili hüküm düzenlenmiştir.
- Mevcut uygulamada majistral radyofarmasötik ürünlere verilen izinler sağlık kuruluşunda sınırlı kalmak kaydıyla süresizdir. Majistral radyofarmasötik ürünlerin süreç içerisinde ruhsatlandırılması teşvik edilmek üzere Kurum tarafından süresiz verilen izinler sınırlandırılmıştır.

- Mevcut uygulamada ruhsatı ve satış izni bulunan bir kan ürünü ve kan ürünü içeren beşeri tıbbi ürünlerin ithal edilecek her serisinin piyasaya sunulması öncesi analize tabi tutulma zorunluluğu bulunmaktadır. Bununla birlikte kan ürünlerinin güvenli kullanımlarını sağlamak ve viral bulaşma risklerini ortadan kaldırmak adına söz konusu ürünlerde piyasaya sunulacak her seri için bitmiş ürünün yanı sıra plazma havuzlarında da analiz yapılma zorunluluğu getirilmiş, plazma havuzlarında seri bazlı analiz zorunluluğuna ilişkin hüküm için yürürlük tarihi 01.01.2025 olarak belirlenmiştir.
- Etkin madde/maddeleri insan kanı ya da plazmasından elde edilmeyen ancak üretim sürecinde insan kanı ya da plazmasından elde edilen kan bileşenlerinin yer aldığı kan bileşenlerine dayalı, hâlihazırda kan ürünü olarak ruhsatlandırılan beşeri tıbbi ürünler için bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren bir yıl içerisinde Kuruma immünolojik beşeri tıbbi ürün ruhsat başvurusu yapılması ve bu başvurular için, başvuru tarihinden itibaren bir yıl içerisinde ruhsat değişiklik sürecinin tamamlanmasının zorunluluğuna ilişkin düzenleme yapılmıştır.
- Yarı mamül (bulk) olarak ithal edilerek ülkemizde bitmiş ürün haline getirilen kan ürünlerinin piyasaya sunum izni için ve yarı mamül (bulk) ürünün her serisinin ithalat onayları öncesinde yapılması gerekli kontroller için gerekli prosedür belirlenmiştir.
- Yaşamı tehdit eden veya ciddi derecede engellilik yaratan hastalıkların tedavisini, önlenmesini veya tıbbi teşhisini amaçlayan beşeri tıbbi ürünler ve Dünya Sağlık Örgütü veya Avrupa Birliği tarafından tanınan veya Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen halk sağlığı tehditlerine karşı acil durumlarda kullanılacak olan beşeri tıbbi ürünler için;
 - a) Beşeri tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin pozitif olması,
 - b) Başvuru sahibinin kapsamlı klinik verileri sağlayabilecek olması,
 - c) Ülkemizde bu ihtiyacı yeterli derecede karşılayan bir tıbbi teşhis, hastalığı önleme veya tedavi yönteminin olmadığı veya ihtiyacı karşılayan bir yöntem mevcut olsa dahi hastalar için bu yöntemin büyük ölçüde tedavide avantaj sağlayacağı karşılanmamış tıbbi ihtiyacın giderilmesi, amacıyla etkililik ve güvenilirlik ile ilgili kapsamlı klinik verilerin henüz sağlanamamış olmasına rağmen halkımızın ilaca güvenli şekilde hızlı erişiminin sağlanabilmesi amacıyla koşullu ruhsatlandırma (acil kullanım onayı) prosedürü tanımlanmıştır.
- Beşeri tıbbi ürünün terapötik endikasyonlarının başvuru sahibinden kapsamlı kanıt sunmasının beklenilemeyeceği kadar nadir görülmesi veya mevcut bilimsel verilerin ışığı altında ayrıntılı bilginin sağlanamaması veya bu gibi bilgileri toplamanın genel kabul görmüş tıbbi etik ilkelerine ters düşmesi durumunda ise sadece tıbbi ürünün normal kullanım koşullarında etkililik ve güvenilirlikle ilgili başvuru sahibinin kapsamlı veri sağlayamayacağını objektif, doğrulanabilir nedenlerle kanıtlaması durumunda uygulanmak üzere istisnai ruhsat prosedürü tanımlanmıştır.
- Mevcut Yönetmelikte yer almayan tıbbi ürünler için ifade edilen üretim yeri tanımı; “Ülkemizde bulunmayan veya az bulunan teknolojiler ile üretilen beşeri tıbbi ürünlerin Kurum tarafından başvuru bazında değerlendirildiği haller dışında beşeri tıbbi ürünün iç ambalajlama öncesi farmasötik şeklinin (bulk ürünün) üretildiği yeri,” olarak tanımlanmıştır.
- Alerjen ürünlerin ruhsatlandırılmasına ilişkin özel hususlar için Yönetmelik kapsamında özel bir başvuru türü tanımlanmış, başvuru detaylarının kılavuz ile düzenlenmesi hüküm altına alınmıştır.
- İleri tedavi tıbbi ürünleri Yönetmelik kapsamı dışına alınarak ayrı bir Yönetmelik olarak düzenlenmesi planlanmıştır.
- Etkin madde üretim yerlerine ait İyi Üretim Uygulamaları (GMP) Kılavuzlarına uygun üretim yapıldığını gösteren belgelerin niteliği, sırasıyla kabul edileceği şekilde detaylandırılmıştır.
- Kısaltılmış başvuru türleri AB mevzuatı ile uyumlu hale getirilmiş, tanımlar ve gereklilikler netleştirilmiştir. Başvuru tipleri “Bilgilendirilmiş muvafakatlı başvuru, yerleşmiş tıbbi kullanım başvurusu, alerjen ürün başvurusu, eşdeğer tıbbi ürün başvurusu, hibrit başvuru, biyobenzer tıbbi ürün başvurusu, sabit kombinasyon başvurusu” olarak belirlenmiştir.

- Mevcut uygulamada ruhsatlı veya ruhsat başvurusunda bulunulmuş veya birlikte ruhsat başvurusunda bulunulmuş ortak pazarlanan ürünler için başvuru kabul edilirken, artık yalnızca ruhsatlı ürünler için ortak pazarlanan ürün başvurusu kabul edilebilecektir. Ayrıca, Ortak pazarlanan ürünler için yapılan ruhsat başvurusunda tam ve eksiksiz dosya ile başvurulması veya yalnızca Modül 1 ile de ruhsat başvurusunun yapılabileceği, yalnızca Modül 1 ile yapılan ortak pazarlanan ürün ruhsat başvuruları için diğer modüller ruhsatlandırma süreci içinde ve ruhsatlandırıldıktan sonra sunulamayacağı şekilde düzenleme yapılmıştır.
- Ortak pazarlanan ürünlerden başvurusu tam ve eksiksiz dosya ile yapılan ürüne ait ruhsatın iptal edilmesi halinde, ruhsat başvurusu yalnızca Modül 1 ile kabul edilmiş olan ortak pazarlanan ürünlere ait ruhsatlar da eşzamanlı olarak iptal edilecektir. Bununla birlikte hali hazırda başvurusu yapılan ve ruhsatlandırma süreçleri devam eden ortak pazarlanan ürünler için mağduriyete sebep olmamak adına geçiş süreci öngörülmüş ve ilgili geçiş mevzuatta aşağıda yer alan şekilde ifade edilmiştir.
 - Bu Yönetmeliğin yayımı tarihinden önce yalnızca Modül 1 sunularak ortak pazarlama ruhsat başvurusu yapılmış, ruhsat süreci devam eden beşeri tıbbi ürünler için, ruhsat sahipleri başvuru dosyalarını tam ve eksiksiz dosya haline getirmek istemeleri durumunda gerekli tüm modülleri Yönetmeliğin yayımından itibaren otuz gün içinde Kuruma sunulması gerekmektedir.
 - Bu Yönetmeliğin yayımı tarihinden önce yalnızca Modül 1 sunularak ruhsatlandırılmış ortak pazarlamaya konu beşeri tıbbi ürünler için, ruhsat sahipleri ruhsat dosyalarını tam ve eksiksiz dosya haline getirmek istemeleri durumunda gerekli tüm modülleri Yönetmeliğin yayımından sonra altı ay içinde Kuruma güncellenmiş olarak sunulması gerekmektedir.
- Mevcut uygulamada satış izni için ruhsata esas bilgilerle üretilen bitmiş ürün numunesi talep edilmekten satış izni numunesinin teminindeki zorlukların ürünün piyasaya sunumunda ve geri ödeme süreçlerinde gecikme yaşanmasına yol açması nedeniyle yeni düzenleme ile satış izni aşamasında numune talep edilmesi uygulamasından vazgeçilmiştir. Bu doğrultuda beşeri tıbbi ürünün ruhsata esas ambalaj bilgileri ile üretiminin piyasa kontrol süreçlerinin daha etkin yürütülmesi hedeflenmiş Yönetmelikte ilgili madde bu minvalde düzenlenmiştir.
- Mevcut uygulamada majistral radyofarmasötik ürünlere verilen izinler sağlık kuruluşunda sınırlı kalmak kaydıyla süresizdir. Majistral radyofarmasötik ürünlerin süreç içerisinde ruhsatlandırılması teşvik edilmek üzere Kurum tarafından süresiz verilen izinler sınırlandırılmıştır.
- Mevcut uygulamada ruhsatı ve satış izni bulunan bir kan ürünü ve kan ürünü içeren beşeri tıbbi ürünlerin ithal edilecek her serisinin piyasaya sunulması öncesi analize tabi tutulma zorunluluğu bulunmaktayken yeni düzenleme ile söz konusu ürünlerin viral bulaş riski açısından taşıdıkları potansiyel riski minimize etmek üzere piyasaya sunulacak her seri için bitmiş ürünün yanı sıra plazma havuzlarında da analiz yapılma gerekliliği belirlenmiştir.
- Bulk olarak ithal edilerek ülkemizde bitmiş ürün haline getirilen kan ürünlerinin piyasaya sunum izni için ve bulk ürünün her serisinin ithalatı için gerekli prosedür belirlenmiştir.
- İlaç tedarik sorunlarının ortadan kaldırılmasına yönelik olarak ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerin piyasaya bulunabilirliğinin sürdürülebilmesi ve takibinin yapılabilmesi amacıyla detay düzenlemeler yapılmıştır. Bu bağlamda;
 - Yürürlükten kaldırılan Yönetmelikte ruhsat devir işlemi için "... mevcut ruhsat sahibinin ruhsat orijinalini iade ettiğini bildiren yazısı veya mevcut ruhsat sahibinin yetkisinin kalmadığını gösteren mahkeme kararı..." sunulması zorunlu iken yayımlanan yönetmelik ile ilgili ürünün ülkemizde bir hastalık için tek teşhis veya tek tedavi seçeneği olması durumunda mahkeme kararını beklemeksizin ruhsat/izin veya tescil belgesine ilişkin devir başvurusunu kabul edebilme ve sonuçlandırabilme yönünde istisna getirilmiştir.

- Ruhsatlı bir beşeri tıbbi ürünün kesintisiz 30 ay boyunca en az bir ticari serisinin yurtiçi veya yurtdışı piyasalarda bulunmaması halinde ruhsat iptali yerine ruhsatın askıya alınması hükmüne bağlanmıştır.
- Piyasada ilaç tedarik sorununun önlenmesi amacıyla "... Ruhsat sahibi, piyasada olan bir ürünün herhangi bir nedenle piyasaya veremeyecekse bu durumun oluşmasından en az otuz gün önce Kuruma ürünü piyasaya veremeyeceğini bildirmekle yükümlüdür..." ifadesi ile ilgili taraflara yeni bir yükümlülük tanımlanmıştır.
- Ruhsat başvurusu bulunan ithal izinli ve tescil belgeli ürünler ile beşeri tıbbi ürün kapsamına giren ara ürünlerin, bu Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren bir yıl içerisinde Kuruma istenilen belgeler sunularak ruhsatlandırma sürecinin tamamlanması zorunlu tutulmuştur.
- Sertifikalı ruhsatı olmayan beşeri tıbbi ürünler için, Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren altmış ay içerisinde Kurum tarafından ilan edilen geçiş takvimi doğrultusunda Kuruma sertifikalı ruhsata geçiş başvurusu yapılması için gerekli düzenleme yapılmıştır.
- Ruhsat başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünün ruhsat dosyasının zayi olması halinde ruhsat başvuru sahibi veya ruhsat sahibi tarafından Kuruma, zayi ruhsat dosyası başvurusu yapılması ve Kurum tarafından gerekçesi uygun bulunan başvurular için başvuru sahibine dosyanın bir kopyasının verilmesi için madde eklenmiştir.
- Kurumumuza ruhsat başvurusu yapılmadan önce başvuru sahipleri tarafından görüş alınma ihtiyacına yönelik bir mekanizma yer almamakta iken yeni yayımlanan yönetmelik ile ruhsat başvuru sonrası değerlendirme süreçlerinde aksaklıklar yaşanmaması adına ilgili mevzuata "Kurum, başvuru olması halinde fiyat tarifesinde yer verilecek bir ücrete tabi olmak kaydı ile ruhsat süreçlerinde başvuru sahibine bilimsel tavsiye verebilir." maddesi eklenmiştir.