



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

**İLAÇ DENETİM FAALİYETLERİNE
İLİŞKİN KARŞILIKLI TANIMA
KILAVUZU**

Sürüm: 01

Yürürlük Tarihi: 02/07/2019

İÇİNDEKİLER

1. AMAÇ	3
2. KAPSAM	3
3. KISALTMALAR	3
4. GİRİŞ	3
4.1. TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU	3
4.2. İLAÇ DENETİM İŞBİRLİĞİ PROJESİ (PIC/S)	4
4.3. TİTCK'NİN PIC/S ÜYELİK SÜRECİ.....	4
4.4. KARŞILIKLI TANIMALAR.....	5
5. YAPILACAK KARŞILIKLI TANIMA ANLAŞMALARININ ESASLARI.....	6
5.1 BAŞVURU YAPABİLECEK MERCİLER.....	7
5.2 DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ	7
5.3 BAŞVURUDA İZLENECEK YOL	8
5.4 DİĞER HUSUSLAR	9
6. KAYNAK LİSTESİ	9

1. AMAÇ

Bu kılavuzun amacı; herhangi bir ülke sağlık otoritesinin İyi İmalat Uygulamaları (GMP) denetimleri konusunda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ile karşılıklı tanıma talep etmesi halinde uygulanacak usul ve esasları genel hatlarıyla belirlemektir.

2. KAPSAM

Bu kılavuz, beşeri tıbbi ürünler ve bunların etkin maddelerinin üretimini yapmak üzere Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan faaliyet izni alan üretim tesislerini ve Türkiye pazarında ruhsatlı ilacı bulunan ve/veya Türkiye’de ilaç ruhsatlandırma süreci devam eden firmaların ülkelerine ait ilaç sektörünün denetleyici/düzenleyici otoritelerini kapsar.

Her bir ülke için değerlendirme Kurumumuzca ayrı ayrı yapılacak olup karşılıklı tanıma anlaşmalarının kapsamı ve hangi dozaj formunda ürünler için uygulanacağı ülkeler ile yapılacak ikili anlaşmalar sırasında belirlenerek detaylandırılır.

3. KISALTMALAR

AB: Avrupa Birliğini,

AEA: Avrupa Ekonomik Bölgesini,

EMA: Avrupa İlaç Ajansını,

GMP: İyi İmalat Uygulamalarını,

PIC: İlaç Denetim Konvansiyonunu,

PIC/S: İlaç Denetim İşbirliği Projesini,

TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu

ifade eder.

4. GİRİŞ

4.1. TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK); Türkiye ilaç sektörü için denetleyici ve düzenleyici otoritedir. İlaç, tıbbi cihaz, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler, destek ve ileri tedavi

tıbbi ürünleri ile kozmetik ürünlere yönelik düzenleyici, denetleyici, yönlendirici icraatlarla halk sağlığına hizmet etmek amacıyla görev alanı ile ilgili konularda ulusal veya uluslararası, kamu kurumları ve üniversiteler ile özel kuruluşlarla bilimsel ve teknik işbirliği yapar ve müşterek çalışmalar yürütür. TİTCK'nın ilaç sektörü üzerindeki denetim görevi, Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı bünyesinde görev yapan müfettişler eliyle yürütülür.

4.2. İLAÇ DENETİM İŞBİRLİĞİ PROJESİ (PIC/S)

1971'de Avrupa Serbest Ticaret Birliğindeki 10 üye ülkenin (Avusturya, Danimarka, Finlandiya, İzlanda, Liechtenstein, Norveç, Portekiz, İsveç, İsviçre, İngiltere) katılımı ile PIC kuruluşu teşekkül etmiştir.

PIC, 1993 yılında 18 üyeye ulaşmıştır. Farklı ülkelerin üye olabilmesinin de önünü açmak için ihtiyaç ortaya çıkması neticesinde, 1995 yılında EMA, EDQM gibi düzenleyici otoritelerin de katılımıyla PIC/S oluşturulmuştur.

PIC/S'in temel misyonu; beşeri tıbbi ürünler alanında yapılan denetimlerin standardizasyonunu sağlamak ve bu konuda uluslararası bir uyum oluşturmaktır. Bu sayede aynı nitelikteki gereksiz/tekrar GMP denetimlerinin önüne geçilerek zaman ve işgücü kaybı da engellenmek istenmiştir. PIC/S farklı otoriteler arasında bir bilgi ağı görevi görmekte, üye ülkeler arasında denetim raporları, ilaç üretim tesislerine ilişkin veriler ve benzer konularda bilgi paylaşımı sağlamaktadır. PIC/S'in ilaç üretim tesisleri için yayımladığı GMP Kılavuzu ve ekleri uluslararası kabul görmüş standartlar olup ülkemizde uygulanan kılavuz da bununla uyumludur.

4.3. TİTCK'NIN PIC/S ÜYELİK SÜRECİ

Ülkemiz tarafından PIC/S üyeliğine ilk başvuru, 1989 yılında Sağlık Bakanlığınca yapılmıştır. 1991 yılında kriterler sağlanamadığı gerekçesiyle Türkiye'nin başvurusu reddedilmiştir.

TİTCK'nın 02.11.2011 tarihinde kurulmasının konu ile ilgili çalışmalara yeniden çalışmalara yeniden başlanmış ve 3 Mayıs 2013 tarihinde resmi üyelik başvurusu yapılmıştır. Yaklaşık 4 yıl içerisinde üyelik için gerekli olan prosedürel ve pratik tüm kriterler yerine getirilmiştir. 2017 yılının Şubat ayında PIC/S üyesi 5 ayrı ülkeden (İrlanda, İsviçre, Yeni Zelanda, Arjantin ve Malezya) gelen müfettişler TİTCK'da denetim gerçekleştirmiştir.

Denetim kapsamında ayrıca Türkiye'deki ilaç üretim tesislerinde TİTCK müfettişlerince yürütülen GMP denetimleri yerinde değerlendirilmiştir.

Türkiye, 12.09.2017 tarihinde Tayvan'ın başkenti Taipei'de gerçekleştirilen toplantıda PIC/S üyeliğine kabul edilmiş olup 01.01.2018 tarihi itibarıyla PIC/S üyesi ülkeler arasında yerini almıştır.

4.4. KARŞILIKLI TANIMALAR

Karşılıklı tanıma anlaşmaları; iki veya daha fazla ülke arasında imzalanan ve tanıma yapılan ülkeye ait özel prosedür veya süreci tanımlayan anlaşmalardır. Karşılıklı tanıma anlaşmalarında amaç, ticaretteki teknik engelleri azaltmak ve ilaçların dış pazarlara erişimindeki kısıtlamaları kaldırmaktır.

Karşılıklı tanıma anlaşmaları; gerekli kriterleri sağlayan ve anlaşma yapılan ülkelerdeki denetimleri azaltarak, diğer ülkelerde yüksek riske sahip ilaç üretim tesislerine odaklanılmasını ve küresel tedarik zincirinin denetim kapsamını genişleterek düzenleyici makamlara yarar sağlar.

Karşılıklı tanıma anlaşmaları aracılığıyla;

- İlaça ticari açıdan erişim kolaylaşır.
- Halkın güvenli ilaca erişimi kolaylaşır.
- İlaç üretiminde uygulanan standartların uluslararası harmonizasyonu sağlanır.
- Anlaşma yapılan ülkelerdeki denetimlerin azalması ile diğer ülkelerdeki yüksek riske sahip ilaç üretim tesislerine odaklanılması sağlanır.
- Küresel tedarik zincirinin denetim kapsamını genişleterek düzenleyici makamlara yarar sağlar.
- Otoriteler birçok konu hakkında bilgi paylaşımı sağlayarak birbirlerinin GMP denetim sistemine güvenebilir. Böylece aynı tesisin farklı otoritelerce mükerrer denetlenmesi durumu ortadan kalkarak denetimler için harcanan zaman ve maliyet azalır.
- Yetişmiş insan gücü, maliyet, zaman gibi denetim kaynakları daha akılcı kullanılarak GMP seviyesi zayıf tesisler ile yüksek riskli ürün üreten üretim tesislerinin denetimlerine odaklanılabilir.

- Kaynakların akılcı kullanımı ile üretim tesislerinin GMP seviyesi arttırılarak kalitesi, güvenilirliği ve etkililiği kabul edilen ilaçların üretildiği tesis sayısının artmasına katkı sağlar.
- Etkin şekilde gerçekleştirilen denetimler ve yükseltelen GMP standartları ile üretim yerlerindeki ilaç kalitesini etkileyebilecek potansiyel riskler ürün piyasaya çıkmadan, halk sağlığı riski haline gelmeden önce belirlenerek çözümlenebilir.

Avrupa Birliği (AB) / Avrupa Ekonomik Bölgesi'nin (AEA) bir parçası olan PIC/S Üyeleri, GMP Sertifikalarını karşılıklı olarak tanırlar. Diğer PIC/S üyelerinin ise birbirlerinin GMP Sertifikalarını tanıma zorunluluğu yoktur. PIC/S otoritelerinin birbirlerinin GMP Sertifikasını kabul edip etmedikleri ilgili düzenleyici makamlardan kontrol edilebilir.

AB üyesi ülkelerin otoriteleri ise Avrupa İlaç Ajansı (EMA) şemsiyesi altında faaliyet göstermekte olup, GMP denetimleri ve seri sertifikasyonu açısından birbirlerini karşılıklı olarak tanırlar. Avrupa Komisyonu, AB adına diğer ülkelerle karşılıklı tanıma anlaşmalarını müzakere eder, bu sürecin bir parçası olarak düzenleyici ve bilimsel konularda EMA'ya danışır. Diğer ülkelerle yapılan karşılıklı tanıma anlaşmaları milletlerarası anlaşma niteliğinde olup, ulusal yasaların yanında milletlerarası anlaşma kurallarına da tabidir.

AB ilaç denetim ve seri sertifikasyonu alanlarında Avustralya, Kanada, İsrail, Japonya, Yeni Zelanda, İsviçre ve Amerika Birleşik Devletleri ülkelerinin yetkili makamlarıyla karşılıklı tanıma anlaşmaları yapmış olup, anlaşma metni AB resmi gazetesinde yayımlanmıştır.

5. YAPILACAK KARŞILIKLI TANIMA ANLAŞMALARININ ESASLARI

Her bir karşılıklı tanıma anlaşmasının içeriği ve kapsamı birbirinden farklı olup iki ülke arasındaki müzakereler neticesinde belirlenir. Avrupa Birliği üyesi ülkeler ile teker teker anlaşma yapılabileceği gibi Avrupa Komisyonu ile müzakere edilerek tüm ülkeleri kapsayıcı anlaşmalar da yapılabilir. Karşılıklı tanıma anlaşması imzalayan otoriteler, ülkelerinde yer alan tesislerin GMP seviyesi açısından birbirlerine karşı sorumludur. Karşılıklı tanıma esaslarının uygulanmayacağı, ortak GMP denetimlerinin gerçekleştirileceği veya karşılıklı GMP denetimlerinin yapılacağı durumlar (farklı dozaj formları, üretim metodu vb.) varsa anlaşmada belirtilir.

5.1 BAŞVURU YAPABİLECEK MERCİLER

Ülkelerin ilaç düzenleyici/denetleyici otoriteleri karşılıklı tanıma anlaşması taleplerini ve bu anlaşmaların kapsamlarını resmi bir yazıyla TİTCK'ya sunarlar.

Otoriteler tarafından doğrudan veya Türkiye'de temsilciliği bulunan/faaliyet gösteren firmaların ilaç sektöründe üyesi olduğu sendikalar veya dernekler aracılığı ile başvuru yapılabilir.

5.2 DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ

Karşılıklı tanıma anlaşması için başvuruda bulunan her otorite için değerlendirmeler bağımsız ve kapsamlı bir şekilde ayrı ayrı yapılır. Değerlendirme sırasında başvuruda bulunan otoritenin GMP ile ilgili mevzuatı, kalite sistemi, GMP denetim süreçleri, müfettiş kalifikasyonu, çıkar çatışması politikaları, ülkede yer alan üretim tesislerinin GMP uyum seviyesi, piyasa kontrol programı ve diğer tüm mevzuat/prosedürler incelenir.

GMP denetimlerinde ve üretim yerlerinin ruhsatlandırılması sürecinde otoritelerin tutarlı ve güvenilir olarak değerlendirilebilmesi için GMP denetimlerinden sorumlu birimlerin kalite yönetim sisteminin bulunması gerekmektedir. PIC/S'in denetim birimleri için tanımladığı kalite sistemi gereklilikleri uluslararası kabul görmüş parametrelerden oluşur. Bu nedenle otoriteler başta GMP denetim rapor formatı ve kalite sistemi dokümanları olmak üzere kalite sisteminin gerektirdiği parametreler için PIC/S'i referans alabilir.

Değerlendirme kapsamında başvuruda bulunan otoritenin;

- GMP denetimlerini uluslararası standartlar doğrultusunda gerçekleştirip gerçekleştirmediği,
- Çıkar çatışmalarını etik olarak değerlendirip değerlendirmediği,
- Kalite sistemi ile ilgili dokümanların uygunluğu,
- Sahip olduğu üretim yeri tesislerinin genel GMP seviyesi,
- GMP denetimlerinde görev alan müfettişlerin yeterli eğitim ve kalifikasyona sahip olup olmadığı,
- İlacın kalitesi ve güvenliliği için gerekli önlemleri alıp almadığı,
- Hızlı uyarı, geri çekme, ilaç piyasa kontrol programları, şikayet başvurularını değerlendirme ve sahte kaçak ilaçla mücadele konusunda etkin uygulamaları olup olmadığı,

- Risk yönetim politikası ve kaynakların etkinliği incelenir.

Değerlendirmeler sırasında başvuruda bulunan otoritenin müfettişlerinin üretim tesislerini denetleme şekilleri yerinde denetlenerek değerlendirilebilir.

Karşılıklı tanıma anlaşması talebinde bulunan otoritenin; GMP denetimlerinde uyguladığı kılavuz ve eklerinin PIC/S'in yayımladığı güncel GMP kılavuzları ile uyumlu olması ve PIC/S'in uyguladığı kalite sistemi gerekliliklerini yerine getiriyor olması gerekir. Ayrıca ilaç üretim tesislerinin denetlenmesi ve ruhsatlandırılmasına ilişkin yasal mevzuatının bulunması zorunludur.

Yapılan başvurular Kurum Başkanı başkanlığında TİTCK Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı bünyesinde görev yapan müfettişlerden oluşturulacak bir komisyonca değerlendirilir. Komisyonun sekreteryası İlaç Denetim Dairesi tarafından yürütülür.

5.3 BAŞVURUDA İZLENECEK YOL

Yapılacak başvuruda 5.2 numaralı başlıkta belirtilen kriterlerin sağlandığını kanıtlayan bir dosya hazırlanarak TİTCK'ya sunulur. Başvurunun değerlendirilmesi esnasında 5.2 numaralı maddede bahsedilen değerlendirme komisyonu yazışma ile ilave bilgi talebinde bulunabilir; ek belge, görüşme, yerinde denetim talep edebilir. TİTCK'ya yapılacak karşılıklı tanıma başvurularında hazırlanan dosyada asgari olarak aşağıdaki dokümanların bulunması beklenmektedir;

- Başvuruda bulunan otoritenin kalite el kitabı ve kalite sistemi ile ilgili dokümanlar,
- GMP denetimlerine hazırlık, denetimlerin yürütülmesi ve denetim sonrası işlemlere yönelik prosedürler,
- GMP denetim rapor formatı,
- GMP denetimlerinde görev alan müfettişlerin listesi, görev tanımları ve çıkar çatışması beyanları,
- Müfettişlerin kalifikasyonuna yönelik prosedürler ve eğitim kayıtları,
- Ülkede yer alan beşeri tıbbi ürün üretim tesislerinin GMP uyum seviyesini de belirten listesi,
- Karşılıklı tanıma anlaşması yapılması istenen ürün gruplarına/dozaj formlarına ait detaylı bilgi,
- Hızlı uyarı, geri çekme, ilaç piyasa kontrol programı, şikayet başvurularının değerlendirilmesi ve sahte kaçak ilaçla mücadele konularında mevcut doküman ve

kayıtlar.

Başvuruda sunulan dokümanların Türkçe veya İngilizce hazırlanması gerekmektedir.

5.4 DİĞER HUSUSLAR

- Karşılıklı tanıma anlaşması yapılan ülkede bulunan herhangi bir üretim tesisi Türkiye tarafından daha önce denetlenmiş ise öncelikle TİTCK'nın gerçekleştirdiği denetime ait rapor esas alınır.
- TİTCK, karşılıklı tanıma anlaşması yapılan otoritede bulunan üretim tesislerini her zaman denetleme hakkına sahiptir.
- Gerek görülmesi halinde, karşılıklı tanıma anlaşmasına TİTCK'nın anlaşma süresince ilgili otoriteyi denetleme hakkı eklenebilir.

6. KAYNAK LİSTESİ

1) Frequently Asked Questions / The Mutual Recognition Agreement. FDA. 2017.

2) Frequently Asked Questions on the ASEAN Mutual Recognition Arrangement (MRA) on GMP INSPECTION of MANUFACTURERS of MEDICINAL PRODUCTS, The ASEAN Secretariat. 2015.

3)<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra> (Erişim Tarihi: 20.06.2019)

4)<https://eur-lex.europa.eu> (Erişim Tarihi: 20.06.2019)

5)https://www.seco.admin.ch/seco/en/home/Aussenwirtschaftspolitik_Wirtschaftliche_Zusammenarbeit/Wirtschaftsbeziehungen/Technische_Handelshemmnisse/Mutual_Recognition_Agreement_MRA0.html (Erişim Tarihi: 20.06.2019)

6)<https://www.titck.gov.tr> (Erişim Tarihi: 20.06.2019)

7) Questions & Answers on the impact of Mutual Recognition Agreement between the European Union and the United States as of 8 February 2019. EMA/305857/2019 Committees and Inspections. 2019.