

# BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERİN RUHSATLANDIRMA SÜRECİNE İLİŞKİN GÜVEN UYGULAMALARI KILAVUZU

## BİRİNCİ BÖLÜM

### Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

#### Amaç

**MADDE 1-** (1) Bu kılavuzun amacı, beşeri tıbbi ürünlerin ruhsatlandırma sürecindeki güven uygulamaları hakkında yapılacak iş ve işlemlerin usul ve esaslarını belirlemektir.

#### Kapsam

**MADDE 2-** (1) Bu kılavuz ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamış beşeri tıbbi ürünlere ilişkin;  
a) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ön yeterlilik kapsamında yapılan önceki değerlendirmeler veya  
b) ICH (Uluslararası Harmonizasyon Konseyi) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri, Avustralya Ulusal İlaç Otoritesi (TGA) veya İngiltere Ulusal İlaç Otoritesi (MHRA) tarafından ruhsatlandırmaya ilişkin yapılan önceki değerlendirmeler kapsamında hazırlanan değerlendirme raporlarının, ruhsat başvurularının Kurumda değerlendirilmesine yönelik iş ve işlemlere rehberlik etmesi açısından kullanılmasını kapsar.

#### Dayanak

**MADDE 3-** (1) Bu kılavuz, 11.12.2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine dayanarak hazırlanmıştır.

#### Tanımlar

**MADDE 4-** (1) Bu kılavuzda geçen;

- a) DSÖ ile İşbirliğine Dayalı Hızlı Ruhsatlandırma Prosedürü: Başvuru sahiplerinin ön yeterlilik listesinde yer alan beşeri tıbbi ürünleri için talep etmesi ve Kurum tarafından uygun bulunması durumunda güven yoluyla ruhsatlandırmada uygulanan prosedürü,
- b) Güven: Belirli bir yetki alanı içinde yer alan Kurum tarafından, kendi kararını verirken başka bir düzenleyici otorite veya güvenilir bir kurum tarafından gerçekleştirilmiş olan değerlendirmeleri vb. güvenilir bilgileri göz önünde bulundurmasını veya bu gibi değerlendirmelere büyük ölçüde ağırlık vermesini,
- c) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,
- ç) Referans düzenleyici otorite: Söz konusu beşeri tıbbi ürüne daha önce onay/ruhsat vermiş ve yaptığı değerlendirmelerin beşeri tıbbi ürünün ülkemizde ruhsatlandırılmasında rehberlik etmesi için ruhsat başvuru sahibi tarafından kullanıldığı güvenilir bir otoriteyi,
- d) Beşeri tıbbi ürünün aynılığı: Kalitatif ve kantitatif bileşim, yitilik, farmasötik şekil, kullanım amacı, saklama koşulları, üretim süreci, üretim yeri, etkin maddelerinin tedarikçileri, yardımcı maddelerin kalitesi gibi beşeri tıbbi ürüne özgü özelliklerin karşılaştırılan beşeri tıbbi ürünler için aynı olması ile güven duyan otoriteye (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu) ibraz edilen beşeri tıbbi ürün ile referans alınan düzenleyici otorite tarafından onaylanan beşeri tıbbi ürünün esasen aynı olması; güvenilirlik, etkililik ve kalite, endikasyon ve kullanım koşullarına ilişkin destekleyici çalışma sonuçlarının aynı olması vb. yönünden beşeri tıbbi ürünlerin aynı olmasını,
- e) Yönetmelik: Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğini ifade eder.

## İKİNCİ BÖLÜM

### Değerlendirme ve Ruhsat Başvuru Sahibi

#### **Ruhsat başvurularının güven uygulamaları kapsamında değerlendirilmesi**

**MADDE 5-** (1) Güven uygulamaları doğrultusunda alınmış kararlar için referans düzenleyici otoritelerin karar, değerlendirme ve bilgilerine güvenilmiş olsa dahi güven duyan Kurum bağımsız, sorumlu ve mesuldür.

(2) Kurum; mevzuatlar, yarar-risk değerlendirmesi, karşılanmayan tıbbi ihtiyaçlar, risk yönetim planları ve beşeri tıbbi ürünlerin stabilite çalışmalarında farklı iklim kuşağı seçilmesi gibi kalite ile ilgili hususlarda referans düzenleyici otorite değerlendirmelerinden farklı değerlendirmeler sunabilir.

3) Kuruma sunulan ürün ile referans düzenleyici otorite tarafından onaylanan ürün esas olarak aynı olmalıdır.

4) Ruhsat başvuru sahibi gerekçelendirilmiş olası farklılıkların etkisi hakkında değerlendirmelerini Kuruma sunmalıdır ve Kurum; referans düzenleyici otorite değerlendirme ve kararlarını değerlendirmelerinde dikkate alır.

(5) Beşeri tıbbi ürünün aynılığı konusunda şüphe olması durumunda, Kurum başvuru sahibinden ek bilgi talep edebilir veya referans düzenleyici otorite ile iletişime geçebilir.

(6) Yönetmeliğin 38 inci maddesi doğrultusunda, ruhsatlandırılacak beşeri tıbbi ürünlerin güven kapsamında değerlendirmesine ilişkin uygunluk durumunun tespitine yönelik, başvuru sahibi tarafından Kuruma öncelik değerlendirme başvurusu yapılır. Öncelik Değerlendirme Kurulu (ÖDEK) kararı başvuru sahibine bildirilir.

(7) ÖDEK tarafından uygun bulunan başvurular için başvuru sahibi tarafından Yönetmelik ve bu kılavuzun Ek-1'inde belirtilen gereklilikler doğrultusunda hazırlanmış başvuru dosyası Kuruma sunulur. Başvuruya ilişkin Yönetmeliğin 12 nci maddesinde belirtilen ön değerlendirme süreci yürütülür. DSÖ ile İşbirliğine Dayalı Hızlı Ruhsatlandırma Prosedüründe değerlendirme süreci, DSÖ'nün Kuruma ilgili verilere erişim sağlamasını takiben başlar.

(8) Ruhsatlandırma süreci başlayan beşeri tıbbi ürünlerin Kurumumuzca değerlendirme süreci 60 gün içerisinde tamamlanır. Başvuru sahibine eksiklik bildirilmesi durumunda bu süre durur. Kurum tarafından değerlendirmenin tamamlanmasını takip eden 30 gün içerisinde başvuru sahibine değerlendirme sonucu bildirilir.

(9) DSÖ ile İşbirliğine Dayalı Hızlı Ruhsatlandırma Prosedürü'nde DSÖ'ye de 30 gün içerisinde değerlendirme sonucu bildirilir.

#### **Ruhsat başvuru sahibinin yükümlülükleri**

**MADDE 6-** (1) DSÖ tarafından ön yeterlilik verilmiş veya referans düzenleyici otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış dosyanın aynısının ruhsatlandırma/ön yeterlilik sonrası onaylı güncellemeleri de içerecek şekilde Kuruma sunulduğunu taahhüt etmek,

(2) Kurum tarafından talep edilen her türlü bilgi ve belgeyi eksiksiz olarak sunmak,

(3) Referans düzenleyici otoriteye ilişkin değerlendirme raporunu Kuruma sunmak,

(4) Referans düzenleyici otorite veya DSÖ tarafından ön yeterlilik verilmiş beşeri tıbbi ürün için, bu otoritelerce birbiriyle çelişen kararlar bulunması durumunda, tüm ilgili otoritelere ilişkin değerlendirme raporunu veya geri çekme durumunda geri çekilmeye ilişkin yazışmaları Kuruma bildirmek,

(5) Dördüncü fıkrada belirtilen durumlarda kararlardaki farklılıkları (ret, geri çekmeye neden olabilecek yazışmalar, endikasyon, dozlama, saklama koşulları, raf ömrüne ilişkin farklılıklar veya diğer kısıtlamalar) açık şekilde belirten üst yazı ile birlikte Kuruma sunmakla yükümlüdür.

## **DÖRDÜNCÜ BÖLÜM**

### **Çeşitli ve Son Hükümler**

#### **Hükmü Bulunmayan Haller**

**MADDE 7-** (1) Bu Kılavuzda belirtilmeyen hususlar için ilgili mevzuat hükümleri geçerlidir.

#### **Yürürlük**

**MADDE 8-** (1) Bu Kılavuz yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

#### **Yürütme**

**MADDE 9-** (1) Bu Kılavuz hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.

## **EK 1**

### **Sunulması Gereken Belgelere İlişkin Gereklilikler**

#### **A. Referans düzenleyici otoriteye sunulan dokümanlar**

1. Kuruma ve referans düzenleyici otoriteye sunulan dokümanların karşılaştırılabilirliği:

- a) Kuruma ve referans düzenleyici otoriteye, referans düzenleyici otorite tarafından ön yeterlilik verilen / ruhsatlandırılan beşeri tıbbi ürüne ilişkin sunulan belgeler aynı olmalıdır.
- b) Kuruma sunulacak tüm belgeler ve modüller CTD kılavuzuna uygun olarak hazırlanmalıdır. Modül 1 ve başvuru formu hem referans düzenleyici otoriteye sunulduğu şekilde hem de Kurumumuz gerekliliklerine göre düzenlenerek sunulmalıdır.

2. Referans düzenleyici otorite kararı sonrasında yapılan değişiklik veya eklemeler:

- a) Referans düzenleyici otorite tarafından ilk onay verildikten sonra yapılan her türlü değişiklik veya ekleme, Kuruma başvuru sırasında, ilgili güncel dokümanlar ile birlikte, başvuru dosyası veya ilgili modüle dahil edilerek veya ayrı olarak Kuruma bildirilmelidir.
- b) Değişikliklere ilişkin bilgi üst yazıda belirtilmeli ve söz konusu değişiklikleri detaylı şekilde içeren, mevcut ve önerilen duruma ilişkin karşılaştırmalı tablo sunulmalıdır.

3. Etkin Madde Ana Dosyası (EMAD):

- a) Söz konusu başvuruya ilişkin referans düzenleyici otoriteye sunulan EMAD için, erişim yazısı, kapalı kısma ilişkin değerlendirme raporu, soruların listesi ve EMAD sahibinin kapalı kısma ilişkin cevaplarını da içeren kapalı kısmın birebir kopyası EMAD sahibi tarafından sunulmalıdır.
- b) Eğer EMAD'da bir değişiklik söz konusuysa, onaylanan değişiklikler değerlendirme raporuyla birlikte ayrı olarak sunulmalıdır.
- c) Bu değişiklikler üst yazıda da belirtilmeli ve söz konusu değişiklikleri detaylı şekilde içeren, mevcut ve önerilen duruma ilişkin karşılaştırmalı tablo sunulmalıdır.

#### **B. Sunulan dokümanların geçerlilik veya güncellenme tarihi**

1. Dokümanın referans düzenleyici otorite tarafından ilk onaylanma tarihi veya en son güncellenme tarihi, Kuruma başvurunun yapıldığı tarihten en fazla 5 yıl önce olmalıdır.

#### **C. Referans düzenleyici otoriteye sunulan beşeri tıbbi üründen farklılıklar**

1. Kuruma başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürün ile referans düzenleyici otorite tarafından onaylanan beşeri tıbbi ürün esas olarak birbirinin aynı olmalıdır. Ancak aşağıda bildirilen hususlar kabul edilebilir farklılıklardır:

- c) Sekonder ambalaj veya sekonder ambalajlama tesisi,
- d) Ambalaj boyutu (beşeri tıbbi ürünün kullanımını etkilemediği sürece),
- e) DSÖ veya referans düzenleyici otorite tarafından onaylanmış beşeri tıbbi ürünün ismi.

2. Bitmiş ürün üretim yeri, iç ambalaj ve iç ambalajlama tesisine ilişkin değişiklikler bilimsel değerlendirmeye tabi olduğu için, güven kapsamında değerlendirilmez.

3. Kuruma yapılan başvuru ile referans düzenleyici otoriteye sunulan arasında küçük farklılık varsa, referans düzenleyici otoriteye sunulan belgeler Kuruma sunulmalıdır. Farklılıklar üst yazıda belirtilmelidir.

## EK 2

### DSÖ ile İşbirliğine Dayalı Hızlı Ruhsatlandırma Prosedürü\*

1. Ruhsat başvuru sahipleri ön yeterlilik listesinde yer alan beşeri tıbbi ürünleri için DSÖ ile işbirliğine dayalı hızlı ruhsatlandırma prosedürü yoluyla ruhsat alma konusundaki isteklerini gönüllü olarak ÖDEK'e başvurarak ifade ederler.
2. Ruhsat başvuru sahipleri, ilgili beşeri tıbbi ürünü/ürünleri için DSÖ'nün dosya değerlendirme ve denetim sonuçlarını Kurum ile paylaşma yetkisini DSÖ'ye verir.
3. Beşeri tıbbi ürüne ait başvuru dosyasının teknik kısmı, ön yeterlilik sırasında DSÖ tarafından onaylanan verileri, DSÖ onaylı değişiklikleri ve varsa ön yeterlilik durumunun yenilenmesini (requalification) de yansıtacak şekilde güncellenmelidir.
4. Ruhsat başvurusu sırasında, DSÖ ön yeterlilik onayında herhangi bir değişiklik olması veya değişiklik öngörülmesi halinde ruhsat başvuru sahibi Kurumu buna göre bilgilendirmelidir.
5. DSÖ, ön yeterlilik için beşeri tıbbi ürünle ilgili değerlendirme ve denetim sonuçları ile ilgili olduğu durumlarda laboratuvar test sonuçlarını Kurum ile paylaşır. Bu bilgiler DSÖ tarafından gizlilik taahhütlerine ve üzerinde anlaşmaya varılan kullanım kısıtlamalarına tabi olarak güvenli bir internet tabanlı platform aracılığıyla Kurum ile paylaşılır.
6. Kurum, başvuru için ilgili beşeri tıbbi ürün için işbirliğine dayalı prosedürü uygulamayı reddetme nedenlerini DSÖ'ye bildirerek reddedebilir. Benzer şekilde, Kurumun ön yeterlilik listesinde yer alan beşeri tıbbi ürüne ait ruhsat başvurusunu reddetmesi veya onaylanan ruhsatlandırma koşullarında farklılık olması durumunda, bu durumun gerekçeleri DSÖ'ye bildirilir.
7. Kurum tarafından ruhsatlandırılan beşeri tıbbi ürün, DSÖ tarafından işbirliğine dayalı prosedür kapsamında ruhsatlandırılmış olan ön yeterlilik alan beşeri tıbbi ürünler listesine eklenir. Bu liste DSÖ'nün resmi internet sitesinde herkese açıktır. Daha sonra Kurum, ruhsatlandığı beşeri tıbbi ürün üzerinde yapılan değişiklikleri DSÖ'ye bildirir. Bu değişiklikler, DSÖ tarafından önceden onaylanmış beşeri tıbbi ürün ile Kurum tarafından ruhsatlandırılan beşeri tıbbi ürün arasındaki tutarlılığın sağlanması için DSÖ tarafından onaylanan değişiklikleri takip etmelidir. Ambalaj bilgileri veya ürün bilgilerindeki küçük değişiklikler gibi farklılıklar kabul edilebilir.
8. Kurum tarafından DSÖ ile İşbirliğine Dayalı Hızlı Ruhsatlandırma Prosedürü ile ruhsatlandığı bir beşeri tıbbi ürünün ruhsatı askıya alınırsa veya iptal edilirse ruhsat askı/iptal tarihinden itibaren 30 gün içinde veya hasta güvenliğinin etkilenebileceği durumlarda en kısa zamanda DSÖ Ön Yeterlilik Takımı'na (PQTM) bilgi verir.
9. DSÖ Ön Yeterlilik Listesindeki bir beşeri tıbbi ürünü ruhsat başvuru sahibinin talebi üzerine veya kalite, güvenilirlik veya etkililik konusundaki endişeler nedeniyle askıya alması veya ön yeterlilik listesinden çıkarılması durumunda Kurum tarafından beşeri tıbbi ürüne ait ruhsatın durumu değerlendirilir.

\*Referans: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fiftieth report, 2016, Annex 8 Collaborative procedure between the World Health Organization (WHO) Prequalification Team and national regulatory authorities in the assessment and accelerated national registration of WHO-prequalified pharmaceutical products and vaccines