

İLAĊ RUHSATLANDIRMA
SÜREÇLERİNE İLİŞKİN
SIKÇA SORULAN SORULAR



T.C. SAĐLİK BAKANLIĞI
16.02.2024
TÜRKİYE İLAĊ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

Değişiklik Geçmişi

Versiyon No	Yürürlüğe Girdiği Tarih	Açıklama
00	04.11.2022	İlk Yayım
01	23.06.2023	1. Revizyon
02	27.10.2023	2. Revizyon
03	03.11.2023	3. Revizyon
04	16.02.2024	4. Revizyon



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

İÇİNDEKİLER

KAPSAM	4
KISALTMALAR	4
ÖN İNCELEME BİRİMİ	5
BİYOLOJİK VE BİYOTEKNOLOJİK ÜRÜNLER BİRİMİ	27
FARMAKOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ	35
RUHSATLANDIRMA BİRİMİ	40
RUHSATLI İLAÇLAR BİRİMİ	49
ÖNCELİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ	57
KLİNİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ	61
RUHSAT ÖNCESİ TEKNOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ	68
RUHSATLI İLAÇLAR TEKNOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ	74
İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLER BİRİMİ	91
BİYOYARARLANIM/BİYOESDEĞERLİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ	93

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

KAPSAM

Söz konusu doküman paydaşlarımız tarafından sıklıkla iletilen soruları içermekte olup, cevaplar mevzuat ve teamüller doğrultusunda hazırlanmıştır. Paydaşlarımızı yönlendirme amaçlı bu dokümanın yasal olarak bağlayıcılığı bulunmamaktadır.

KISALTMALAR

ANDA: Abbreviated New Drug Application	ICH: International Council for Harmonisation
API: Active Pharmaceutical Ingredient	İTS: İlaç Takip Sistemi
BY/BE: Biyoyararlanım / Biyoşdeğerlik	KÜB: Kısa Ürün Bilgisi
CEP: Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopeia	KT: Kullanma Talimatı
CPP: Certificate of Pharmaceutical Product	LoA: Letter of Access
CTD: Common Technical Document	PIL: Patient Information Leaflet
EBYS: Elektronik Belge Yönetim Sistemi	PMF: Plasma Master File
EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines	RYP: Risk Yönetim Planı
EMA: European Medicines Agency	SPC: Summary of Product Characteristics
EMAD: Etkin Madde Ana Dosyası	SLOT: Süreç Bekleme Listesi
EPAR: European Public Assessment Report	TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
EUDRA: European Union Drug Regulatory Authorities	TSE: Transmissible Spongiform Encephalopathy
FDA: Food and Drug Administration	USP: United States Pharmacopeia
GDO: Genetiği Değiştirilmiş Organizma	VAMF: Vaccine Antigen Master File
GLP: Good Laboratory Practices	
GMP: Good Manufacturing Practices	

ÖN İNCELEME BİRİMİ

Soru 1

Ruhsat başvurusu yapılırken talep edilen fiziksel evraklar nelerdir?

Cevap

Ruhsat başvuruları Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 6 ncı maddesinin dördüncü bendi gereği Kurum tarafından gerekli görüldüğü haller, mücbir sebepler veya zorunlu haller dışında; sadece elektronik olarak kabul edilir ve ruhsatlandırma sürecindeki tüm yazışmalar sadece elektronik ortamda gerçekleştirilir.

Soru 2

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 32 nci maddesi gereği koşullu ve istisnai ruhsatlandırma başvurusu hangi birime yapılır?

Cevap

Beşeri tıbbi ürünler için koşullu ve istisnai ruhsatlandırma ihtiyacına yönelik özel durum tespitinin Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından yapılması sebebiyle Öncelik Değerlendirme Birimine “Beşeri Tıbbi Ürünler Öncelik Değerlendirme Kurulu Çalışma Usul Ve Esaslarına İlişkin Kılavuz” ve “Koşullu Ruhsatlandırma (Acil Kullanım Onayı) Başvurusu Ve Değerlendirmesi Hakkında Kılavuz” doğrultusunda yapılır.

Soru 3

EUDRA GMP ve FDA resmi internet sayfasında yayınlanan üretim yeri izin belgesi ve GMP belgeleri için apostil gerekmekte midir?

Cevap

*Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 8 inci maddesinin birinci fıkrası (s) bendinin “(1) numaralı alt bendi “Bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belgenin sunulması gerekmektedir.” uyarınca EUDRA GMP ve FDA resmi internet sayfasında yayımlanan güncel üretim yeri izin belgesi ve GMP belgeleri için **apostil gerekmemektedir.***

Soru 4

Başvuru formunda reçete sınıfının hangi kritere göre seçilmesi gerekmektedir?

Cevap

İdari Bilgiler Başvuru Formunda yer aldığı şekilde “ 2.3 Yasal durum, 2.3.1 Önerilen dağıtım/sınıflandırma” başlığı altında “reçeteye tabi olan ve reçeteye tabi olmayan” olarak ikiye ayrılmıştır. Ürün reçeteli olarak ruhsat başvurusunda bulunuyor ise; Reçeteye tabi ürünler Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılmasına Dair Yönetmelik doğrultusunda dört başlıkta değerlendirilir:

- 1- Yinelenebilir reçete ile verilen ürünler (uygulanıyorsa)*: genelde bu şık işaretlenir.*
- 2- Yinelenemez reçete ile verilen ürünler (uygulanıyorsa)*EMA ilgili mevzuata uyumlu olması açısından belirtilmiştir.*
- 3- Özel (renkli) reçeteye tabi ürünler*: Özel olarak belirlenen reçeteye yazılan, psikotrop ve narkotik maddeleri içeren ve bağımlılık yapma ihtimali bulunan ürünlerdir.*
- 4- Belirli özel alanlarda kullanılmak üzere kısıtlanmış reçeteye tabi ürünler*: Konunun uzmanı hekimler tarafından yazılan reçeteye tabi olan ve belirli hastalıklarda kullanılan, ciddi advers etkileri olabilecek ürünlerdir.*

Reçete sınıfı seçerken varsa ürünün ruhsatlandırıldığı diğer ülkeler tarafından yayımlanan değerlendirme raporlarında (Örn. EPAR) yer alan sınıf kullanılabilir, yoksa “Yinelenebilir reçete ile verilen ürünler” sınıfı seçilmelidir. Ruhsata esas reçete türü klinik değerlendirme sürecinde belirlenmektedir.

Soru 5

Başvuru formu "Ek-6.14 Ülkeler tarafından yapılmış Bilimsel Tavsiye" bölümünde EMA' da bilimsel tavsiye mevcut olmadığı durumda hangi sağlık otoritelerince sağlanan bilimsel tavsiye yazıları kabul edilmektedir?

Cevap

Bilimsel tavsiyenin verildiği ülke/sağlık otoritesine ilişkin bir sınırlama bulunmamaktadır.

Soru 6

Başvuru formu Ek 6.15 İthal/lisanslı imal üretilen ürünlerde ruhsatlı olduğu ülkelerden alınmış ruhsat/ruhsatların sureti konulmaktadır. Ayrıca ruhsat sureti dışında CPP sunulması gerekmekte midir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 8 inci maddesi birinci fıkrasının u bendi doğrultusunda “Başvurusu yapılan ithal veya lisanslı üretilen ürün için, ruhsat başvurusu

yapılmış diğer ülke/ülkelerin listesi ile Türkiye’de ruhsat düzenlenmeden önce listedeki ülkelerden birinin sağlık otoritesince onaylanmış ruhsat örneği veya Farmasötik Ürün Sertifikası veya bu belgelerin düzenlenmediği durumlarda, ürünün ilgili otorite tarafından ruhsatlandırılmasının onaylandığını gösteren ve Kurumca kabul edilen bilgi veya belge” istenilir. Bilgi ve belgeler arasında ruhsat düzenleyen Kurumların resmi internet sayfalarında yer alan, ilgili ürünün ruhsatlı ve/veya piyasada olduğuna dair dokümanlar da kabul edilmektedir.

Soru 7

Ruhsat başvuru dosyası 3.2.S.6 bölümünde etkin madde ambalaj materyallerine ait analiz sertifikası sunulması gerekmekte midir?

Cevap

Etkin maddeye ait CEP belgesi varsa ve bu belgede ambalaj materyali belirtiliyor ise analiz sertifikasının sunulmasına gerek yoktur. CEP belgesi olmaması veya mevcut CEP belgesinde ambalaj materyaline ait ibare bulunmaması durumunda etkin madde ambalaj materyallerine ait analiz sonuçlarının/analiz sertifikasının sunulması gerekmektedir.

Soru 8

Referans ürün için 6 yıllık veri koruma süresi henüz dolmamasına karşın ruhsat başvuru formunda referans ürün ve ilk ruhsatlandırıldığı tarih (6 yıldan az ise) belirtilerek yine de Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 9.1.a.4 - "Eşdeğer tıbbi ürün başvurusu" maddesi çerçevesinde eşdeğer tıbbi ürün başvurusu yapılabilir mi? Referans tıbbi ürünün 6 yıllık veri koruma süresinin dolmaması eşdeğer tıbbi ürün başvurusu yapılmasına engel teşkil eder mi?

Cevap

Referans tıbbi ürün Türkiye’de ruhsatlı ise, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 9.1.a.4 - "Eşdeğer tıbbi ürün" başvurusu çerçevesinde veri imtiyaz süresi dolmamış bir referans tıbbi ürün referans gösterilerek başvuru yapılabilir. Bu durum Ön İnceleme Biriminden onay almasına engel teşkil etmez.

Soru 9

Apostilli sertifikalar ve resmî belgelerin üzerlerinde geçerlilik tarihi belirtilmiyorsa (örneğin LoA – Letter of Authorization gibi), bu belgeler apostil tarihinden itibaren ne kadar süre geçerlidir?

Cevap

Geçerlilik tarihi belirtilmeyen GMP sertifikaları için denetim tarihi esas alınmakta olup geçerlilik süresi denetim tarihinden itibaren 3 yıl olarak kabul edilmektedir. Geçerlilik tarihi belirtilen resmi belgelerde ise belge üzerinde yer alan geçerlilik tarihi esas alınmaktadır.

Soru 10

Aşı ruhsat başvuruları için her koşulda VAMF (Aşı Ana Dosyası) sunulması gerekli midir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek I'de belirtildiği üzere VAMF sunulması gerekmektedir.

Soru 11

Başvuru formu ek 6.15 de sunulan ruhsat örneği/ CPP/ ruhsatlı olduğunu gösterir bilgi, belgede yer alan ruhsat sahibi ile ek 6.20 de sunulan yetki veren firmanın farklı olması durumunda Türkiye ruhsat başvuru sahibi ne sunmalıdır?

Cevap

Yurt dışından temin edilen ruhsat örneğinde farklı firma unvanının yer aldığı durumlar için, merkez firma ile yurtdışında ruhsat sahibi firma arasındaki ilişkiyi gösteren orijinal deklarasyonun ek 6.15 de sunulması gerekmektedir.

Soru 12

Steril ürünlerin bileşiminde kullanılan enjeksiyonluk su yardımcı maddesi için analiz sertifikası sunulması gerekmekte midir?

Cevap

CTD Kılavuzu Modül 3, 3.2.P.4'de tüm yardımcı madde ile ilgili analiz sertifikalarının sunulması gerekmektedir.

Soru 13

Risk Yönetim Planı dosyanın hangi bölümüne eklenmelidir?

Cevap

CTD Kılavuzu Modül 1 İdari Bilgiler klasörü içinde, 1.8 Farmakovijilansa ilişkin Bilgi - 1.8.2 Risk Yönetim Sistemi klasörüne eklenmelidir.

Soru 14

Modül 1’de sunulacak hangi belgelerin Türkçe çevirileri gerekmektedir? (Okunabilirlik testi, referans RYP, referans SPC-PIL gibi)

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 8 inci madde ikinci fıkrası uyarınca yurt dışından temin edilen tüm resmî belgeler apostil şerhli veya konsolosluk onaylı olmalıdır. Tüm belgelerin Türkçe olarak sunulması esastır. Kurum tarafından uygun bulunan kısımları İngilizce olarak sunulabilir. Ancak İngilizce dışındaki dillerde hazırlanmış olanlarının yeminli Türkçe tercümesi ile birlikte sunulması şarttır. Yeminli tercümenin ülkemizde yapılamadığı durumlarda başka bir ülkede Türkçeye veya İngilizceye çevrilmiş olan yeminli tercüme belgesi kabul edilebilir. Bu doğrultuda Modül 1’de sunulacak tüm dokümanların yeminli tercüman tarafından yapılmış Türkçe tercümesinin olması gerekmektedir. Modül 2’de Klinik ve Klinik olmayan bölümlerin özet kısımları, Modül 3’de amaç yorum ve değerlendirme kısımları Türkçe, proses ve analik yöntem validasyonları, miktar tayini validasyonu, etkin madde ve bitmiş ürün stabilitesine dair tablolar, yardımcı maddelerin kontrol yöntemleri İngilizce verilebilir. Modül 4 ve Modül 5 İngilizce sunulabilir.

Soru 15

Ruhsat başvurularında etkin maddenin ara ürün üreticisine ait GMP belgesi sunulması gerekli midir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 8 inci maddenin birinci fıkrasının s bendi gereğince uygulanabilir olduğu durumlarda etkin maddenin üretim işleminde kullanılan ara ürünün üretim yeri/yerleri için sırasıyla:

1) Bu yerlere yetkili bir sağlık otoritesi tarafından verilen, etkin madde/maddelerin ve uygulanabilir olduğu durumlarda etkin maddenin üretim işleminde kullanılan ara ürün/ürünlerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren belge. Bu belgenin fiziki olarak düzenlenmediği durumlarda, etkin madde/maddelerin uluslararası kabul görmüş iyi imalat uygulamalarına uygun üretildiğini gösteren Kurumca kabul edilen bilgi ya da belge,

2) Birinci alt bentte belirtilen belgelerin sunulamadığının kanıtlandığı durumlarda bitmiş ürün üretim yerinin mesul müdürü tarafından, etkin madde/maddeler için Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 14 üncü maddesinin ikinci fıkrasına uygun şekilde yapılan denetim sonucu düzenlenen denetim raporu ve Kurum tarafından kabul edilen beyanı.

3) Etkin maddenin üretim işleminde kullanılan ara ürün üretim yeri/yerleri için birinci alt bentte belirtilen belgelerin sunulmadığı durumlarda etkin madde üreticisi tarafından yapılan denetime istinaden düzenlenen iyi imalat uygulamalarına uygun üretim yapıldığına dair beyan ve Kurum tarafından talep edildiği takdirde denetim raporu.

Soru 16

Hangi durumlarda ürünün geliştirilmesinde rol oynayan firmalar ile başvuru sahibi arasındaki ilişkiyi gösteren beyanların sunulması gerekmektedir?

Cevap

Başvuru Formunda belirtilmeyen ancak başvuru dosya bilgilerinde zikredilen her firma için ilgili firma ile başvuru sahibi arasındaki ilişkiyi belirten açıklama sunulmalıdır.

Soru 17

BY/BE çalışmalarından muaf olan ürünler için yapılan başvurularda *in-vitro* çözünme çalışmalarının dosyanın hangi bölümünde sunulması gerekmektedir?

Cevap

*CTD kılavuzu Modül 5 bölümünde de belirtildiği üzere BY/BE çalışmalarından muaf olan ürünler için yapılan başvurularda *in vitro* çözünme çalışmaları dosyanın Modül 5.3.1.3 bölümünde sunulmalıdır.*

Soru 18

EMAD'ın kapalı kısmının ruhsat başvurusu sırasında mutlaka sunulması gerekli midir?

Cevap

EMAD'ın kapalı kısmının başvuru sırasında sunulma zorunluluğu yoktur. Ancak EMAD açık bölümlerinin CTD Kılavuzu 3.2.S kısmında belirtilen formatta sunulması gerekmektedir. Kurum tarafından EMAD'ın kapalı kısmının talep edilmesi durumunda Modül 1 İdari Bilgiler başvuru formu 6.10 ekinde sunulan EMAD erişim yazısı doğrultusunda ilgili kısımlar Kuruma posta yolu ile gönderilir. Ayrıca 3.5.2023 tarihli duyuru gereği EMAD/PAD/AAAD dosyalarının kapalı kısımları emad@titck.gov.tr adresine gönderilebilmektedir.

Konu ile ilgili duyuru: <https://www.titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-03052023141144>

Soru 19

Hastane ürünleri için yapılan ruhsat başvurularında okunabilirlik testi sunulması zorunlu mudur?

Cevap

Tüm başvurularda okunabilirlik testinin tamamlanacağına dair taahhüt ve protokol sunulması zorunludur. Ancak Kısa Ürün Bilgisi olup, Kullanma Talimatı olmayan ürünler için okunabilirlik testinin sunulması zorunlu değildir.

Soru 20

Okunabilirlik testi ruhsatlandırma sürecinin hangi aşamasında sunulmalıdır?

Cevap

Kurum resmi internet sayfasında yayımlanan 25.08.2017 tarihli duyuruda "Ruhsat başvurusu yapılacak beşeri tıbbi ürünler için; başvurusu sırasında test yapılmadıysa Okunabilirlik Testinin, ilgili kılavuz doğrultusunda başvuru sahibi tarafından belirlenen protokolle planlandığına ve ruhsatlandırma sürecinde tamamlanarak Kurumumuza sunulacağına dair hazırlanan taahhüt ile ilgili kılavuz doğrultusunda hazırlanan test protokolünün, başvuru dosyası Modül 1.3.4 bölümünde sunulması halinde başvurunun CTD Ön İncelemesi tamamlanacaktır. Okunabilirlik Testi ruhsatlandırma süreci tamamlanmadan sunulmalıdır." denilmektedir. Bu sebeple CTD Ön İnceleme aşamasında Okunabilirlik Testi protokolü ve ilgili taahhütün sunulması yeterlidir. Ancak Okunabilirlik Testi tamamlanmadan ruhsat süreci tamamlanamaz.

Soru 21

Etkin madde isminin GMP sertifikalarında belirtilmediği durumlarda hangi yol izlenmelidir?

Cevap

Sunulan GMP sertifikasında etkin madde ismi ya da ilgili tesiste etkin madde üretiminin yapıldığını genel olarak ifade eden "API" ifadesi yer almıyorsa belgeyi düzenleyen yetkili otoritenin, düzenlenen belgelerde genel olarak etkin madde ismini belirtmediğine ilişkin beyanının sunulması gerekmektedir.

Soru 22

1.4 Uzmanlar hakkında bilgi bölümünde 1.4.2 ve 1.4.3 bölümlerini imzalaması gereken kişilerin uzmanlık alanları ne olmalıdır?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 11 inci maddesinde uzmanların nitelikleri belirtilmiştir. 1.4.1 kalite uzmanının AR-GE ya da kalite tecrübesinin, 1.4.2 klinik dışı uzmanın Farmakoloji, Farmakokinetik, Toksikoloji bölümlerinin herhangi birinden uzmanlığı ve 1.4.3 klinik uzmanın ise yürütülen klinik çalışmalar ile ilgili verileri değerlendirebilecek uygun teknik ve mesleki donanımına sahip olması gereklidir.

Soru 23

Tedavi paketi şeklindeki ürünler için CTD başvuru dosyasının tek bir dosya halinde sunulması mümkün müdür?

Cevap

Tedavi paketi ruhsat başvuruları tek dosya halinde sunulmalıdır. Tedavi paketinin içeriğine göre 3.2.S ve 3.2.P bölümleri tedavi paketinde yer alan her bitmiş ürün / etkin madde için ayrı olarak sunulmalıdır.

Soru 24

Modül 1.2 İdari Bilgiler Başvuru Formunda “Referans tıbbi ürün: Gümrük Birliği alanında ruhsatlı referans tıbbi ürünler için bu bölüm, veri imtiyazı süresinin dolum tarihini belirlemek amacıyla seçilen referans tıbbi ürünü açıklar. Referans tıbbi ürün, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 8 inci maddesinin (k) ve (l) bentleri uyarınca tam dosya bazında ruhsatlandırılmış olmalıdır.” paragrafı hangi ürünlere göre doldurulmalıdır?

Cevap

Başvuru formunda yer alan “Referans Tıbbi Ürün” bölümününün Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde tanımı yapılan (Referans tıbbi ürün: Bilimsel olarak kabul edilebilir etkililik, kalite ve güvenliliğe sahip olduğu kanıtlanmış, etkin madde/maddeler açısından Kurum, ICH (Uluslararası Harmonizasyon Konseyi) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri, Avustralya Ulusal İlaç Otoritesi (TGA) veya İngiltere Ulusal İlaç Otoritesi (MHRA) tarafından idari, kalite, klinik dışı ve klinik veriler ile birlikte tam dosya ile ruhsatlandırılmış veya izin verilmiş beşeri tıbbi ürünü ifade eder.) ürüne ait bilgilerle doldurulması gerekmektedir.

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin İncelenmesi Hakkında Kulavuz'da yer aldığı şekilde Ülkemizde, ICH kurucu veya daimî üye ülkelerinden herhangi birinde, İngiltere'de veya Avustralya'da ruhsatlandırılarak piyasaya arz edilmiş olan referans tıbbi ürünün bulunmadığı durumlarda bu durumun kanıtlayıcı dokümanlarla gösterilmesi ve

seçilmek istenen ürünün tercih edilme gerekçesinin destekleyici belgelerle sunulması şartıyla aynı bentte belirtilen ülkelerden temin edilen referans olarak önerilen ürün için Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Değerlendirme Birimine görüş sorma başvurusu yapılır ve Kurum onayı alındıktan sonra referans ürün olarak kullanılabilir.

Soru 25

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 9.1.b - "Hibrit" başvurularında referans tıbbi ürüne göre farklılıklar mutlaka yer almalı mıdır?

Cevap

Hibrit başvurular referans tıbbi ürün tanımına uygun olmayan, dünyada eşdeğer ürün statüsünde olan fakat ülkemizde ilk defa ruhsatlanacak etkin maddeleri içeren beşeri tıbbi ürünler için de geçerli olmaktadır. Dolayısı ile Modül 1.2 İdari Bilgiler Başvuru Formunda referans tıbbi ürüne göre farklılık olmadığı durumlar için bu alan "Geçerli değildir." şeklinde doldurulmalıdır. Başvuruda bulunan ürünün referans tıbbi ürün ile farklılığı olması durumunda bu farklılık mutlaka belirtilmelidir.

Soru 26

Pellet içeren ürünlerde 3.2.P bölümü nasıl sunulmalıdır?

Cevap

Hem pellet için hem de bitmiş ürün için iki ayrı 3.2.P bölümü sunulmalıdır.

Soru 27

Çeşitleme başvurularında nasıl bir prosedür uygulanmaktadır?

Cevap

Çeşitleme başvurusunda ürüne ilişkin tüm modüller ruhsat başvurusu gereklilikleri doğrultusunda sunulmalıdır.

Çeşitleme başvurusunda, başvuru sahibi tarafından ürünün mevcut ruhsatının iptalinin talep edilip edilmeyeceğinin başvurunun üst yazısında belirtilmesi gerekmektedir. Bu türde yapılan çeşitleme başvuruları için ruhsatlandırma süreci ön inceleme uygunluğunu takiben takvimlendirme listesine alınmaksızın başlatılır.

Başvuru sahibinin beyanı doğrultusunda mevcut ruhsatın iptalinin talep edildiği çeşitleme başvurularında başvurusu uygun bulunan ürünün ruhsatlandırma aşaması ile mevcut ruhsatın iptali eş zamanlı olarak gerçekleştirilir.

Başvuru sahibi beyanı doğrultusunda mevcut ruhsatın iptalinin talep edilmediği çeşitleme başvuruları, ön inceleme uygunluğunu takiben takvimlendirme listesine alınır. İlave sorular için Çeşitleme Başvuruları ile Varyasyon Başvurularının Sınıflandırmasına Dair Kılavuz'dan faydalanılabilir.

Soru 28

Kurum resmi internet sayfasında yayımlanan etkin madde listesi CTD başvurusu yapıldığında mı ruhsatlandırma süreci başlatıldığında mı güncellenmektedir?

Cevap

Etkin madde listesi ruhsatlandırma süreci başlayan beşeri tıbbi ürünlerin etkin maddelerini kapsamaktadır.

Soru 29

CTD Başvuru Formu Ek 6.5'te sunulması talep edilen farmakovijilans sistem özetine yönelik farmakovijilans sistem ana dosyası için sunulan beyan yeterli midir?

Cevap

Başvuru formu eklerinden Ek 6.5 ve Modül 1.8'e eklenen beyan aynıdır. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde 15/4/2014 tarihli ve 28973 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik doğrultusunda ruhsat başvurusu sırasında sunulması gereken farmakovijilansla ilgili belgeler arasında vekil bilgileri de yer almaktadır. Bu sebeple Modül 1.8'in yanı sıra Ek 6.5'te sunulması zorunludur.

Soru 30

CTD Başvuru Formu "2.5 İmalatçılar" bölümünde yer alan yurtiçi tesisler için, ek 6.9'da GMP belgesi sunulmalı mıdır?

Cevap

Kurum tarafından Üretim Yeri İzin Belgesi düzenlenen üretim yerleri için ayrıca GMP belgesi talep edilmemektedir.

Soru 31

Modül 1 için gerekli olan, Yetkilendirme Belgesi gibi dokümanlar ıslak imza yerine e-imza ile sunulabilir mi?

Cevap

İlgili dokümanlar e-imza veya ıslak imzalı olarak sunulabilir.

Soru 32

Bazı ülkelerin otoriteleri tarafından ıslak imzalı üretim yeri izin belgesi/GMP belgesi düzenlenememektedir. Bu doğrultuda ruhsat başvuru dosyasında Modül 1- 6.9 ekinde sunulacak olan “FDA” tarafından düzenlenen “GMP denetim raporlarının”, Modül 1- 6.6/6.9 ekinde sunulacak EUDRA GMP sisteminden online olarak paylaşılan üretim yeri izin belgesi/GMP sertifikalarının apostilli olarak mı sunulması gerekmektedir?

Cevap

FDA ve EUDRA, resmi internet sitesinde GMP uygunluğunu verdiği üretim yerlerini yayımlamaktadır. Bu gibi kanıt dokümanların sunulması halinde apostil işlemi gerekliliği bulunmamaktadır.

Soru 33

Bulk ürün bekletme ve transport stabilitesine ait verilerin ruhsat başvuru dosyasında ön değerlendirme sürecinde sunulması gerekmekte midir?

Cevap

Ön inceleme sürecinde etkin madde ve bitmiş ürün stabilite verilerinin bulunup bulunmadığı kontrol edilmektedir. Bulk ürün bekletme ve transport stabilitesine ait veriler ön inceleme değerlendirmesi sonrasında gerektiği durumlarda kalite değerlendirme aşamasında kontrol edilmektedir.

Soru 34

Bir tıbbi ürünü tatbik etme amaçlı tıbbi cihaz, yalnızca belirtilen kombinasyonda ve tekrar kullanılmayacak şekilde kullanımı amaçlanan bütünleşik tek bir ürün (Tıbbi Cihaz Yönetmeliği 1 inci madde yedinci fıkrasının ikinci ve üçüncü cümleleri) ise AB Uygunluk Beyanı ve EC Sertifikası veya onaylanmış kuruluş görüşü talep edilir mi?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek 1, Bölüm I, 3.2'si uyarınca, tıbbi cihazın Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin Ek 1'inde belirtilen genel güvenilirlik ve performans gerekliliklerine uygunluğu, uygulanabildiği hallerde, imalatçının AB uygunluk beyanı ve bir onaylanmış kuruluş tarafından düzenlenmiş EC Sertifikası veya onaylanmış kuruluş görüşü sunularak gösterilmelidir.

11.12.2021 tarih ve 31686 sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8 inci Geçici Maddesi gereği uygun olarak ruhsat başvurusunda bulunulan veya ruhsatlandırılan, bütünleşik bir tıbbi cihaz ihtiva eden beşeri tıbbi ürünler için 31.12.2028'e kadar Ek-1'de

belirtilen şekilde onaylanmış kuruluş görüşü veya CE belgesinin sunulması zorunlu olması sebebiyle, söz konusu belgelerin 31.12.2028'e kadar sunulacağına taahhüt edilmesi, Modül 1, İdari Bilgiler Başvuru Formu 2.2.4 bölümünün üretici isim, adres bilgileri ile doldurulması halinde, ruhsatlandırma süreci başlatılabilecek ve ruhsatname düzenlenebilecektir.

Bütünleşik bir tıbbi cihaz ihtiva etmeyen diğer ruhsat başvuruları 02.04.2023 tarih 32151 sayılı Resmi Gazetede yayımlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik'e tabidir.

Soru 35

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8 inci geçici maddesi gereği bütünleşik olmayan tıbbi cihazlar için ruhsat başvurusu sırasında sunulması gereken bilgi/belgeler nelerdir?

Cevap

Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik Madde 5 gereği (1) numaralı alt bentte kapsananlar dışındaki sınıf Iİb cihazlar, sınıf Iİa cihazlar ve steril durumda veya ölçüm fonksiyonuna sahip olarak piyasaya arz edilen sınıf I cihazlar, 31/12/2028 tarihine kadar sunma taahhüdü ile başvuruda bulunabileceklerdir.

Soru 36

“Kişiyeye özel alerjenler (NPP)” olarak adlandırılan ürünler; 11.12.2021 tarihinde yayımlanan "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği " ve 09.03.2022 tarihinde yayımlanan “Alerjen Ürünlerin Ruhsatlandırılmasına İlişkin Kılavuz” kapsamında mıdır?

Cevap

İlgili yönetmelik ve kılavuzun yayımlanması ile 08.01.2022 tarih ve 31002 sayılı Resmî Gazete'de yayınlanan "Beşeri Tıbbi Ürünleri Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" kapsamında yapılan kişiyeye özgü alerjen ürün tanımları iptal edilmiş, 18.03.2020 tarihinde yayımlanan "Kişiyeye Özel Alerjenler" hakkında duyuru, 11.12.2021 tarihinde yayımlanan "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği" ve 09.03.2022 tarihinde yayımlanan “Alerjen Ürünlerin Ruhsatlandırılmasına İlişkin Kılavuz” öncesinde yayımlanan tüm ilgili kılavuz, duyuru, tanımlar, yönetmelikler yürürlükten kaldırılmıştır. 11.12.2021 tarihinde yayımlanan "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği" ve 09.03.2022 tarihinde yayımlanan “Alerjen Ürünlerin Ruhsatlandırılmasına İlişkin Kılavuz” ile ülkemizde önceden bulunan “Kişiyeye özel alerjenler (NPP)” kavramı

kaldırılmış ve geçerliliğini yitirmiştir. Bu statüde olan ürünlerin ithalatı, ruhsatlandırılması, fiyatlandırılması yapılamaz, piyasaya arzı yapılamaz ve piyasada bulunamaz.

Kişiye özel alerjenler uygulama öncesi karıştırılarak hazırlanan alerjenler olup yayınlanan alerjen ürünler hakkında kılavuzunda da belirtildiği üzere uygulama öncesi hazırlanan alerjen ürünler kılavuz kapsamı dışındadır.

Soru 37

Ruhsata esas ürün ismine ilişkin nihai değerlendirme ruhsatlandırma sürecinin hangi aşamasında yapılmaktadır?

Cevap

Ruhsata esas ürün ismine ilişkin nihai değerlendirme ruhsatlandırma sürecinin bilimsel değerlendirme aşamasının bitmesini takiben idari inceleme aşamasında yapılmaktadır. Ürün ismine yönelik değerlendirmenin ön inceleme ya da ruhsat sürecinin başlangıcında yapılmayıp idari inceleme aşamasında yapılması; ilgili ürününün ruhsatlandırma işlemi gerçekleşinceye kadar aynı veya benzer başka ürünlerin aynı isimle ruhsatlandırılmasını yani aynı veya benzer isimle birden fazla ürün olması ihtimalini ortadan kaldırmaktır. Bu nedenle ürün isminin uygunluğuna ilişkin değerlendirme ruhsat sürecinin sonunda yapılmaktadır. Ayrıca söz konusu süreçlerin düzenlenmesine yönelik kılavuz hazırlanmaktadır.

Soru 38

Ortak Pazarlama Ruhsat Başvurusunda Bulunulan Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Beyan ve Taahhüt (Ortak Pazarlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerle İlişkin Kılavuz Ek-2) ruhsat başvuru dosyasında hangi bölümde sunulmalıdır?

Cevap

Ortak Pazarlanan ürün için yapılan ruhsat başvurularında, e-CTD Başvuru Formu 1.2.Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'ne istinaden yapılan başvuru Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 9.1.a.4 - "Eşdeğer tıbbi ürün başvurusu" "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 8 inci madde birinci fıkrasının (n, o, ö) bendi gereği yapılan Ortak Pazarlama başvurusu mu?" şıkkı işaretlendiğinde açılan pencerede yer alan "Ortak Pazarlama Anlaşmasını Ek 6.21'e koyunuz" ve "Ortak Pazarlama Ruhsat Başvurusunda Bulunulan Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Beyan ve Taahhütü (Ortak Pazarlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerle İlişkin Kılavuz Ek-2)" sekmesinin altında yer alan "+Yeni Kayıt Ekle" butonuna tıklayarak bu bölüme eklenmelidir.

Modül ağacında ise yukarıda bahsi geçen Başvuru Formu Ek 6.21 bölümünde sunulan ortak pazarlama anlaşmasının devamına eklenmelidir.

Soru 39

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 37/A maddesi gereği Güven kapsamında yapılan referans düzenleyici otoritelerden onaylı/ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için DSÖ ile işbirliğine dayalı hızlı ruhsatlandırma prosedürü (güven prosedürü/prosedür) nasıl uygulanır?

Cevap

Kurumumuz resmi internet sayfasında yayınlanan "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Sürecine İlişkin Güven Uygulamaları Kılavuzu" doğrultusunda hazırlanan başvuru, Ön İnceleme (CTD) Birimi'ne "Güven Uygulamaları Kapsamına Dayalı Ruhsatlandırma Ön Başvurusu" isimli başvuru doküman tipi seçilerek yapılır.

Ön başvuruda ilgili Kılavuzda yer alan hususlar doğrultusunda gerekli olduğu durumda sunulması belgeler aşağıda yer almaktadır:

EK 3A (Annex 11 Appendix 3A) Ruhsat başvuru sahibinin Kurum ve Dünya Sağlık Örgütü ile bilgi paylaşımı için muvafakati,

Ek 3B (Annex 11 Appendix 3B) Referans düzenleyici otoriteye ait kamuya açık olmayan bilgileri Kurum ve Dünya Sağlık Örgütü ile paylaşmak için ruhsat başvuru sahibinin referans düzenleyici otoriteden izin talebi,

Ek 3E (Annex 11 Appendix 7) Referans Düzenleyici Otoritelerden Onaylı/Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünler İçin DSÖ ile İşbirliğine Dayalı Hızlı Ruhsatlandırma Prosedürü kapsamında ruhsatlandırılması için Kuruma niyet beyanı,

Ek 3H (Annex 8 Appendix 2) DSÖ'nün Prosedür kapsamında Kurum ile gizlilik içerisinde bilgi paylaşması için DSÖ ön yeterlilik sahibinin rızası,

Ek 3I (Annex 8 Appendix 3) Kuruma Niyet Beyanı:

- Ek 3I, Bölüm 1 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ön yeterliliğe sahip bir beşeri tıbbi ürünün "Referans Düzenleyici Otoritelerden Onaylı/Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünler İçin DSÖ ile İşbirliğine Dayalı Hızlı Ruhsatlandırma Prosedürü" kapsamında ruhsatlandırılması için Kuruma niyet beyanı*
- Ek 3I, Bölüm 2 Güven Prosedürünü DSÖ ön yeterliliğine sahip bir ürüne uygulamak için Kurum tarafından kabul kararı ve ürüne özgü bilgi ve belgelere erişim talebi*
- Ek 3I, Bölüm 3 Ulusal ruhsat prosedürünün sonuçlarının Kurum tarafından bildirilmesi,*

Ek 3İ (Annex 8Appendix 4) Prosedür kapsamında ruhsatlandırılmış bir ürünle ilgili ruhsat sonrası başvurular hakkında rapordur.

Soru 40

Ön İnceleme (CTD) Biriminden Güven Uygulamaları Kapsamına Dayalı Ruhsatlandırma Ön Başvurusunun uygun bulunması halinde güven kapsamında yapılacak ruhsat başvurusu hangi birime ve ne şekilde yapılmalıdır?

Cevap

Yapılan ön başvurunun uygun bulunması halinde, Ön İnceleme (CTD) Birimi'ne "B01-Güven Uygulamaları Kapsamına Dayalı Ruhsatlandırma Başvurusu" doküman tipi seçilerek başvuru yapılır. Ruhsat başvurusunun modülleri ilgili Kılavuzun Ek 3Ç (Annex 11 Appendix 5) Referans düzenleyici otorite onaylı beşeri tıbbi ürünler için Güven prosedürü için sunulacak CTD dokümanlarının formatı doğrultusunda hazırlanmalıdır. e-CTD Başvuru Formu doldurulurken 1.3 Başlığı altında yer alan 1.3.4 Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 37/A "Güven" şıkkı işaretlenerek Ön İnceleme (CTD) Biriminden alınan ön başvuru uygunluğu yazısı ilgili yere eklenir.

*Beşeri tıbbi ürünün kullanım koşullarının veya yarar/risk profilinin ülkemiz için **farklılık gösterebileceği durumların** bulunması halinde D (Annex 11 Appendix 6) Katılımcı ülkelerde ruhsat başvurusunun değerlendirilmesi için referans düzenleyici otorite tarafından onaylanmış/ruhsatlandırılmış beşeri tıbbi ürünler için köprüleme raporu gereklilikleri sunulmalıdır. Aşağıdaki dokümanlar "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Sürecine İlişkin Güven Uygulamaları Kılavuzu" gereklilikleri doğrultusunda eklenmelidir.*

Ek 3C (Annex 11 Appendix 4) Referans Düzenleyici Otorite tarafından onaylanan beşeri tıbbi ürün kalite bilgisi özeti (KBÖ)

Ek 3F (Annex 11 Appendix 8) Gizlilik Sözleşmesi (Manufacturer's request for stringent regulatory authority's (SRA's) permission for sharing SRA-owned non-public information with participating national regulatory authority(ies) and the World Health Organization)

Soru 41

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Başvurularının Takvimlendirme Süreçlerine İlişkin Kılavuz'un 7nci maddesinde yer alan tabloda belirtilen ürün gruplarında ruhsatlandırma süreci başlatılacak ürün sayısı nasıl belirlenir?

Cevap

Tabloda belirtilen ürün gruplarına ait ürün sayıları; bu ürünlerin ruhsat sürecini başlatmadan hemen öncesinde mevcut ruhsatlı ürünler listesi ile süreçteki ürün listesinde yer alan ürün sayısının toplamını ifade eder. Bu doğrultuda ruhsatlandırma süreci başlatılacak ürün sayısı tabloda sayı ile ifade edilen ürün grupları için, sürece alın sırasında takvimlendirme listesinde yer alan ürün sayısı, mevcut ruhsatlı ürünler listesi, temel ilaç listesi ile süreçteki ürün listesindeki ürün sayısı birlikte değerlendirilerek belirlenir.

Soru 42

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Başvurularının Takvimlendirme Süreçlerine İlişkin Kılavuz'un 7nci maddesinde yer alan tabloda 10. sırasındaki "Yukarıda belirtilen ürün gruplarının dışında kalan beşeri tıbbi ürünler grubu"nda yer alan ürünlerin ruhsatlandırma sürecinin başlatılması nasıl belirlenir?

Cevap

Takvimlendirme listesinde yer alan beşeri tıbbi ürünlerden ruhsatlandırma süreci başlatılacak toplam ürün sayısı, Kurum ruhsatlandırma kapasitesi dikkate alınarak belirlenir. Takvimlendirme listesinde yer alan beşeri tıbbi ürünlerden 60 ürünün ruhsatlandırma sürecinin başlatılması belirlendi ise, tabloda yer alan gruplama sonucunda ilk 9 gruptan sürece başlatılacak ürün sayısının 40 olması durumunda, 10.gruptan (Yukarıda belirtilen ürün gruplarının dışında kalan beşeri tıbbi ürünler grubu) tabloda yer aldığı şekilde 5 ürünün ruhsatlandırma süreci başlatılır. Kalan 15 ürün belirlenmesinde hesaplama 42.sorunun cevabında yer aldığı şekilde hesaplanır. Bu doğrultuda örneğin; sıralama başa döndüğünde ilk biyobenzer ürün grubundan 4. Sıradaki ürün sürece alınır. 10.ürün grubuna sıra geldiğinde yine toplamda 5 ürün alınır. 60 rakamına yine ulaşamıyorsa, sürece alma sırası yukarıda belirtildiği şekilde yeniden belirlenir.

Soru 43

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Başvurularının Takvimlendirme Süreçlerine İlişkin Kılavuz'da belirtilen ürün gruplarına yönelik sıralama önceliği ruhsatlandırma süreçlerinde de önceliklendirmeyi ifade etmekte midir?

Cevap

Hayır. Kılavuzda da belirtildiği üzere kılavuzun kapsamı ön değerlendirmesi uygun bulunan beşeri tıbbi ürünlerin ruhsat başvurularının takvimlendirme süreçlerinin yürütülmesine ilişkin usul ve esaslardır. Bu doğrultuda bahsi geçen kılavuzda belirtilen ürün gruplarına yönelik

sıralama yalnızca ruhsatlandırma süreci başlayıncaya kadarki sıralamanın belirlenmesinde rol oynamakta olup ruhsatlandırma süreci başlayan ürünler için herhangi bir önceliği ifade etmemektedir.

Önceliklendirme ile ilgili usul ve esaslar Beşeri Tıbbi Ürünler Öncelik Değerlendirme Kurulu Çalışma Usûl ve Esaslarına İlişkin Kılavuz kapsamında yürütülmektedir.

Soru 44

Takvimlendirme Kılavuzunda bahsi geçen takvimlendirme listesinde ruhsat başvuruları nasıl sıralanır?

Cevap

29.12.2023 tarihinde Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Başvurularının Takvimlendirme Süreçlerine İlişkin Kılavuzunun 7 inci maddesi güncellenmiş, ön değerlendirmesi uygun bulunan beşeri tıbbi ürünlerin ruhsatlandırma başvuruları, takvimlendirme listesinde aşağıda belirlenen grup kategori önceliğine ve grup içerisinde tam ve eksiksiz olarak sunulan ruhsat başvurusunun başvuru tarihi esas alınarak sıralanacağı ifade edilmiştir. Tam ve eksiksiz başvuru, Ön İnceleme (CTD) Birimin uygun bulunduğu ruhsat başvuru dosyası olup takvimlendirme listesinde sıralama, uygun bulunan dosyanın başvuru tarihine göre yapılır. Yine Geçici Madde 1'e göre "Kılavuz yürürlüğe girmeden önce ruhsat başvurusu yapılan ürünler, yalnızca başvuru tarihleri esas alınarak listelenir. Ruhsat sürecinin başlatılacağı ay/aylarda iş bu kılavuz kapsamında oluşturulacak takvimlendirme listesinde yer alan ürünlerden önce olacak şekilde ruhsatlandırma süreçleri başlatılır." denilmektedir. Bu maddeye göre 1.1.2024 tarihi öncesinde yapılan ruhsat başvuruları tam ve eksiksiz olma durumu gözetilmeksizin başvuru tarihi esas alınarak takvimlendirme listesinin önüne alınacak ve Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 12nci maddesi gereği Kurum ruhsatlandırma kapasitesi göz önünde bulundurularak ruhsatlandırma süreçleri başlatılacaktır.

Soru 45

Ön İnceleme (CTD) Birimine yapılan eşdeğer tıbbi ürün ruhsat başvurusunda, dosya bilgilerinde yer alan eşdeğer ürüne ait KÜB, referans tıbbi ürün KÜB'ünden farklı olabilir mi?

Cevap

Eşdeğer tıbbi ürün KÜB'ünün referans alınan tıbbi ürünün KÜB'ünden farklı olduğu tespit edilirse Kurumca bildirilen eksik yazısında farklılığın kaynağına ilişkin bilgi istenmekte referans alınan ürünün KÜB'ünün herhangi bir bölümünde belirtilen ifadelerin patente konu

olmasının kanıtlandığı durumda ise bu farklılık başvuru türünün değişmesine vesile olmamaktadır.

Soru 46

2024 Kurum Hizmetleri Fiyat Tarifesi ile güncellenen ruhsat başvuru ücretlerinde ücretlerin güncellenmesi dışındaki yenilikler nelerdir?

Cevap

2024 fiyat tarifesi ile aynı hizmete yönelik belirlenmiş olan başvuru ücretleri tek kaleme indirilmiştir. Tarifede yer alan “Ruhsat Başvurusu 1 (Yeni etkin madde, Bilinen etkin madde, Bibliyografik başvuru, Hibrit, Sabit Kombinasyon, Biyobenzer, İleri Tedavi Tıbbi Ürünler)” ile “Ruhsat Başvurusu 2 (Bilgilendirilmiş muvafakatlı başvuru, Eşdeğer)” ücretleri için ilgili ücretin istenme talebinin başvuru sahibine tebliği üzerine söz konusu ücret ilgililerce peşin olarak yatırılır ve sonrasında beşeri tıbbi ürünün ruhsatlandırma süreci başlatılır.

Ruhsat başvuru ücretleri ödenirken **doğru başvuru** tipinin seçildiğine emin olunmalıdır. Fiyat tarifesinde “başvuru ücreti” olarak tanımlanan hizmetler için ilgililerce başvuru ve ödemesi yapılan ücretlerin iadesi başvuru türünün yanlış seçilmesi durumunda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Hizmet Bedellerinin Belirlenmesi ve Güncellenmesine İlişkin Usul ve Esaslar doğrultusunda yapılmaz. Ülkemizde veya yurtdışında üretilen tüm ürünler için ruhsat başvurularında ruhsat başvuru ücretleri Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Hizmet Bedellerinin Belirlenmesi ve Güncellenmesine İlişkin Usul ve Esaslar doğrultusunda ruhsatlandırma süreçleri başlangıcı aşamasında alınmaktadır.

<https://www.titck.gov.tr/mevzuat/hizmet-bedellerinin-belirlenmesi-ve-guncellenmesine-iliskin-usul-ve-esaslar-03012024160659>

Soru 47

Ortak pazarlanan ürünler için yapılan ruhsat başvurularının tüm modüller ile yapılması durumunda nelere dikkat edilmelidir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatlandırma Yönetmeliği'ne göre ortak pazarlanan ürün; "Ruhsatlı bir beşeri tıbbi ürün ile aynı kalitatif ve kantitatif terkibe, aynı farmasötik şekle, aynı üretim yeri/yerlerine sahip olan ve ticari ismi hariç her açıdan tamamen aynı olan beşeri tıbbi ürün" olarak tanımlanmaktadır. Dolayısı ile ana ürün dosyası ile ortak pazarlanması planlanan ürün dosyasında yer alan tüm bilgi ve belgelerin her iki ürüne ait sunulan tüm modüllerde ticari isimler hariç olmak üzere aynı olması beklenmektedir.

Soru 48

Ruhsat sahibi firma; başka bir isimle aynı etkin madde, aynı yitilik, aynı uygulama yolu ve aynı farmasötik şekle sahip farklı bir ürün için ortak pazarlama ruhsat başvurusu yapabilir mi?

Cevap

Beşeri ve Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 20nci madde ikinci fıkrasında yer aldığı üzere "Kurum tarafından ruhsatlandırılan beşeri tıbbi ürün ile etkin madde/maddeler açısından birim dozda aynı kalitatif ve kantitatif bileşime sahip, aynı endikasyon ve aynı farmasötik şeklindeki ürün için aynı gerçek ya da tüzel kişiye, farklı bir ticari isimle de olsa ikinci bir ruhsat verilmez." hükmü gereği firmanın daha önce ruhsatlandırılmış bir ürünü ile ortak pazarlama ruhsat başvurusu yaptığı ürün aynı ise ortak pazarlama başvurusu reddedilir.

e-CTD başvuruları ile ilgili sorular:

Soru 1

Başvuru sahibi adına yetkili kişinin (firma yetkilisi) seçilmesi için Kullanıcılar bölümünden ilave edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Ancak bu kişiler bazen firmaların üst düzey yöneticileri olabilmektedir. Hem bu sebeple hem de birden çok ürün başvurusu olması sebebiyle başvuru formu bölümdeki farklı kişiler tarafından hazırlanmaktadır. Başvuru formu doldururken firma yetkilisi kişinin EBS-ESY hesabından yapılması şart mıdır yoksa firma için tanımlanmış herhangi bir kullanıcı kendi EBS-ESY hesabı üzerinden bu formu doldurabilir ve firma yetkilisini kullanıcı listesinden seçebilir mi?

Cevap

03.04.2023 tarihli duyuruda belirtildiği üzere e-CTD ruhsat başvurusu ekranında "İletişimden Yetkili Kişi" bölümünde güncelleme yapılmıştır. Beşeri tıbbi ürün ruhsat başvurusu yapacak firma personellerinin yetkilendirilmesi için, "Kullanıcı İşlemleri" sekmesindeki kullanıcı listesinden yetkilendirilmiş kişinin adı seçilip detaya tıklanınca açılan ekrandan kişiye "Ruhsat Başvuru Yetkisi" verilmesi gerekmektedir.

Soru 2

Ruhsat başvurusu sırasında talep edilen ve Ön inceleme aşamasında alınan Önceliklendirme onay yazıları sisteme tekrar yüklenecek midir, ön inceleme onayı aldıktan sonra e-CTD kısımları revize edebilir mi?

Cevap

Ruhsat başvurunuzda öncelik durumunuzun olmaması halinde bu alanın boş geçilmesi, ilerleyen süreçte öncelik alırsa ön inceleme cevabı verilirken bu kısma almış olduğunuz öncelik yazılarınız ayrı pdfler halinde yüklenecektir. Sistemin açılmasından itibaren ilk 6 ay cevap verilirken tüm parametreler açık ve değiştirilebilir olacaktır. Bu alanlarda ayrı ayrı GMP ve Ruhsatlandırma süreçlerinde Kurum tarafından önceliği kesinleşmiş olan (resmi yazı ile önceliği bildirilmiş olan) başvuruların ilgili yazısı pdf şeklinde yüklenecektir. Daha sonrasında ise ilk incelemede onay verilen alanlar sadece firmanın üst yazısında belirttiği sehven yapılan hatalar dışında değiştirilmeye açık olmayacaktır.

Soru 3

Eşdeğer ürün başvurularında, Farmasötik Gelişim (3.2.P.2) bölümünde kullanılan ürün ile Türkiye'deki referans ürün farklı olabilmektedir. Bu alan eski başvuru formunda iki alanla tanımlanmaktayken, güncellenen başvuru formunda da araya "/" işareti konularak verilmekteydi. e-CTD halinde formu doldururken, bu bilgiler nasıl eklenecektir? "Türkiye'de ruhsatlı" ve "Dünya'da ruhsatlı" seçeneği ile her iki ürünü de seçmek mümkün olacak mıdır?

Cevap

*Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin Geçici 7 nci Maddesi "31/12/2022 tarihine kadar yapılacak eşdeğer tıbbi ürün ve hibrit ürün ruhsat başvurularında ülkemizde ruhsatlı eşdeğer tıbbi ürünler referans tıbbi ürün olarak kullanılabilir." hükmündeki söz konusu geçiş süresi tamamlanmış olması sebebiyle ilgili tarihten sonra yapılacak ruhsat başvurularında Farmasötik Gelişim (3.2.P.2) bölümünde kullanılan ürün referans tıbbi ürün **tanımına uygun olarak belirlenmelidir.** Başvuru türü seçiminde açıklamak istediğiniz bir durum var ise "Açıklama" başlığı altına ekleyebilirsiniz.*

Soru 4

Uygulama esnasında karşılaşılan sorunlarda kurum yetkililerinin hızlıca geri dönüşlerini alabilir miyiz?

Cevap

Başvuru Formunda yaşanan referans tıbbi ürün seçememe, referans tıbbi ürün seçildiği halde sistemde bilgilerinin eksik olması, yeni etkin madde girişleri, farmasötik şeklin sistemde kayıtlı olmama durumları için e-ctd@titck.gov.tr adresinden, modül ağacının yanlış gelmesi, sistemde 2 giriş gözükmesi, modüllerin yüklendiği geri bildirim mailinin gelmiş olması fakat sistemde

modüllerin gözükmemesi gibi sistemsel hatalar için ise firma kullanıcı ekranında yer alan talep bildirim sekmesinden ilgili sorularınızı iletebilirsiniz.

Soru 5

Flakon ve çözücü içeren ürünler için firma şablonu ve dosya klasör yapısında 2 tane bitmiş ürün dosyası açılması için online başvuru formunda nasıl veri girişi yapılmalıdır?

Cevap

e-CTD Başvuru Formu flakon ve çözücü için ayrı alanlara izin vermektedir. Ayrı alanlar doldurulduğunda sistem modül ağacını 2 adet "P" bölümü olarak oluşturacaktır.

Soru 6

CTD Kılavuzu ekinde yer alan İdari Bilgiler Başvuru Formu ile e-CTD Başvuru Formu yüklenmesi gereken eklerde bir farklılık var mıdır?

Cevap

CTD Kılavuzu ekinde yer alan İdari Bilgiler Başvuru Formunun Ek 6.5'inden farklı olarak e-CTD Başvuru Formunda istenilen veriye özel olarak yer alması gereken 2.4.3 "Farmakovijilanstın sorumlu kişisi" Ek 6.5.1, Farmakovijilans sistemi özeti Ek 6.5.2 ve 2.2.4 "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmeliğinin 11 inci maddesi gereğince ruhsat sahibinin bilim servisi" Ek 6.5.3 olarak ayrı yüklenmelidir.

e-CTD Başvuru Formu 2.5 İmalatçılar bölümünde 2.5.1.1 Serinin serbest bırakılmasından sorumlu olan yetkili imalatçı (lar) (veya ithalatçılar), 2.5.1.2 Seri kontrol testlerinin yapıldığı imalatçılar, 2.5.2 Tıbbi ürünün imalatçısı/imalatçıları ve imalat yeri(ler)i, 2.5.3 Etkin madde(ler)in imalatçısı/imalatçıları ve imalat yer(ler)i başlıklarına özel Üretim Yeri İzin Belgeleri yada GMP belgeleri 6.9.1, 6.9.2... şeklinde ayrı yüklenmelidir.

Soru 7

e-CTD Başvuru Formu 2.6.1 Etkin madde(ler) ve yardımcı madde(ler) açısından kalitatif ve kantitatif bileşim bölümü altında yer alan "çözücü madde yok" şıkkı ne zaman işaretlenmelidir?

Cevap

e-CTD Başvuru Formunda çözücü madde şıkkının, beşeri tıbbi ürün yanında ayrı bir çözücü ampul, flakon vb. içermesi durumunda işaretlenmemesi ve açılan sekmede çözücü maddelerin yazılması gerekmektedir. Bu sekmeye hâlihazırda bitmiş ürün formülasyon içeriğindeki çözücü maddeler yazılmamalıdır.

Soru 8

Ruhsat başvurusu sürecinde etkin madde ara ürün üretim yerleri ve etkin madde test yerlerine ait e-CTD başvuru sistemine bilgi ve gerekli belgeler eklenmeli midir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek 1 doğrultusunda "Fason üretim yerleri de dâhil, her üretim yerinin adı, adresi ve sorumluluğu ile üretim ve testlerin yapılması önerilen her üretim yeri hakkında gerekli bilgiler sunulur." ifadesi yer almaktadır. e-CTD başvuru formu sistemdeki veriye hedef bazında erişimin sağlanması, olabilecek üretim ve test yeri bilgi değişikliklerinin tespit dilebilmesinin kolaylaştırılması amacıyla bu bölümlere ait verilerin eklenmesi başvuru sahiplerinden talep edilmektedir. Yeni bir S veya P bölümü oluşmaması için "Üretim Yeri (İşaretlemeniz durumunda S klasörü oluşacaktır.)" ya da "Üretim Yeri (İşaretlemeniz durumunda P klasörü oluşacaktır.)" şıklarına 2.5 başlığı altında yer verilmiştir.



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

GENEL

Soru 1

Biyobenzer ürünlerde bir üretim yerinden diğer bir üretim yerine teknoloji transferi yapılırken proses validasyonu pilot ölçekli seriler üzerinde mi yoksa ticari seriler üzerinde mi yapılmalıdır? Gereklilikler ruhsatlandırılmış ve ruhsat alma aşamasında olan ürünler için farklılık göstermekte midir?

Cevap

EMA “Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions” kılavuzuna göre biyolojik ürünler için “Proses validasyon çalışmaları aksi gerekçelendirilmedikçe en az 3 ardışık ticari seri üzerinden yapılmalıdır. Pilot serilerle desteklendiği sürece 1 ya da 2 ticari seriye ait veri de yeterli olabilir. Bu ifade ruhsatlandırma süreci devam eden ürünler için geçerli olup ruhsatlı ürünler için ise Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz doğrultusunda işlem yapılmalıdır.

Soru 2

Kan ürünlerini ihtiva eden ürünler için ruhsatnamede yer alan etkin madde kaynağı ülkeler nasıl belirlenmektedir?

Cevap

Kan ürünleri için ruhsatnamede yer alan etkin madde kaynağı ülkeler bölümü, Güncel PMF’de yer alan plazmanın temin edildiği ülkeler esas alınarak belirlenmektedir. Kan ürünü ihtiva eden (yardımcı madde olarak kan ürünlerini içeren diğer beşeri tıbbi ürünler) ürünler için ruhsatnamede kan ürününün etkin madde kaynağı ülkeler bölümü bulunmamaktadır.

Soru 3

Ruhsatlı ürünler için bilimsel tavsiye başvurusu yapılabilir mi?

Cevap

Evet, Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu 2. Maddesi 4. Fıkrasına göre ruhsatlı ürünler için bilimsel tavsiye başvurusu yapılabilir. Ruhsatlı ürünlere dair bilimsel tavsiye başvuruları genel olarak aşağıdaki konularla ilgilidir:

- Yeni bir formülasyon, farmasötik şekil veya uygulama yolu
- Endikasyon genişletilmesi

c) Yeni bir üretim süreci veya üretim süreci/kalite değişiklikleri

Soru 4

Bilimsel tavsiyelerin ruhsat başvurularının sonucu açısından bağlayıcılığı nedir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu 5. Maddesi 3. Fıkrasına göre; Tavsiyeler, başvuru sahibinin sağladığı dokümantasyona dayanarak güncel bilimsel bilgiler ışığında verilir. Ancak koşullar değişebilir ve tavsiye edilen hususlara alternatif bir yaklaşım uygun hale gelebilir. Bu nedenle Kurumdan alınan bilimsel tavsiyeler, ilgili ürünün gelecekteki herhangi bir başvurusu ile ilgili olarak Kurumu veya başvuru sahibini yasal olarak bağlayıcı nitelikte değildir.

Soru 5

Bilimsel tavsiye başvurusu ile ilgili nihai kararın başvuru sahibine bildirilmesi sonrasında yeniden bilimsel tavsiye talep edilebilir mi?

Cevap

Nihai kararın bildirilmesi sonrasında, başvuru sahibi tarafından güncel bilimsel veriler yönüyle yeni bir tavsiye talebi ihtiyacı söz konusu olduğunda bu kılavuza göre yeniden başvuru yapılmalıdır.

Soru 6

Tek bir bilimsel tavsiye başvurusuyla farklı konulara ilişkin tavsiye alınabilir mi?

Cevap

Hayır. Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu'nun 2nci maddesinin beşinci fıkrasında "Kuruma yapılan bilimsel tavsiye başvuruları, başvuru doküman tipine uygun olarak ESY sistemi üzerinde yer alan kalite, klinik, biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik ve biyobenzer başlıkları altında ayrı ayrı yapılmalıdır." olarak belirtilmektedir. Bu doğrultuda her bir konu başlığı için ayrı başvuru yapılmalıdır.

Soru 7

Farklı birimlere bilimsel tavsiye başvurusu nasıl yapılır?

Cevap

04.10.2023 tarihli aşağıda linki yer alan duyuruda da belirtildiği üzere söz konusu Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu kapsamına giren başvurular için kılavuz ekinde yer alan

başvuru formu doldurularak Kurumumuz ESY sistemine tanımlanmış olan doküman tipleri üzerinden başvuru yapılması gerekmektedir.

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-04102023232316>

Soru 8

Reçete türü, referans ürün seçimi, bitmiş ürün seri boyutu belirleme konuları ile ilgili Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu kapsamında başvuru yapılabilir mi?

Cevap

Hayır. Yukarıda bahsi geçen konular Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu kapsamında değildir.

RUHSATLANDIRMA SÜRECİ DEVAM EDEN BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER

Soru 1

Biyobenzer ürünlerle ilgili olarak yapılan kapsamlı karşılaştırabilirlik çalışmalarında kaç seri analiz edilmelidir?

Cevap

“Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz”un 9 uncu maddesinde yer aldığı üzere biyobenzer ürünlerle ilgili olarak yapılan karşılaştırabilirlik çalışmalarında referans tıbbi ürünün farklı yaşlarda en az 3 farklı serisi kullanılmalıdır.

Soru 2

Biyobenzer ürünlerin klinik olmayan değerlendirilmeleri için hangi *in-vitro* çalışmalar yapılmalıdır?

Cevap

*Bu çalışmalar ürün özelinde değişebileceği için aday biyobenzere özgü planlama yapılmalıdır. Biyobenzer ürünlere yönelik genel ve varsa ürüne özgü (etkin madde özelinde yayımlanan) kılavuzlar (örn; EMA biyobenzer ürün gruplarına yönelik kılavuzları) ve farmakopelerden yararlanılarak analitik ve biyolojik *in-vitro* çalışmalar planlanmalıdır.*

Soru 3

Biyolojik/Biyoteknolojik ürünlerde ruhsatlandırma süresince başvuru yapılması gerekliliği meydana getiren zorunlu bir hal olduğunda, ilgili varyasyon tipi için EMA'ya başvurunun yapılmış olması veya EMA onayının olması şart mıdır?

Cevap

Böyle bir zorunluluk bulunmamaktadır.

RUHSATLI BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER

Soru 1

Plazma Ana Dosyası (PMF) güncellemesi ne kadar sıklıkla yapılmalıdır?

Cevap

“Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek 1-Bölüm III-1.Biyolojik Tıbbi Ürünler” ve “Guideline on Requirements for Plasma Master File (PMF) Certification”da da yer aldığı üzere PMF güncellemeleri her yıl düzenli olarak yapılmalıdır. Ancak yıl içerisinde ayrıca güncelleme yapılırsa bu güncellemelerin de Kurumumuza sunulması gerekmektedir. Bu başvurular Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz doğrultusunda Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimine yapılır.

“Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği” Ruhsatın askıya alınması Madde 22 (d) bendi uyarınca söz konusu güncellemelerin Kurumumuza zamanında yapılmaması durumunda ilgili yönetmelik hükümleri uygulanacaktır. Yine “Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği” Ruhsat sahibinin sorumluluğu 25inci maddenin ikinci fıkrası gereği Ruhsat sahibi, ruhsatına sahip olduğu beşeri tıbbi ürünle ilgili tüm verileri sürekli olarak güncel tutma yükümlülüğündedir.

Soru 2

Etkin madde üretim yeri değişikliği başvurularında önerilen tesiste üretilen etkin madde ile üretilmiş bitmiş ürüne ait en az kaç aylık stabilite çalışma sonuçlarının sunulması gerekmektedir?

Cevap

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Kılavuzunda söz konusu değişiklik Tip II kapsamında olup sunulması gereken stabilite süresi için özel bir bilgi yer almamaktadır. Ancak ICH Q5C kılavuzunda da yer aldığı üzere etkin madde ve bitmiş ürün için uzun dönem stabilite çalışmaları en az 6 ay olarak sunulmadır.

Soru 3

Biyolojik ürünler için mevcut onaylı üretim tesisine aynı tesiste yeni bir bina/kat eklenmesi durumunda Kurum GMP belgesi gerekli midir?

Cevap

Evet gereklidir. Kurum tarafından düzenlenen GMP sertifikasında eklenen bina/kat hakkında bilgi yer almıyor ise, yapılan denetim kapsamında bahsi geçen bina/kat için de denetim yapıldığına ve sunulan GMP sertifikasının söz konusu değişikliği kapsadığına ilişkin Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlanan 08.08.2017 tarihli duyurumuz gereği İlaç Denetim Dairesi'nden yazı alınarak ilgili başvuruya eklenmesi gereklidir.

Söz konusu duyuru metni aşağıdaki linkte yer almaktadır.

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-27122018173846>

Soru 4

Farklı ürünler için aynı konudaki varyasyon başvurularının farklı tarihlerde yapılması mümkün müdür?

Cevap

Farklı ürünler için aynı konudaki varyasyon başvurularının değerlendirme süreçlerinde zaman kaybını önlemek adına eşzamanlı yapılması önerilmektedir.

Soru 5

Grip aşılarda suş değişikliğine bağlı yapılan başvurularda bilimsel değerlendirme süreci ne şekilde ilerlemektedir?

Cevap

Grip aşısı suş değişikliği başvuruları Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Kılavuz kapsamında Tip II varyasyon başvurusu olarak Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi'ne yapılmalıdır. Bu başvuruya onay alındıktan sonra satış izni onayı almak üzere Ruhsatlı İlaçlar Birimi'ne ve eş zamanlı olarak KÜB-KT değerlendirmesi için Farmakolojik Değerlendirme Birimi'ne başvurulmalıdır.

Soru 6

Bir beşeri tıbbi ürün için yeni bir çalışma hücre bankasının (WCB)/çalışma tohum lotu (WSL) eklenmesi durumunda nasıl başvuru yapılmalıdır?

Cevap

Onaylı bir kalifikasyon protokolünde detaylandırılan limitler/koşullar kullanılarak yeni bir WCB/WSL sunulursa, yeni WCB/WSL mevcut kalite güvence sistemi kapsamındadır ve bu durumda bir varyasyon başvurusunun yapılmasına gerek yoktur.

Dosyada yer alan WCB/WSL dokümantasyonu, yeni WCB/WSL 'lerin sunulması için onaylı bir kalifikasyon protokolü içermiyorsa, ruhsat sahibi tarafından B.I.a.2.a maddesinin 5 numaralı şartı yerine getirilemediğinden dolayı tip IB kapsamında bir B.I.a.2.z varyasyon başvurusu sunulmalıdır.

Yeni bir WCB/WSL hazırlanmasına yönelik bir kalifikasyon protokolü uygulamak için ruhsat sahibi tarafından B.I.a.2.c kapsamında bir tip II varyasyon başvurusu sunulmalıdır. Yeni bir WCB/WSL eklenmesi, bu tek tip II varyasyonunun bir parçası olarak kapsama alınabilir.

Onaylı bir standart prosedürde (protokolde) yapılan değişiklikler, değişikliğin karmaşıklığına bağlı olarak B.I.a.2.z kapsamında bir tip IB veya B.I.a.2.c kapsamında bir tip II varyasyon olarak sunulmalıdır. Yeni bir WCB/WSL eklenmesi, bu tek varyasyonun bir parçası olarak kapsama alınabilir.

Soru 7

Biyolojik beşeri tıbbi ürünler için yeni bir referans standardı kullanılması durumunda nasıl başvuru yapılmalıdır?

Cevap

Onaylı bir kalifikasyon protokolünde detaylandırılan limitler/koşullar kullanılarak yeni bir referans standart sunulursa, yeni referans standart mevcut kalite güvence sistemi kapsamındadır ve bu durumda bir varyasyon başvurusunun yapılmasına gerek yoktur.

Onaylı bir kalifikasyon protokolü yoksa, eski materyal hala mevcutsa ve her iki referans standart kullanılarak karşılaştırılabilirlik çalışma sonuçları sağlanabiliyorsa; ruhsat sahibi tarafından etkin madde için B.I.b.2.e veya bitmiş ürün için B.II.d.2.d. kapsamında bir tip IB varyasyon başvurusu sunulmalıdır.

Onaylı bir kalifikasyon protokolü yoksa, eski materyal artık mevcut değilse ve bu nedenle eski/yeni materyal ile doğrudan karşılaştırma mümkün değilse; ruhsat sahibi tarafından etkin madde için B.I.b.2.d veya bitmiş ürün için B.II.d.2.c kapsamında bir tip II varyasyon başvurusu sunulmalıdır.

Yeni bir referans standardın hazırlanmasına yönelik bir kalifikasyon protokolünün sunulması için ruhsat sahibi tarafından etkin madde için B.I.b.2.d veya bitmiş ürün için B.II.d.2.c kapsamında bir Tip II varyasyon başvurusu sunulmalıdır. Varyasyonun onaylanmasının

ardından, protokole göre yeni bir referans standardın sunulması, mevcut kalite güvence sistemi kapsamında olacaktır.

Soru 8

Ruhsatlı ürün varyasyon başvurularında Kurum tarafından bildirilen eksik yazısına cevaben sunulacak başvuru için talep edilen verilerin sunulması için 30 günlük sürenin yeterli olmadığı (ilave çalışma yapılması, yurtdışından belge beklenmesi, yeni veri üretilmesi gibi) 30 gün içinde Kuruma cevap başvurusunun sunulmaması durumunda taahhüt sunulması kabul edilebilir mi?

Cevap

Cevabın istenilen sürede sunulamayacağı durumlarda gerekçe ve cevabın sunulacağı tarih bilgisi ile birlikte belirtilen tarihte sunulacağının taahhüt edilmesi ve taahhüt edilen süre içinde de eksikliklerin sunulması sonrasında varyasyon başvurusuna ilişkin değerlendirme devam edecektir.

RUHSAT YENİLEME BAŞVURULARI (KALİTE)

Soru 1

Ruhsat yenileme başvurusu kapsamında sunulması gereken “Kalite Bilgisi Özeti” dokümanı Kuruma nasıl sunulur?

Cevap

Biyoteknolojik, Biyobenzer, Kan ürünü ve Aşı ürünleri için Ruhsat yenileme başvurusu kapsamında sunulması gerekli olan “Kalite Bilgisi Özeti” dokümanı “Ruhsat yenileme için Kalite Bilgisi Özeti sunumu” başvuru doküman tipi seçilerek Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi’ne sunulmalıdır.

Soru 2

Ruhsat yenileme için Kalite Bilgisi Özeti değerlendirilirken dosyada değişiklik yapılabilir mi? Varyasyon sunulabilir mi?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünlere Dair Ruhsat Yenileme Kılavuzu gereği ruhsat yenileme sırasında Bölüm II / Modül 3 kalite verilerinin güncellenmesi söz konusu değildir. Ruhsat sahibi, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 25 inci maddesinin ikinci fıkrası kapsamında ruhsat sahibi bu verileri sürekli olarak güncel tutma yükümlülüğüne sahip olduğundan güncellemelerin kalite bilgisi özeti sunulmadan önce tamamlanmış olması gerekmektedir.

Beşeri tıbbi ürüne ait ruhsatname eki sertifika bilgilerinde yer alan ancak söz konusu bilgilerin güncellenmesini gerektirecek ve değerlendirme süreci devam eden varyasyon başvurusu varsa, ruhsat yenileme için başvuru yapılmadan önce ürüne ait diğer başvuruların sonuçlanması gereklidir (Örneğin; Ürüne ait üretim, ambalajlama ve seri serbest bırakma yerlerinden herhangi birine ait değişiklik).

Soru 3

Kalite bilgisi özeti içerisinde ruhsata esas dosyanın Modül 3 bölümünde yer alan kalite verilerinde söz konusu ürünün ruhsatlandırılması sonrasında yapılan tüm değişikliklerin gösterilebilmesi için ilgili varyasyonun Kurumca onaylandığının bildirildiği resmi yazıların da sunulması gerekir mi?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Dair Ruhsat Yenileme Kılavuzu Ek-2’de yer alan “Ruhsatın Verilmesinden veya Son Yenilemeden İtibaren Onaylanan Varyasyon Başvuruları” formunda söz konusu ürünün ruhsatlandırılması sonrasında veya son yenilemeden itibaren yapılan tüm değişikliklerin gösterilmesi gerekmektedir. Bunun yanı sıra bu tabloda onaylanmış olarak gösterilen varyasyonlar için Kurum tarafından onaylandığının bildirildiği resmi yazıların da başvuruya ek olarak sunulması gerekmektedir.

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

FARMAKOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

Soru 1

Klinik Değerlendirme Birimi veya Farmakolojik Değerlendirme Birimi'nde KÜB-KT değerlendirme süreci devam eden bir başvuru varken, yeni bir KÜB-KT güncelleme gerekliliği olduğunda bu iki başvurunun birlikte değerlendirilebilmesi mümkün müdür?

Cevap

Başvuruda bulunulan ürün için Farmakolojik Değerlendirme Birimi'ndeki değerlendirmelerden önce; ürünlerin Klinik Değerlendirme Birimi'nde veya Farmakolojik Değerlendirme Birimi'nde başka güncel bir başvurusu olup olmadığı kontrol edilmektedir. Buna göre değerlendirme en güncel başvuru üzerinden yapılmaktadır.

Farmakolojik Değerlendirme Biriminde süreci devam eden başvuru varken yeni bir başvuru yapılması gerektiğinde, süreci devam eden başvuru ilgi tutularak yeni bir başvuru yapılmalıdır. Klinik Değerlendirme Biriminde süreci devam eden başvuru varsa süreç tamamlandıktan sonra Farmakolojik Değerlendirme Birimine başvuru yapılmalıdır. Ancak KÜB-KT güncelleme gerekliliği olduğunda Klinik Değerlendirme Biriminde süreci devam eden değişiklik uygulanmadan, son onaylı KÜB-KT metinleri üzerine yeni güncellemeler eklenerek başvuru yapılmalıdır.

Soru 2

KÜB-KT başvurularımızın incelenmesinde esas alınan format/versiyon hangisidir?

Cevap

KÜB-KT incelemeleri değişikliklerin gösterildiği pdf formatındaki renkli KÜB-KT metinleri üzerinden yapılmaktadır. Onay verilmesi durumunda temiz kopya tekrar incelenmektedir. KÜB- KT metinleri KÜB standart değerlendirme prosedürü, KT standart değerlendirme prosedürü ve KÜB kılavuzuna uygun olarak sunulmalıdır.

Soru 3

Eşdeğer ürünlerde referans ürüne bağlı olarak endikasyon güncellemesi olması durumunda Klinik Değerlendirme Birimi yerine Farmakolojik Değerlendirme Birimine mi başvuru yapılmalıdır? Sistem üzerinde Tip II endikasyon yerine Tip II KÜB-KT seçilerek mi ilerlenmelidir?

Cevap

Eşdeğer ürünler Türkiye'deki ruhsatlı referans ürüne göre endikasyon güncellemesi yapacak ise Farmakoloji Değerlendirme Birimine KÜB-KT eşdeğer ilaç güncelleme başvurusu yapmaları yeterlidir. Ancak Türkiye'deki ruhsatlı referans üründen farklı olarak yurt dışındaki referans ürüne göre endikasyon güncellemesi yapılacak ise Klinik Değerlendirme Birimine Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Kılavuzu Tip II – Endikasyon-Pozoloji Değişikliği başvurusu yapmalıdır.

Soru 4

Eşdeğer ürünlerin KÜB-KT metinlerindeki hangi değişiklikler için Farmakolojik Değerlendirme Birimi'ne Tip II varyasyon başvurusu yapılmalıdır?

Cevap

Eşdeğer ürünlerin prospektüsten KÜB-KT'ye ilk geçiş başvurularında ve Türkiye'deki ruhsatlı referans üründen farklı olarak yurt dışındaki referans ürüne göre KÜB-KT güncellemesi yapılması durumunda Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Kılavuzu doğrultusunda Tip II varyasyon başvurusu yapılmalıdır.

Soru 5

KÜB-KT metinleri için Kuruma yapılan güncelleme başvurusu inceleme sürecindeyken, referans doküman güncellenmesi olursa nasıl bir yol izlenmelidir?

Cevap

Bu gibi durumlarda eğer yeni güncelleme başvurusu yapılmamışsa ve eski güncelleme başvurusu inceleme sonucunda uygun bulunmuşsa tarafımızca “KÜB ve KT kayıt altına alınmıştır” ifadesi ile KÜB-KT'nin onaylandığı bilgisi resmi olarak bildirilmekte ve aynı resmi yazı ile yeni güncelleme için başvuru yapılması gerektiği bildirilmektedir.

Yapılan ilk başvurunun sonucu beklenmeksizin Kuruma KÜB-KT güncelleme başvurusu yapılacaksa üst yazıda bir önceki başvuru ilgi tutulmalıdır. Bu durumda inceleme güncel başvuru üzerinden yapılmaktadır.

Soru 6

KÜB' ün 4.6 Gebelik ve laktasyon ana başlığı altında bulunan “Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)” başlığı altına hangi bilgilerin yazılması gerekmektedir?

Cevap

KÜB'ün "Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)" başlığı altında doğum kontrolünün gerekli olup olmadığı hakkında bilgi verilmesi gerekmektedir.

Soru 7

Bitmiş ürünün bileşiminde (yardımcı maddeler) değişikliklerde Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatındaki Yardımcı Maddelere İlişkin Kılavuz gereği uyarı gerektiren yardımcı maddeler ve uyarıları tanımlı olduğundan, ilgili yönetmelik gereklilikleri yerine getirilen KÜB-KT'ler ile Farmakolojik Değerlendirme Birimi'ne başvuru yapılmasına gerek olmaksızın varyasyon onay tarihinden sonra KÜB-KT metinlerine yansıtılması mümkün müdür?

Cevap

26.09.2019 tarihli duyurumuzda da belirtildiği üzere formülasyon değişikliği için Farmakoloji Değerlendirme Birimi'ne başvuru yapılması gerekmektedir.

Hangi durumlarda Farmakolojik Değerlendirme Birimine KÜB-KT güncelleme başvurusunda bulunulabileceği hakkındaki bilgileri içeren duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/3609>

Soru 8

Referans ürünü çeşitli nedenlerle (ithal edilmeme, üretilmeme, pasifte olma) piyasada bulunmayan eşdeğer ürünlerin uluslararası veri tabanında SPC-PIL güncellemesi mevcut ise bu ürünlerin KÜB-KT güncellemesi nasıl yapılmaktadır?

Cevap

06.05.2020 tarihli resmi internet sitemizde yayımlanan referans seçimi ile ilgili duyuru kapsamında ülkemizde ilk ruhsat alan eşdeğer ürünün KÜB ve KT metinleri en güncel uluslararası referans dokümanlar doğrultusunda hazırlanmalıdır. Diğer eşdeğer ürünler bu ürünün güncellemelerini takip etmelidir.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/3816>

Soru 9

KÜB-KT metinlerindeki güvenlilik güncellemesi için hangi referanslar kaynak olarak alınmalıdır?

Cevap

06.05.2020 tarihli resmi internet sitemizde yayımlanan referans seçimi ile ilgili duyuruda belirtilen referanslar kaynak olarak alınmalıdır.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/3816>

Soru 10

Eşdeğer ürün KÜB-KT'lerine eklenmesi gereken güvenlik uyarılarını eklemek için referans ürünün güncelleme yapması beklenmeli midir?

Cevap

Standardizasyonun sağlanabilmesi için güncellemelerin referans ürünlere yansıtıldıktan sonra eşdeğer ürünlerin referans ürün KÜB-KT'sine göre güncelleme yapması gerekmektedir. Ancak referans ürün herhangi bir sebeple güncel değilse (ithal edilmeme, üretilmeme, pasifte olma) 06.05.2020 tarihli resmi internet sitemizde yayımlanan referans seçimi ile ilgili duyuru kapsamında ülkemizde ilk ruhsat alan eşdeğer ürünün KÜB ve KT metinleri en güncel uluslararası referans dokümanlar doğrultusunda hazırlanmalıdır. Diğer eşdeğer ürünler bu ürünün güncellemelerini takip etmelidir.

Soru 11

Biyobenzer ürünlerin KÜB-KT güncellemeleri hem referans ürün hem de kendi güncel SPC-PIL'leri doğrultusunda istendiğinden özellikle güvenlik güncellemelerinde hangisinin referans alınması gerektiği bilinmemektedir. Bu nedenle; tek bir referans seçilmesi mümkün müdür?

Cevap

Biyobenzer ürünlerin KÜB-KT güncellemelerinde söz konusu güncel güvenlik uyarılarının ilgili metinlere yansıtılması için hem referans ürün hem de kendi SPC-PIL'lerin incelenmesi gerekmektedir.

Soru 12

Eksik yazısına cevap verirken KÜB-KT Değerlendirme Formu'nun dahil edilmesi zorunlu mudur? Yoksa yalnızca ilk başvurular (varyasyon KÜB-KT güncelleme) için mi zorunludur?

Cevap

KÜB-KT değerlendirme formu Farmakolojik Değerlendirme Birimi'ne yapılacak her başvuruya eklenmesi zorunludur.

Soru 13

Ruhsatı askıya alınmış beşeri tıbbi ürünlerin KÜB/KT güncellemesi yapılması gerekli midir?

Cevap

Ruhsatı askıya alınmış beşeri tıbbi ürünler için yasal yükümlülükler Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği doğrultusunda ruhsatı askıda olmayan beşeri tıbbi ürünlerle aynıdır. Bu nedenle ruhsatı askıya alınmış beşeri tıbbi ürünler için KÜB-KT güncellemeleri yapılmalıdır.

Soru 14

Ruhsat geçerlilik süresinin dolmasından 9 ay önce yenileme başvurusunun sunulması gerekliliği nedeniyle, bu başvurunun ne zaman yapılması gerektiğine ve başvuru cevabının ne zaman alınacağına dair süre belirsizdir. Kılavuzda belirtilen 60 günlük sürenin tam olarak onay için mi yoksa ilk değerlendirme için mi olacağı hususunda değerlendirme süreçleri nasıldır?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 22 nci maddesinin (ğ) bendi kapsamında ruhsat sahibi KÜB/KT metinlerini sürekli olarak güncel tutmakla yükümlüdür. KÜB/KT'si güncel olmayan ürünler için ruhsat yenileme süreci beklenmeksizin güncellemelerin gereken değişikliklerle eş zamanlı olarak yapılması Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 22 nci maddesi gereği ruhsat sahibinin sorumluluğudur. Güncellemelerin yapılmadığının tespit edildiği ürünler için Yönetmeliğin 22 nci maddesi gereği ruhsat askı işlemleri başlatılmaktadır.

Yukarıda belirtilen açıklamalar doğrultusunda bir beşeri tıbbi ürünün ruhsat geçerlilik süresi dolmadan önceki 9 ay içerisinde herhangi bir zamanda söz konusu ürünün KÜB/KT bilgileri için güncellik tespiti başvurusu yapılabilir. Kılavuzda belirtilen 60 günlük süre KÜB- KT onay süresidir. Ruhsat yenilemeye esas KÜB/KT güncellik başvurusunda KÜB/KT değerlendirme formunun eksiksiz olarak doldurulup başvuruya eklenmesi gerekmektedir.

RUHSATLANDIRMA BİRİMİ

Soru 1

GMP sertifikası gibi yurt dışından temin edilen tüm resmi belgeler apostil şerhli sunulmak zorunda mıdır?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8inci Maddesi ikinci fıkrası doğrultusunda yurt dışından temin edilen tüm resmî belgeler apostil şerhli veya konsolosluk onaylı olması gerekmektedir. Apostil tasdik şerhine taraf ülkelerden temin edilen resmi belgelerin apostil şerhli, apostil tasdik şerhine taraf olmayan ülkelerden temin edilen resmi belgelerin ise konsolosluk onaylı olması gerekmektedir. Bununla birlikte Ruhsatlandırma Birimi tarafından talep edilen yurt dışından temin edilen tüm resmî belgeler için satış izni başvurusundan önce sunulması koşulu ile apostil şerhi veya konsolosluk onayı aranmaksızın güncel belgeler ile ruhsatlandırma işlemi tamamlanabilecektir.

Apostil işlemlerine ilişkin 06.06.2023 tarihli duyurumuz (<https://www.titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-06062023153535>) güncelliğini yitirmiş olup geçerli değildir. Ruhsatlandırma süreci devam eden ürünlere ilişkin yukarıda belirtildiği üzere ilgili iş ve işlemler yürütülecektir.

Soru 2

EUDRA GMP ve FDA resmi internet adresinde bulunan GMP sertifikaları için apostil onayı gerekmekte midir?

Cevap

EUDRA GMP ve FDA resmi internet adresinde yer alan GMP sertifikaları; Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 8inci Maddesi birinci fıkrası s ve l bentleri doğrultusunda GMP belgelerinin fiziki olarak düzenlenemediği durumlarda Kurumumuzca kabul edilen bilgi ve belgeler kapsamındadır. Eudra GMP, FDA resmi internet adreslerinden alınan GMP belgeleri için apostil şerhi gerekmemektedir.

FDA resmi internet adresinden alınan ekran görüntüsünde tesis ismi, adres bilgisi, izin verilen işlemler ve geçerlilik tarihi yer almalıdır. Eudra GMP resmi internet adresinden alınan GMP belgesinin geçerlilik süresi devam eden, ilgili faaliyete ilişkin düzenlenen son GMP belgesi olması gerekmektedir.

Soru 3

Ruhsatlandırma süreçlerindeki ürünler için fiziksel evrak girişi yapabilir miyiz?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 6 ıncı maddesinin 4.bendi gereği Kurum tarafından gerekli görüldüğü haller, mücbir sebepler veya zorunlu haller dışında; ruhsat başvuruları sadece elektronik olarak kabul edilir ve ruhsatlandırma sürecindeki tüm yazışmalar sadece elektronik ortamda gerçekleştirilir. Bu doğrultuda ruhsatlandırma süreçlerinde fiziksel evrak talep edilmemektedir.

Soru 4

Ruhsat süreci başlatılan bir ürün için ruhsat değerlendirme süreci içerisinde endikasyon ilavesi yapılması mümkün müdür?

Cevap

24.12.2021 tarihli duyurumuz doğrultusunda “Zorunlu Haller Kapsamındaki CTD Değişim Başvurusu” doküman tipi seçilerek başvuru yapılır, gerekçe değerlendirilerek karar verilir.

Gerekçenin uygun bulunması durumunda Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz referans alınarak sunulacak evrakların “Ruhsat sürecinde Kurum talebi doğrultusunda sunulan cevap dokümanları/değişiklik/düzenlemelere ait ilgili CTD dokümanları” doküman tipi seçilerek Ruhsatlandırma Birimine sunulması gerekmektedir.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

<https://titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-24122021204759>

Soru 5

Ruhsat kesim aşamasında bir ülkenin ruhsat sertifikasını sunarken o ülkedeki ruhsat sahibinin ticari ünvanı ile şirketin global merkezi arasındaki ilişkiyi gösteren deklarasyon talep edilmektedir. Her ülkedeki ticari ünvan farklı olabildiğinden bu tür taleplere nasıl yanıt verilmelidir?

Cevap

İthal/Lisanslı ürünler için ruhsat sahibinin lisansör firma tarafından yetkilendirilmiş olması gerekmektedir. Yurtdışı ruhsat örneğindeki ya da Farmasötik Ürün Sertifikasındaki ruhsat sahibi ile lisansör firma farklı firmalar ise iki firma arasındaki ilişkiyi gösterir belgenin sunulması gerekmektedir.

Soru 6

Bitmiş ürün seri analizlerinin başka bir laboratuvarında yapılacak olması durumunda, ruhsat dosyasında sunulması gereken evraklar nelerdir? Bu laboratuvarın değişmesi durumunda, nasıl ilerlenmelidir?

Cevap

Ruhsat süreci devam eden ürünler için seri analizlerinin yapıldığı mevcut laboratuvarın değişmesi durumunda Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlı 24.12.2021 tarihli duyurumuz doğrultusunda “Zorunlu Haller Kapsamındaki CTD Değişim Başvurusu” doküman tipi seçilerek başvuru yapılır, gerekçe değerlendirilerek karar verilir. Gerekçenin uygun bulunması durumunda Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz referans alınarak sunulacak evrakların “Ruhsat sürecinde Kurum talebi doğrultusunda sunulan cevap dokümanları/değişiklik/düzenlemelere ait ilgili CTD dokümanları” doküman tipi seçilerek Ruhsatlandırma Birimine sunulması gerekmektedir.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

<https://titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-24122021204759>

Soru 7

Ruhsatlandırma sürecinde KÜB-KT’si Farmakolojik Değerlendirme tarafından uygun bulunan ürünler için klinik değerlendirme sonucunun da uygun olduğu mu kabul edilmelidir?

Cevap

Evet. Ruhsatlandırma sürecindeki eşdeğer tıbbi ürünler dışındaki beşeri tıbbi ürünlere(ait KÜB-KT metinleri önce klinik açıdan Klinik Değerlendirme Birimi tarafından değerlendirilmektedir. Klinik açıdan onaylandıktan sonra farmakolojik değerlendirme açısından Farmakolojik Değerlendirme Birimi tarafından değerlendirilmektedir.

Soru 8

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 8 (s) doğrultusunda istenen etkin madde beyanı nasıl olmalıdır?

Cevap

Etkin madde üretim yerleri ile ilgili olarak sunulacak beyan örneği aşağıdaki gibidir:

«Ruhsat başvurusunda bulunulan isimli ürünün(ad/adres)... nde yer alan etkin madde üretim tesisinde iyi imalat uygulamaları ve iyi dağıtım uygulamaları kapsamında faaliyet gösterildiğini taahhüt ederim.» şeklinde beyanın; üretim yeri izin sahibi/ruhsat sahibi tarafından sunulması gerekmektedir.

Soru 9

İlk satış izni başvurularında depolama yerine ait hangi belgelerin sunulması gerekmektedir?

Cevap

Depolama yerine ait bilginin üst yazıda sunulması ve ayrıca Kurumumuzca düzenlenen güncel belgeyi (üretim yeri izin belgesi veya ecza deposu ruhsatnamesi), gerekli olduğu durumda taraflar arasında ürünün depolanmasına yönelik olarak imzalanmış belgeyi ve taraflara ait ticari sicil tasdiknamelerinin sunularak satış izni başvurusunun ekine eklenmesi gerekmektedir.

Soru 10

Satış izni başvurusunda sunulmuş Sorumluluk Hizmet Paylaşım Belgesinde depolama alanında sekonder ambalajlama hizmeti alınacağına dair ifadenin mevcut olması halinde, satış izni onayını müteakip depolama hizmeti alınan tesiste sekonder ambalajlama yapılabilir mi?

Cevap

Satış izni başvurusu ekinde sunulan sözleşme; depolama hizmeti açısından değerlendirilmektedir. Söz konusu sözleşmede yer alan sekonder ambalajlamaya ilişkin faaliyet satış izni başvurusunda değerlendirilmemektedir. Ürüne düzenlenen sertifikada yer alan sekonder ambalajlama tesisinde sekonder ambalajlama faaliyeti yürütülmeli ve herhangi bir tesis ilavesi istendiğinde; “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz” un ilgili maddesi kapsamında ilgili birime varyasyon başvurusu yapılarak onay alınmalıdır.

Soru 11

Ruhsatlandırma sürecinde istenen eksikliklerin (örneğin kalite eksikliklerinin) tamamlandıkça ayrı başvurularda sunulması uygun mudur?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 13üncü maddesi birinci fıkrası c bendi doğrultusunda; ön değerlendirme süreci haricinde tarafımızca talep edilen bilgi ve belgelerin veya sunulacağı tarih bilgisiyile birlikte, bu bilgi ve belgelerin sunulamadığına ilişkin gerekli açıklamanın en geç otuz gün içinde sunulması gerekmektedir:

Talep edilen bilgi ve belgelerin tümünün sunulabileceği durumda otuz gün içinde başvuru yapılması,

Talep edilen bilgi ve belgelerin tümünün otuz gün içinde sunulamadığı durumda sunulacak taahhütte bu bilgi ve belgelerin Kuruma sunulacağı tarih bilgisinin net olarak belirtilmesi gerekmektedir. Tüm belgelerin “tamamlandığında sunulacağına” dair tarih bilgisi

belirtmeksizin düzenlenen taahhütler kabul edilmemektedir. Talep edilen bilgi ve belgelerin tümünün tek başvuru ile sunulması gerekmektedir.

Soru 12

Etkin madde veya bitmiş ürün üretim tesisi isim değişikliği olması durumunda, ruhsat kesim sürecinde ilgili tesislerin güncel GMP sertifikaları sunulduğunda uyumsuzluk yaratacağı için, ruhsat öncesi değişiklik başvurusu olarak sunulabilir mi?

Cevap

Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlı 24.12.2021 tarihli duyurumuz doğrultusunda “Zorunlu Haller Kapsamındaki CTD Değişim Başvurusu” doküman tipi seçilerek başvuru yapılır, gerekçe değerlendirilerek karar verilir. Gerekçenin uygun bulunması durumunda Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kulavuz referans alınarak sunulacak evrakların “Ruhsat sürecinde Kurum talebi doğrultusunda sunulan cevap dokümanları/değişiklik/düzenlemelere ait ilgili CTD dokümanları” doküman tipi seçilerek Ruhsatlandırma Birimine sunulması gerekmektedir.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

<https://titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-24122021204759>

Soru 13

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 13üncü madde doğrultusunda başvurunun usulden reddi işlemi hangi aşamadaki ürünlere uygulanmaktadır? Başvurusu usulden reddedilen ürünler için tekrar başvuru yapabilir miyiz?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 13üncü Maddesi birinci fıkrasının c bendi gereği bilimsel/idari aşamadaki ruhsatlandırma süreci devam eden ürünler için ilgili madde gereği tarafımızca istenen bilgi/belgelere otuz gün içinde cevap/taahhüt sunulmayan ürünlerin başvurusu usulden reddedilmektedir. Otuz günlük sürenin başlangıcı; Kurumumuzca bilgi/belge talep edilen resmi yazı tarihinin bir gün sonrası olarak kabul edilmektedir.

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 13üncü Maddesi üçüncü ve dördüncü fıkraları doğrultusunda başvurusu usulden reddedilen ürünler yeniden ruhsat başvurusu yapabilmektedir. Söz konusu ürünler için yeniden ruhsat başvurusu yapılması durumunda varsa Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından verilmiş ruhsatlandırma ve/veya denetim süreçlerinde öncelik kararları ve Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığınca veya radyofarmasötik ürünler için Türkiye Enerji, Nükleer ve Maden Araştırma Kurumunca

yapılan analizler için; sonuçlanan ve devam eden analizlere ilişkin düzenlenen analiz raporları uygun bulunması halinde geçerli sayılarak ilgili ürünlerin ruhsatlandırma süreçleri doğrudan başlatılır. Ve başvuruda Kurumumuzca onaylanan değişikliklerin yansıtılmış olduğu güncel dosya ve değişikliklerin yansıtıldığına dair taahhüt dosyada sunulmalıdır.

İade öncesi bilimsel/idari aşamada tamamlanması talep edilen eksikliklerin başvuruya eklenmesi, kronolojik bilginin ve bu doğrultuda güncellenen modül kısımlarına ilişkin bilginin yeni ruhsat başvurusuna eklenmesi önerilmektedir.

Soru 14

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 18inci maddesi doğrultusunda tarafımıza ruhsatlandırılmasının uygun bulunmadığı ve itiraza ilişkin üç yazılı ve iki sözlü cevap hakkımız olduğu bildirildi. Söz konusu yazıya 30 gün mü yoksa 45 gün içinde mi cevap verilmesi gerekmektedir?

Cevap

*Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 18inci maddesi doğrultusunda söz konusu ürünün ruhsatlandırılmasının uygun bulunmadığı ve itiraz hakkı verildiği bildirilen resmi yazılara yine aynı Yönetmeliğin 13üncü maddesi birinci fıkrası c bendi “Ön değerlendirme süreci haricinde Kurum tarafından talep edilen bilgi ve belgelerin veya sunulacağı tarih bilgisiyile birlikte, bu bilgi ve belgelerin sunulamadığına ilişkin gerekli açıklamanın en geç otuz gün içinde Kuruma sunulmaması.” doğrultusunda **otuz gün** içinde cevap verilmesi gerekmektedir.*

*Bununla birlikte Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 19 uncu maddesi doğrultusunda söz konusu ürünün ruhsatlandırılmasının uygun bulunmadığı bildirilen resmi yazılara ise yine aynı maddenin birinci fıkrası “Ruhsat başvurusunun esastan reddi halinde karar gerekçeli olarak başvuru sahibine bildirilir veya bildirim yapılamaması halinde Kurum internet sitesinde ilan edilebilir. Başvuru sahibinin karara karşı bildirim veya ilan tarihinden itibaren kırk beş gün içinde Kuruma itiraz etme hakkı vardır. Kırk beş gün içinde itiraz edilmediği takdirde, başvuru belgeleri sahibine iade edilir. Başvuru sahibinin belgeleri iade almaması durumunda; 18/10/2019 tarihli ve 30922 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Devlet Arşiv Hizmetleri Hakkında Yönetmelik hükümleri uygulanır.” doğrultusunda **kırk beş gün** içinde cevap verilmesi gerekmektedir.*

Soru 15

Ruhsatlı ürünler için de usulden ret işlemi yapılıyor mu?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 13üncü Maddesi doğrultusunda usulden ret işlemi; CTD ön değerlendirme ve ruhsatlandırma sürecindeki (ilaç ruhsat belgesi tahakkuk süreci dâhil) ürünlere uygulanmaktadır. Söz konusu hüküm doğrultusunda ruhsatlı ürünlere usulden ret işlemi uygulanmamaktadır.

Soru 16

Ruhsatlandırma sürecinde yer alan ürün için bilimsel değerlendirme aşamasında (örn: Klinik Değerlendirme Birimince) yazılan eksiklik yazılarına cevaben sunulacak başvuru hangi birime yapılmalıdır?

Cevap

Ruhsatlandırma sürecinde yer alan ürünler için Kurumumuzca yazılan eksiklik yazılarına cevaben yapılacak tüm başvurular sadece Ruhsatlandırma Birimine yapılmalıdır. Bu ürünler kapsamında Ruhsatlandırma Birimi dışındaki birimlere başvuru yapıldığı takdirde; ilgili birim tarafından doküman tipinin uygun olmadığı belirtilerek başvuruların değerlendirmeye alınmayacağı bildirilecektir. Ayrıca 03.01.2024 tarihinde yayımlanan Hizmet Bedellerinin Belirlenmesi ve Güncellenmesine İlişkin Usul ve Esasları dokümanında da belirtildiği üzere başvuru ücretleri iade edilmeyecektir.

<https://www.titck.gov.tr/mevzuat/hizmet-bedellerinin-belirlenmesi-ve-guncellenmesine-iliskin-usul-ve-esaslar-03012024160659>

Soru 17

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği doğrultusunda ara ürün izin belgesi iptal edilen ürünlerin üretilmiş stoklarının olması durumunda söz konusu ürünler piyasaya arz edilebilir mi?

Cevap

*Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Geçici Madde 1'i doğrultusunda izin belgesi iptal edilen ara ürünler için; **11.12.2023 tarihinden önce üretilmiş olması koşuluyla, ITS'ye üretim bildirimini yapılan ara ürünler raf ömrü boyunca piyasada bulunabilir.***

Soru 18

Ambalaj boyutu değişikliğine ilişkin yapılan varyasyon başvurularının onaylanması sonrası satış izni başvurusu hangi birime yapılmalıdır?

Cevap

Yalnızca ilk satış izni başvurusu Ruhsatlandırma Birimince değerlendirilmektedir. Ruhsata esas onaylı hiçbir ambalaj boyutu için satış izni uygunluğu bulunmayan bir ürün için ambalaj boyutu varyasyon onayı sonrası ilk satış izni kapsamında olacağından Ruhsatlandırma Birimine başvurması gerekmektedir. Fakat daha önce herhangi bir ambalaj boyutu için satış izni uygunluğu mevcutsa başvurunun Ruhsatlı İlaçlar Birimine yapılması gerekmektedir. Yukarıda belirtilen durumlarda yanlış birimlere yapılan başvurular değerlendirmeye alınmamakla birlikte Kurumumuzca yayımlanan Hizmet Bedellerinin Belirlenmesi ve Güncellenmesine İlişkin Usul ve Esaslar doğrultusunda yanlış yapılan başvuruya ilişkin ücret iade edilmemektedir.

<https://www.titck.gov.tr/mevzuat/hizmet-bedellerinin-belirlenmesi-ve-guncellenmesine-iliskin-usul-ve-esaslar-03012024160659>

Soru 19

Hibrit başvuru türü ile ruhsat başvurusu yapılan ürüne ruhsat düzenlendiğinde, EBYS ilaç sorgulama ekranındaki Referans/Eşdeğer bölümünde “Eşdeğer” seçeneği mi “Hibrit” seçeneği mi işaretli olacaktır?

Cevap

Ruhsat düzenlenen ürünlere ilişkin; EBYS ilaç sorgulama ekranında Referans/Eşdeğer bölümünde, ruhsat başvurusuna esas bilgiler yerine ruhsat düzenleme aşamasındaki son durum bilgisi yer almaktadır. Hibrit devam eden bir ruhsat başvurusunun yine hibrit başvuru türü ile ruhsatlandırma sürecini tamamlaması durumunda ilgili sekme “Hibrit” olarak seçilmektedir. Ancak hibrit ruhsat başvurusu yapılan bir ürün ruhsatlandırma süreci içerisinde eşdeğer ürün kategorisine dahil olduğunda (eşdeğer ürün statüsünde değerlendirilebilecek başka bir hibrit başvuru yapılmış ürünün ruhsatlanması durumunda), ruhsatlandırılma sonrası ilgili ekrandaki sekme “Eşdeğer” olarak seçilmektedir.

03.01.2024 tarihinde yayımlanan Hizmet Bedellerinin Belirlenmesi ve Güncellenmesine İlişkin Usul ve Esasların 5 inci maddesinin yedinci fıkrası “Ruhsatlandırma süreci başlayan ürünler için, başvuruda seçilen ve Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 9 uncu maddesinde yer alan başvuru türünün, Kurumca yapılan değerlendirme neticesinde ruhsatlandırma süreci başlangıcındaki başvuru türünden farklı olması gerekliliğinin tespit edildiği durumlarda ilgili başvuru türü ücretinin yüksek olması halinde oluşan ücret farkı Kurumca ek tahakkuk oluşturularak tamamlanır.” doğrultusunda işlemler yürütülmektedir.

Hibrit başvurular referans tıbbi ürün tanımına uygun olmayan, dünyada eşdeğer ürün statüsünde olan fakat ülkemizde ilk defa ruhsatlanacak etkin maddeleri içeren beşeri tıbbi ürünler için yapılacak hibrit başvurular için “Ruhsat Başvurusu -I (Yeni etkin madde, Bilinen etkin madde, Bibliyografik başvuru, Hibrit, Sabit Kombinasyon, Biyobenzer, İleri Tedavi Tıbbi Ürünler)” ücretlendirilmesi uygulanır.

<https://www.titck.gov.tr/mevzuat/hizmet-bedellerinin-belirlenmesi-ve-guncellenmesine-iliskin-usul-ve-esaslar-03012024160659>



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

RUHSATLI İLAÇLAR BİRİMİ

Soru 1

İlacın kullanımını kolaylaştırmak ve oluşabilecek riskleri azaltmak adına dış ambalaja multimedya karekod (QR kod) ilavesi uygulama süreci nasıldır?

Cevap

Ambalaj üzerinde yer alacak QR kodlarına ilişkin Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatına İlişkin Kılavuzu 28.07.2023 tarihinde güncellenmiş olup; ilgili Kılavuz hükümleri uyarınca ambalaj üzerine multimedya karekod ilavesi mümkündür. Bu doğrultuda “İç-dış ambalaj değişiklik başvurusu (dizayn değişikliği kapsamına girmeyen)” doküman tipi üzerinden yapılması gereken QR kod başvurularında “Multimedya karekodda yer alan içeriğin KT’de yer alan bilgiler dışında herhangi bir bilgi içermediğine dair” taahhüt sunulmalıdır. Buna bağlı olarak ayrıca bir onay başvurusuna gerek olmaksızın KT’de yapılan güncellemelerin QR kod bilgilerine yansıtılması gerekmektedir.

Kullanma talimatını güncellenmesi gerektiren hallerde ilgili güncellemeye ilişkin başvuru Kurum tarafından onaylandıktan sonra söz konusu multimedya karekodda yer alan kullanma talimatı metninin de 30 gün içerisinde güncellenmesi gerekmektedir.

Soru 2

Ürün isminde yapılan değişikliklerin dış ambalajda Braille baskısına yansıtılması gerekmekte midir?

Cevap

Kurumca onaylanan isim değişikliğinin Braille baskısına da yansıtılması zorunludur. Ancak Braille baskısı uygulamaya geçişi için Ruhsatlı İlaçlar Birimine ayrı bir başvuru yapılması gerekli değildir. Braille baskılı ambalaj örneği Kurumumuzca talep edildiği takdirde sunulmalıdır. 31.12.2018 tarihinden sonra isim değişikliğinin Braille baskısına yansıtılmadığı tespit edilen ürünler için Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 22. maddesi Hükümleri gereği gerekli işlemler başlatılacaktır.

Soru 3

Ruhsat devri başvurusu değerlendirilmesi sırasında bazı durumlarda Kurum tarafından ürüne ilişkin varyasyon başvurusu yapılması talep edilmektedir. Bu gibi durumlarda ürüne ilişkin devir süreci sonuçlanmadan söz konusu ürüne ilişkin varyasyon başvurularının nasıl yapılması gerekmektedir?

Cevap

Ruhsat devri öncesinde ürüne ilişkin tüm varyasyonların ilgili tarih itibari ile sonuçlanmış olması esastır. Ancak devir başvurusu sonrasında güncelleme gerekliliği tespit edilen hususlara

ilişkin varyasyon başvuruları mevcut Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 26 ıncı maddenin ikinci fıkrasının (b) bendi “Ancak Kurum tarafından gerekli görülen hallerde, mevcut ürün dosyasına ilişkin olarak güncellemeler ve varsa eksikliklerin giderilmesine yönelik işlemler için başvuru yapılması talep edilebilir.” hükmüne istinaden; Ruhsatlı İlaçlar Birimine, Ruhsat Devri (İdari) Tip IA ve Ruhsat Devri (İdari) Tip IB; Ruhsatlı İlaçlar Teknolojik Değerlendirme Birimine ise Ruhsat Devri (Kalite) Tip II doküman tipleri üzerinden başvuru yapılır.

Soru 4

Kurum talebi ile uyarı gerektirmesi/uyarı gerektirmediği için yardımcı maddelerin veya araç uyarılarının eklenmesi/çıkarılması ile iç/dış ambalajın değişmesi durumunda, söz konusu ambalaj için dizayn değişikliği başvurusu gerekli midir?

Cevap

25.04.2017 tarihli “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği” ve 28.07.2023 tarihli “Beşeri ve Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatındaki Yardımcı Maddelere İlişkin Kılavuz” doğrultusunda gerekli bilgilerin ambalaja uygulandığı durumlar dizayn değişikliği kapsamında değerlendirilmemektedir. Bu başvurular için Ruhsatlı İlaçlar Birimi’ne “İç- dış ambalajda değişiklik başvurusu (dizayn değişikliği kapsamına girmeyen)” doküman tipi ile başvuru yapılmalıdır.

Soru 5

Revizyon işlemlerinde ruhsatname ve sertifika aslının beraberce sunulması gerekmekte midir?

Cevap

Revizyon başvurularında sadece sertifika aslının sunulması gerekmektedir.

Soru 6

Varyasyon onayı sonrası eski tip ruhsatnameye şerh düşülmesi gerekiyorsa hangi doküman tipinden başvuru yapılması gerekir?

Cevap

Eğer ürün eski tip -sertifikasız ruhsatnameye- sahip ise 26/04/2022 tarihli “Şerh-revizyon işlemleri ve yeni tip ruhsatnamelere geçiş” hakkındaki duyuruya göre hareket edilmeli ve sertifikalı ruhsata geçiş için “Sertifikalı ruhsata geçiş başvurusu” doküman tipi üzerinden ruhsatname aslı, maliye harç makbuzu ve sertifikalı ruhsata geçiş bilgileri tablosu beraberinde ilgili varyasyonun değerlendirildiği birime başvuru yapılmalıdır.

Duyuru linki aşağıda yer almaktadır:

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/4231>

Soru 7

Ruhsatnameye esas bilgilerin ESY’de güncellenmesi/hatalı bilgilerin düzeltilmesi için nasıl bir yol izlenmelidir?

Cevap

elektronikveri@titck.gov.tr adresine talep ile birlikte ürüne ait ruhsatname örneği, talep edilen düzeltmeye ilişkin Kurum tarafından düzenlenen onay yazıları ve ruhsat dosyasının ilgili bilgilerin gönderilmesi gerekmektedir.

Soru 8

Ruhsatı askıya alınmış beşeri tıbbi ürünlerin KÜB/KT güncellemesi yapılmasının gerekli midir?

Cevap

Ruhsatı askıya alınmış beşeri tıbbi ürünler için yasal yükümlülükler Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği doğrultusunda ruhsatı askıda olmayan beşeri tıbbi ürünlerle aynıdır. Bu nedenle ruhsatı askıya alınmış beşeri tıbbi ürünler için KÜB-KT güncellemeleri yapılmalıdır.

Soru 9

Beşeri tıbbi ürünler için “Nitrozaminler Hakkında Bilgilendirme” başvuruları hangi birime yapılmalıdır?

Cevap

02.09.2022 - İlaç Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı’nın “Nitrozamin Safsızlıkları Hakkında Bilgilendirme” duyurusu doğrultusunda ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için “Ruhsatlı İlaçlar Teknolojik Değerlendirme Birimi” ne, ruhsatlandırma süreçleri devam eden beşeri tıbbi ürünler için ise “Ruhsatlandırma Birimi”ne başvuru yapılması gerekmektedir.

Soru 10

Ruhsat yenileme başvurularında KÜB/KT’nin güncel olduğu durumlarda, tekrar Farmakolojik Değerlendirme Birimine başvuruda bulunmadan KÜB-KT’nin güncelliğine dair taahhüt ile ruhsat yenilemeye başvurulması mümkün müdür?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 22 nci maddesinin (ğ) bendi kapsamında ruhsat sahibi KÜB/KT metinlerini sürekli olarak güncel tutmakla yükümlüdür. KÜB/KT'si güncel olmayan ürünler için ruhsat yenileme süreci beklenmeksizin güncellemelerin gereken değişikliklerle eş zamanlı olarak yapılması Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 22 nci maddesi gereği ruhsat sahibinin sorumluluğudur. Güncellemelerin yapılmadığının tespit edildiği ürünler için Yönetmeliğin 22 nci maddesi gereği ruhsat askı işlemleri başlatılmaktadır.

Yukarıda belirtilen açıklamalar doğrultusunda bir beşeri tıbbi ürünün ruhsat geçerlilik süresi dolmadan önceki 9 ay içerisinde herhangi bir zamanda söz konusu ürünün KÜB/KT bilgileri için güncellik tespiti başvurusu yapılabilir. Kılavuzda belirtilen 60 günlük süre KÜB- KT onay süresidir. Ruhsat yenilemeye esas KÜB/KT güncellik başvurusunda KÜB/KT değerlendirme formunun eksiksiz olarak doldurulup başvuruya eklenmesi gerekmektedir. Bu nedenle Ruhsatlı İlaçlar Birimine başvuru yapılmadan önce Farmakolojik Değerlendirme Biriminden KÜB/KT güncelliğine dair başvuru yapılması ve söz konusu başvuru onaylanmış olmalıdır. Taahhütle başvuru yapılmaz.

Soru 11

KÜB/KT revizyonu gereken hallerde ilgili güncelleme ruhsat yenileme dosyasına eklenebilir mi?

Cevap

18.05.2023 tarihinde yayımlanmış olan “Beşeri Tıbbi Ürünler Dair Ruhsat Yenileme Kılavuzu” doğrultusunda Ruhsatlı İlaçlar Birimine yapılacak olan ruhsat yenileme başvurusu esnasında KÜB/KT güncellemeleri değerlendirilmez. Bu nedenle güncelleme gereksinimi olan KÜB/KT'ler için Ruhsatlı İlaçlar Birimine başvuru yapılmadan önce Farmakolojik Değerlendirme Biriminden KÜB/KT güncelliğine dair başvuru yapılması ve söz konusu başvuru onaylanmış olmalıdır.

Soru 12

Ortak pazarlanan beşeri tıbbi ürünlerle ilgili ruhsat yenileme süreçleri nasıl yürütülmelidir?

Cevap

18.05.2023 tarihinde yayımlanmış olan “Beşeri Tıbbi Ürünler Dair Ruhsat Yenileme Kılavuzu” gereği ortak pazarlanan beşeri tıbbi ürünlerin ruhsat yenileme başvuruları da Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 21 inci Maddesi hükümleri uyarınca beş yıllık sürenin dolmasından dokuz ay önce Kuruma sunulur. Kılavuzun yayımlanmasından önce

ruhsat yenilemesi tamamlanan ana ürünün ortak pazarlanan ürünleri için ruhsat yenileme başvurusunda kalite bilgi özeti onayı aranmaz. Ancak ana ürün için ruhsat yenileme başvurusunun Kurumca onaylandığına dair yazının tarafımıza sunulması gerekmektedir.

Ortak pazarlanan ürünler için; ana ürün için Kılavuzun yayımlanmasından sonra ruhsat yenileme başvurusunda bulunmuş ise; ana ürüne ait kalite bilgi özeti onayının başvuruda sunulması gerekmektedir. Ortak pazarlanan ürün için ayrıca kalite bilgi özeti onayı başvurusu yapılmasına gerek yoktur.

Soru 13

Devir sonrası eski barkodlu stok ürünlerin piyasaya sunulması mümkün müdür?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 26 ıncı maddesi; “Talep olması halinde; ruhsatı devreden ve devralan firmaların yazılı ve noter tasdikli mutabakatı koşulu ile yeni ruhsatın düzenlendiği tarihten sonra altı ay süre ile eski barkodlu ürünlerin üretilmesine ve sadece devralan firma tarafından piyasaya sunulmasına izin verilir. Bu durumdaki ürünlerin üretim bildirimlerine ilişkin kontrol işlemleri İlaç Takip Sistemi üzerinden gerçekleştirilir. Bu ürünler, miatları doluncaya kadar piyasada bulunabilir. İthal edilirken devredilen ürünlerin devreden firma tarafından piyasaya arzı durdurulur. Yeni ruhsatın düzenlendiği tarihten sonra altı ay süre ile eski barkodlu ürünler devreden firma tarafından ruhsatı devreden ve devralan firmaların yazılı ve noter tasdikli mutabakatı koşulu ile ithal edilebilir. Ancak bu ürünler devreden firma tarafından İlaç Takip Sistemine üretim bildirimini yapılması ve ürünlerin İlaç Takip Sistemi üzerinden devralan firmaya devredilmesi koşulu ile piyasaya arz edilebilir.” hükmüne istinaden eski barkodlu ürünler hakkında İTS Birimine başvuru yapılarak, ilgili ürünler piyasaya verilebilir.

Soru 14

Beşeri Tıbbi Ürün isimlendirmesi konusunda dikkat edilmesi gereken hususlar nelerdir?

Cevap

“Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatına İlişkin Kılavuz”unda; “Ruhsatlandırma başvurusu yapılmış veya ruhsatlandırılmış her beşeri tıbbi ürün ismi herhangi bir beşeri tıbbi ürün ismiyle iltibasa yol açmayacak şekilde seçilmelidir. Bir beşeri tıbbi ürünün ticari ismi, sadece marka sahibinin muvafakatı olması halinde ve ürünlerin endikasyonlarının aynı, yitiliklerinin farklı olması koşuluyla farklı bir başvuru/ruhsat sahibi

tarafından kullanılabilir.” hükmüne yer verilerek, örnekler beraberinde açıklamalar mevcut olup; beşeri tıbbi ürünlerin isimlendirilmesine dair kılavuz çalışmaları devam etmektedir.

Soru 15

Ambalajları üzerinde araç ve makine kullanımı hakkında uyarı üçgeni bulunan ilaçlar için güncel renklerdeki uyarı üçgenine geçiş süreci nasıl olacaktır?

Cevap

Ambalaj üzerinde yer alacak uyarı üçgenlerinin rengine karar verilebilmesine ilişkin öncelikle Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatına İlişkin Kılavuzu'nun ekinde etkin madde tablolarına yer verilmiştir. Tablolarda belirtilen hususlar çerçevesinde ilgili beşeri tıbbi ürüne uygun olan uyarı üçgeni rengi seçilmelidir.

Ambalajda yapılacak tek güncellemenin uyarı üçgeni rengi olduğu beşeri tıbbi ürünler için stok ambalaj kullanımı için Ruhsatlı İlaçlar Birimine ayrı bir başvuru yapılması ve onay alınması gerekli değildir.

Ambalaj Kılavuzunun Geçici Madde 1 hükmüne istinaden 01.01.2025 tarihi itibariyle uygulamaya geçilmediği tespit edilen tüm ruhsatlı ürünler için Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 22 nci maddesi hükümleri gereği gerekli işlemler başlatılacaktır.

Soru 16

Görme engelli ve kısmi görebilenlere yönelik olarak KT uygulaması zorunlu mudur, geçiş süreci nasıl olacaktır?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatına İlişkin Kılavuzu uyarınca görme engelliler ve kısmi görebilenler için multimedya karekod ile sesli metin dosyası şeklinde KT uygulaması zorunlu olup, uygulamaya geçişte ilgili Kılavuzun “2.11. Görme Engelli ve Kısmi Görebilenlere Yönelik Kullanma Talimatı” maddesinde yer alan hükümlere göre hareket edilmelidir. Kullanma talimatını güncellenmesi gerektiren hallerde ilgili güncellemeye ilişkin başvuru Kurum tarafından onaylandıktan sonra söz konusu multimedya karekodda yer alan kullanma talimatı metninin de 30 gün içerisinde güncellenmesi gerekmektedir.

Bu doğrultuda Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatına İlişkin Kılavuzu Geçici Madde 3 hükmüne istinaden 01.01.2026 tarihi itibariyle uygulamaya geçilmediği tespit edilen tüm ruhsatlı ürünler için Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 22 nci maddesi hükümleri gereği gerekli işlemler başlatılacaktır.

Soru 17

Kırmızı reçeteli, yeşil reçeteli ve normal reçeteye verilmesi gereken izlemeye tabi beşeri tıbbi ürünlerin dış ambalajlarına ambalaj bütünlüğünün korunmasını temin edecek;

- Emniyet bandı eklenmesi veya
- Dış ambalajın tüm etiketleme bilgilerinin görünürlüğünü ve okunabilirliğini engellemeyen şeffaf bir ek dış ambalaj ile kaplanması veya
- Yapışkanlı yan kulakçık veya
- Kutunun açıldığı tespit edilebilen dentelaj kesimli (tırtıklı ya da çeşitli eğimler içeren serbest kesimli) dış ambalaj kullanılmasına ilişkin geçiş süreci nasıl olacaktır?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatına İlişkin Kılavuzunun 21 inci maddesi uyarınca ile ilgili işlemler hakkında Geçici Madde 2 hükmüne istinaden kırmızı ve yeşil reçeteli ilaçlar için 01/01/2025, normal reçeteye verilmesi gereken izlemeye tabi ilaçlar için 01/01/2026 itibariyle uygulamaya geçilmesi gerekmektedir. Belirtilen tarihler sonrasında uygulamaya geçilmediği tespit edilen ürünler için Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği doğrultusunda gerekli işlemler başlatılacaktır.

Soru 18

Tescilli markamı ürün isminde kullanabilir miyim?

Cevap

Yönetmelik ve Kılavuzlara uymak şartıyla ürün isminin bütününde kullanılabilir; ancak formülasyon, etkin madde vs. adı tescilli olsa bile ürün isminde tek başına kullanılamaz.

Soru 19

Ruhsat yenileme için ruhsat tarihinden ne kadar süre sonra başvuru yapılmalıdır ve süreler nasıl hesaplanmalıdır?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 21 inci Maddesi hükümleri uyarınca beş yıllık sürenin dolmasından dokuz ay önce ruhsat yenileme işlemlerine başlanmalıdır.

Ruhsat yenileme başvurularının değerlendirme süresi ise “Ruhsat Yenileme Kılavuzu”nda yer alan “Başvuruların değerlendirme süreleri” başlığı altında kapsamlı olarak anlatılmakla birlikte; güncel KÜB/KT onayı için Farmakolojik Değerlendirme Birimine ve eş zamanlı olarak da ruhsat yenileme başvurusuna esas kalite değerlendirmesinin yapılabilmesi için farmasötik

ürün grubuna bağlı olarak Ruhsatlı İlaçlar Teknolojik Değerlendirme Birimine veya Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimine başvuru yapılması ile başlar.

Soru 20

Etkin madde tedarikçi bilgilerinin EBS sisteminde güncellenmemesi ile ilgili olarak hammadde temininde sorun yaşanması durumunda ne gibi bir yol izlenmelidir?

Cevap

Etkin madde tedarikçi bilgilerine ilişkin talep edilen düzeltme elektronikveri@titck.gov.tr adresine talep ile birlikte ürüne ait Kurum tarafından düzenlenen onay yazıları ve ruhsat dosyasının ilgili bilgilerin gönderilmesi gerekmektedir.

Soru 21

Ruhsat devir başvurusunda bulunan firmanın söz konusu ürün ile aynı etkin madde ve endikasyona sahip ruhsatlı ürünleri mevcut ise, bu ürün için farklı bir ticari isim kullanabilir mi? Söz konusu ürünlerin devir ve isimlendirilme işlemleri için nasıl bir yol izlenmelidir?

Cevap

Beşeri ve Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 20 inci maddesindeki "Aynı gerçek ya da tüzel kişi aynı etkin madde/maddelere ve endikasyona sahip ürünlerin, farklı yitilik veya uygulama yolu veya farmasötik şekilleri için farklı bir ticari isim kullanamaz." hükmü gereği, farklı yitilik, uygulama yolu veya farmasötik şekillere sahip ürünleri hariç, aynı etkin madde ve endikasyona sahip ürünleri bulunan ruhsat sahibinin söz konusu ürünleri için devir işlemleri yapılmaz.

Soru 22

Ruhsat devir başvurusu yapılan ürünün mevcut ruhsat sahibi üzerinde haciz bulunması durumunda nasıl bir yol izlenmelidir?

Cevap

Devri talep edilen ürünün üzerinde haciz bulunması durumunda ruhsat devir işlemleri yapılamaz. Ancak İcra ve İflas Kanunu'nun 86 ncı maddesi gereğince ruhsatı devir alma talebinde bulunan gerçek veya tüzel kişi tarafından, ilgili icra müdürlüklerinin her birinin müsaadesini ve alacaklıların her birinin muvafakatini gösteren belgelerin Kuruma sunulması halinde devir işlemleri yürütülür.

ÖNCELİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

Soru 1

Kurum tarafından önceliklendirilen ürünler için ruhsat/denetim başvurusunun ne kadar süre içerisinde yapılması gerekmektedir? Önceki kılavuz kapsamında GMP 2 kararı verilen bir ürün için yeni kılavuz doğrultusunda GMP belgesi beklenmeksizin ruhsat başvurusu yapılabilir mi?

Cevap

Yürürlükten kaldırılan kılavuz kapsamında, GMP 2 kararı verilen ürünlerle ilgili 3 ay içerisinde ruhsat/GMP başvurusu yapılmamış ise belirtilen sürenin geçmiş olması nedeniyle GMP 2 kararları iptal edilmektedir. Dolayısıyla yürürlükten kaldırılan kılavuz kapsamında GMP 2 kararı verilen ürün için 3 ay içerisinde denetime başvuru yapılmışsa yürürlükten kaldırılan kılavuz kapsamında süreci devam eder. GMP 2 kararı verilen ve denetim başvurusu yapılmamış ürünler için GMP belgesi sunulmadan ruhsat başvurusu kabul edilmez.

*11.10.2023 tarihinde güncellenen Öncelik Değerlendirme Kurulu Çalışma Usul ve Esaslarına İlişkin Kılavuz doğrultusunda ise **ruhsat/denetim öncelik karar bildirim yazısının tarihi itibari ile 6 ay içerisinde ruhsat/denetim başvurusunun** yapılmış olması gerekmektedir. Denetim süreçlerinde önceliklendirme kararı verilen bir beşeri tıbbi ürün için yapılacak denetim başvurusu öncesinde söz konusu ürün için ruhsat başvurusu yapılarak CTD ön inceleme uygunluğu bulunmalıdır. Bu nedenle ilgili ürün için yapılan ruhsat başvurusunun CTD ön inceleme uygunluğu onaylanmadan denetim başvurusunda bulunulamaz.*

Soru 2

11.10.2023 tarihinde yürürlüğe giren Öncelik Değerlendirme Kurulu Çalışma Usul ve Esaslarına İlişkin Kılavuz doğrultusunda denetim süreçlerinde verilen öncelik kararı ile ruhsata başvuru yapılabilir mi?

Cevap

Evet. 11.10.2023 tarihinde yürürlüğe giren kılavuz doğrultusunda denetim süreçlerinde verilen öncelik kararı ile ruhsat başvurusu yapılabilir. Ruhsatlandırma işleminin tamamlanabilmesi için ilgili belgenin sunulması gerekmektedir.

Soru 3

Ruhsat başvurusu Ön İnceleme Birimi tarafından iade/ret edilen başvurulara ilişkin ürünlerin mevcut öncelik kararları da iptal edilmekte midir?

Cevap

Hayır, iptal edilmemektedir. Verilen Öncelik kararı, Öncelik Değerlendirme Kurulu Çalışma Usul ve Esaslarına ilişkin Kılavuz doğrultusunda karar bildirim tarihinden itibaren altı ay geçmesine rağmen ruhsat veya denetim başvurusu yapılmadığında yine Kurul kararı ile iptal olmaktadır.

Altı ay içerisinde ruhsat veya denetim başvurusu Kurum kaynaklı gerekçelerle yapılamayan beşeri tıbbi ürünler için veya Kurumca belirtilen sürede başvurunun tamamlanamayacağı başvuru sahibi tarafından detaylı açıklama ve belgelerle beyan edilerek birime başvuru yapılması halinde bu bildirim Kurula sunulur. Kurul kararı ile ruhsat veya denetim başvurusu yapılamama gerekçesi uygun bulunan başvurulara ilişkin öncelik kararının iptali söz konusu değildir.

Soru 4

Önceliklendirilmiş bir ürün ruhsatlandırıldıktan sonra yapılan iş ve işlemlerde de öncelik statüsü devam etmekte midir?

Cevap

Hayır. Ürün ruhsatlandırıldıktan sonra öncelik statüsü sona ermektedir.

Soru 5

İtiraz başvuruları ne zaman ve nasıl yapılmaktadır?

Cevap

Başvuru sahibinin ret kararını içeren resmi yazının tarihinden itibaren 20 gün içinde yazılı olarak, gerekçeleri ile beraber karara itiraz etme hakkı vardır. Yapılan itirazlar Kurul tarafından değerlendirilerek sonuç başvuru sahibine bildirilir. Bu bildirimden sonra kararı değiştirebilecek nitelikte yeni bilgi ve belgeler sunulmadıkça yeni bir itiraz başvurusunda bulunulamaz.

Soru 6

Aynı anda iki başvuru türünden başvuruda bulunulması mümkün müdür?

Cevap

Hayır. Aynı anda tek başvuru türünden başvuru yapılabilir. Ancak başvurunun Kurum tarafından değerlendirilmesi sonrasında sonucun resmi olarak başvuru sahibine bildirilmesinin ardından başka bir başvuru türünden yeni başvuru yapılabilir.

Soru 7

Güncellenen Beşeri Tıbbi Ürünler Öncelik Değerlendirme Kurulu Çalışma Usul Ve Esaslarına İlişkin Kılavuz kapsamında ruhsatlandırma süreçlerinde önceliklendirme talebinde bulunmak için hangi yol izlenmelidir?

Cevap

Güncellenen ÖDEK kapsamında başvuru sahipleri tarafından kılavuz kapsamında da belirtildiği gibi;

1) Bakanlık tarafından sağlık hizmetinin sürdürülebilirliği açısından stratejik öneme haiz olup Dünya Sağlık Örgütü veya Avrupa Birliği tarafından tanınan veya Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen halk sağlığı tehditlerine karşı oluşacak durumlar (pandemi, biyolojik tehdit vb.) başta olmak üzere, toplumun tamamının veya belli kesimlerinin normal hayat ve faaliyetlerini olumsuz derecede etkileyecek ciddi halk sağlığı sorunlarında kullanımı öngörülen ürünler için yapılan başvuruların,

2) Beşeri tıbbi ürünler için koşullu ve istisnai ruhsatlandırma ihtiyacına yönelik özel durum tespiti başvurularının,

Yukarıda belirtilen hususlar dışında ruhsatlandırma süreçleri için başvuru sahipleri tarafından ayrıca bir önceliklendirme talebi kılavuz kapsamında yer almamaktadır.

Soru 8

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünler Listesi'ndeki renklendirmeler ne anlama gelmektedir?

Cevap

Sarı renklendirilmiş olan hücreler, listenin yayınlandığı hafta gerçekleştirilen güncellemelere işaret etmektedir. Kırmızı renklendirilmiş hücreler ise ruhsatı askıya alınmış ürünleri göstermektedir.

Soru 9

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünler Listesi'nde yer almayan bir ürünün listeye eklenmesi için nasıl bir yol izlenmesi gerekmektedir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Geçici Madde 12 “(1) Bu Yönetmelik uyarınca Kurum resmi internet sayfasında ilan edilen ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler listesinde yer almayan ürünler için ruhsat sahipleri, Kurumca belirlenen belgelerle birlikte 31/12/2022 tarihine kadar Kuruma başvurur. Başvuruları uygun bulunan ürünler listeye eklenir. Listeye eklenmesi uygun görülmeyen veya 31/12/2022 tarihine kadar Kurumca belirlenen gerekliliklere

göre başvuru yapılmayan ürünlerin ruhsatları ise geçersiz sayılır.” hükmü gereğince ilgili tarih sonrasında yapılan başvurular geçerli değildir.

Soru 10

Yürürlükten kaldırılan 12.05.2016 tarihli Öncelik Değerlendirme Kurulu Çalışma Usul ve Esaslarına ilişkin Kılavuz kapsamında Kurumca verilmiş olan öncelik kararları geçerliliğini koruyor mu?

Cevap

Evvet. “Öncelik Değerlendirme Kurulu Çalışma Usul ve Esaslarına ilişkin Kılavuz”un yayım tarihi öncesinde yürürlükten kaldırılan 12.05.2016 tarihli kılavuz kapsamında Kurum tarafından verilmiş olan öncelik kararları ve başvuru sahibi yükümlülükleri geçerliliğini korur.

Soru 11

Koşullu ruhsatlandırma (AKO) ve İstisnai ruhsatlandırma ihtiyacına yönelik özel durum tespit başvuruları kapsamında Öncelik Değerlendirme Birimine yapılan başvurularda sunulması gereken belgeler nelerdir?

Cevap

Başvuruda asgari olarak; Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin birinci fıkrasına göre hangi kapsamda kullanılacağına dair beyan ve Koşullu Ruhsatlandırma (Acil Kullanım Onayı) Başvurusu ve Değerlendirmesi Hakkında Kılavuzun 6 ncı maddesine uygun gerekçe, Beşeri Tıbbi Ürünler Öncelik Değerlendirme Kurulu Çalışma Usul ve Esaslarına İlişkin Kılavuz 8inci maddesi doğrultusunda bilgi ve belgeler (Koşullu Ruhsatlandırma (Acil Kullanım Onayı) Başvurusu ve Değerlendirmesi Hakkında Kılavuzunun 7nci maddesinde yer alan; beşeri tıbbi ürünün bileşimi, farmasötik şekli, pozolojisi ve uygulama yolu, Beşeri tıbbi ürünün koşullu ruhsatlandırıldığı veya Dünya Sağlık Örgütü Acil Kullanım Listelenme Prosedürü dahil Acil Kullanım Onayı aldığı otoritelerin listesi, Beşeri tıbbi ürüne ilişkin etkililik, güvenilirlik ve kalite ile ilgili elde bulunan literatür, bilimsel yayın ve medikal özet gibi veriler, Ortak Teknik Doküman(CTD) modül başlıkları ile uyumlu olacak şekilde liste halinde) sunulması gereklidir.

KLİNİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

Soru 1

Klinik Değerlendirme Birimi veya Farmakolojik Değerlendirme Birimi'nde KÜB-KT değerlendirme süreci devam eden bir başvuru varken, yeni bir KÜB-KT güncelleme gerekliliği olduğunda bu iki başvurunun birlikte değerlendirilmesi mümkün müdür?

Cevap

Klinik Değerlendirme Biriminde KÜB-KT değerlendirmesi varken ikinci başvuru yapılması tercih edilmemelidir.

Klinik Değerlendirme Biriminde süreci devam eden başvuru varken yeni bir başvuru yapılması gerektiğinde, süreci devam eden başvuru ilgi tutularak yeni bir başvuru yapılmalıdır. Klinik Değerlendirme Birimi tarafından KÜB-KT ile ilgili başvuru onaylanmadan Farmakolojik Değerlendirme Birimine başvurulmamalıdır.

Soru 2

Reçeteye tabi olmayan üründen reçeteye tabi ürün statüsüne geçiş nasıl yapılmalıdır?

Cevap

“Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılmasına Dair Yönetmeliği” bağlı yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılmasına Dair Kılavuza göre “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılması” doküman tipinden Klinik Değerlendirme Birimine başvuru yapılması gerekmektedir.

Soru 3

Referans alınan ürüne ait orijinal SPC-PIL veya KÜB-KT sunulmalı mıdır?

Cevap

Ruhsat başvurusunda bulunulan beşeri tıbbi ürünler için referans alınan ürüne ait güncel orijinal SPC,PIL veya KÜB/KT CTD kılavuzunun 1.2 başvuru formu ekler bölümünde yer alan 6.23 ekinde ve 1.3.5 Halen Üye Devletlerde Onaylanmış Olan Küb bölümünde sunulmalıdır. Ruhsatlı ürünler içinse Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuzu doğrultusunda ilgili maddelerden yapılacak başvuruların ekinde güncel SPC-PIL sunulmalıdır.

Soru 4

Sendika Dernek duyurusu yayımlama süreci nasıl yürütülmektedir?

Cevap

Güncel veriler ışığında bir ürün grubuna yönelik o gruptaki tüm ürünleri ilgilendiren bir karar alınması gerektiğinde Kurum tarafından yapılan değerlendirme doğrultusunda Sendika-

*Dernek duyurusu hazırlanır. Öncelikle söz konusu metne ilişkin varsa görüşlerin Kurumumuz **Klinik Değerlendirme Birimi'ne** sunulması amacıyla Sendika ve Derneklere resmi yazı ile bildirilir. Aynı zamanda Kurumumuz resmi internet sitesinde de yayımlanır. Duyuruda yer alan tarihe kadar ruhsatlı ürünler için Klinik değerlendirme Birimine Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz C.I.1 Beşeri tıbbi ürünlerin güvenliliği ile ilgili yapılan değerlendirmeler sonucunda kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı veya ambalaj bilgilerinde uygulanacak etkililik ve güvenlilik hakkındaki değişiklikler maddesinin b veya c bentlerine göre, ruhsat süreci devam eden ürünler için Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlı 24.12.2021 tarihli duyurumuz doğrultusunda “Ruhsat sürecinde Kurum talebi doğrultusunda sunulan cevap dokümanları/değişiklik/düzenlemelere ait ilgili CTD dokümanları” doküman tipi seçilerek Ruhsatlandırma Birimine sunulan görüşlerin değerlendirilmesi sonucu nihai metin Kurumumuz resmi internet sitesinde yeni bir duyuru olarak yayımlanır. Bu doğrultuda ruhsatlandırma süreci devam eden ürünler için Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlı 24.12.2021 tarihli duyurumuz doğrultusunda yine aynı doküman tipi seçilerek Ruhsatlandırma Birimine, ruhsatlı beşeri tıbbi ürün içinler ise Farmakoloji Değerlendirme Birimi'ne başvuru yapılır. Ruhsat başvurusu planlanan ürünlerin KÜB-KT'leri ise Kurumumuz resmi internet sitesinde yayımlanan duyurular doğrultusunda hazırlanmalıdır.*

Soru 5

Klinik Değerlendirme Birimine yapılacak bitmiş ürünün ambalaj büyüklüğünde değişiklik başvurusu Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuzun hangi maddesine göre yapılmalıdır?

Cevap

Talep edilen ambalaj büyüklüğü ülkemizde ruhsatlı ürünlerin ambalaj büyüklüğü dışında ise yeni ambalaj büyüklüğü değişikliği için, ürünün onaylı KÜB'ünde yer alan kullanım şekli, dozu ve tedavi süresi ile uyumlu olmak kaydı ile Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Kılavuz B.II.e.5 Bitmiş ürün ambalaj büyüklüğündeki değişiklik a2,b,c,d,z göre göre Klinik Değerlendirme Birimine başvuru yapılması gerekmektedir. Başvuru ekinde verilen KÜB-KT'de ambalaj büyüklüğü renkli olarak belirtilmelidir.

Soru 6

EBS'de Genel Evrak Başvurusu bölümü altında Klinik Değerlendirme Birimi seçildiğinde, Farmakolojik Değerlendirme Birimi'nde hali hazırda olduğu gibi ücretli KÜB/KT güncelleme

başvuru tipi bulunmadığından, Klinik Değerlendirme Birimi'nde değerlendirmesi devam eden başvurumuza ilave bir güncelleme yapılması gerektiğinde birimden çıkan eksiklik yazısının evrak numarası girilemediğinden her iki başvuru birbiriyle ilişkilendirilememektedir. Farmakolojik Değerlendirme Birimi bölümü altında olduğu gibi, Klinik Değerlendirme Birimi'ne de ücretli KÜB/KT güncelleme başvuru tipinin eklenmesi mümkün müdür?

Cevap

Endikasyon pozoloji bölümlerinde yapılan her bir değişiklik Klinik Değerlendirme Birimine Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz "C.I.5 Terapötik endikasyon/endikasyonlarda veya pozolojide değişiklikler" kapsamında Tip II varyasyon başvurusu ile kabul edilmektedir. KÜB KT'deki güncelleme C.I.5 Terapötik endikasyon/endikasyonlarda veya pozolojide değişiklikler kapsamında çıkan eksikliğe göre olmalıdır. Farklı bir güncelleme, söz konusu kılavuzun ilgili maddesine göre Tip II varyasyon başvurusu doğrultusunda yapılmalıdır.

Soru 7

Tip II endikasyon pozoloji ilavesi başvurularında CTD dosyasının ilgili bölümleri güncellenirken klinik veriler sunulmalı mıdır?

Cevap

Evet. İlave edilmek istenen değişikliklerle ilgili CTD kılavuzu doğrultusunda klinik çalışmalar/literatür sunulmalıdır. Klinik çalışma/literatür verisine göre klinik ve klinik özetler verilmelidir.

Soru 8

Hibrit başvurularda referans ürüne ait SPC PIL sunulmalı mıdır?

Cevap

Evet, referans ürüne ait onaylı ve güncel KÜB-KT sunulması gerekmektedir.

Soru 9

Modül 5.4 literatür sunum şekli nasıl olmalıdır?

Cevap

KÜB ve KT'de talep edilen endikasyon ve pozolojiyi destekleyen yayımlı ana çalışma(lar) başta olmak üzere güncel literatür sunulmalıdır. Endikasyon ve pozolojiyi desteklemeyen ve konuyla ilgili olmayan literatürler sunulmamalıdır. Modül 5.4'de sunulan literatür dikkate alınarak klinik-dışı özet ve klinik özet düzenlenmelidir.

Soru 10

Modül 5.3.5'te etkililik ve güvenilirlik çalışmaları sunumu nasıl olmalıdır?

Cevap

Ana çalışmayı içerecek şekilde endikasyon ve pozolojiyi destekleyen klinik çalışmalar sunulmalıdır. Klinik çalışmalar CTD kılavuzu Tablo 5.2. Klinik Çalışmaların Listesi isimli tablo doğrultusunda listelenerek dosyanın ilgili bölümlerinde sunulmalıdır. KÜB'de talep edilen endikasyonları desteklemeyen çalışmalar sunulmamalıdır.

Soru 11

İthal ruhsat başvurusu yapılan ürünler için uluslararası otoritelerce onayı olması halinde, otoritelerin değerlendirme raporları modül 5.4'te literatür olarak sunulabilir mi?

Cevap

Ruhsat başvurusunda bulunan ithal ürünler için ruhsatlandırma süreci içerisinde; söz konusu ürüne ilişkin farklı bir sağlık otoritesi tarafından ruhsatlandırmaya esas düzenlenen değerlendirme raporlarının (halka açık veya gizli bilgilerin çıkarılmadığı değerlendirme raporları) ve pazarlama sonrası güvenilirlik verilerinin de değerlendirme süreçlerine katkı sağlayacağından dosyaya eklenmesi önerilmektedir.

Soru 12

Ruhsatlı ürünler için bilimsel tavsiye başvurusu yapılabilir mi?

Cevap

Evet, Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu 2. Maddesi 4. Fıkrasına göre ruhsatlı ürünler için bilimsel tavsiye başvurusu yapılabilir. Ruhsatlı ürünlere dair bilimsel tavsiye başvuruları genel olarak aşağıdaki konularla ilgilidir:

- a) Yeni bir formülasyon, farmasötik şekil veya uygulama yolu*
- b) Endikasyon genişletilmesi*
- c) Yeni bir üretim süreci veya üretim süreci/kalite değişiklikleri*

Soru 13

Bilimsel tavsiyelerin ruhsat başvurularının sonucu açısından bağlayıcılığı nedir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu 5. Maddesi 3. Fıkrasına göre; Tavsiyeler, başvuru sahibinin sağladığı dokümantasyona dayanarak güncel bilimsel bilgiler ışığında verilir. Ancak koşullar değişebilir ve tavsiye edilenlere alternatif bir yaklaşım uygun hale

gelebilir. Bu nedenle Kurumdan alınan bilimsel tavsiyeler, ilgili ürünün gelecekteki herhangi bir başvurusu ile ilgili olarak Kurumu veya başvuru sahibini yasal olarak bağlayıcı nitelikte değildir.

Soru 14

Bilimsel tavsiye başvurusu ile ilgili nihai kararın başvuru sahibine bildirilmesi sonrasında yeniden bilimsel tavsiye talep edilebilir mi?

Cevap

Nihai kararın bildirilmesi sonrasında, başvuru sahibi tarafından güncel bilimsel veriler yönüyle yeni bir tavsiye talebi ihtiyacı söz konusu olduğunda bu kılavuza göre yeniden başvuru yapılmalıdır.

Soru 15

Tek bir bilimsel tavsiye başvurusuyla farklı konulara ilişkin tavsiye alınabilir mi?

Cevap

Hayır. Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu'nun 2nci maddesinin beşinci fıkrasında "Kuruma yapılan bilimsel tavsiye başvuruları, başvuru doküman tipine uygun olarak ESY sistemi üzerinde yer alan kalite, klinik, biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik ve biyobenzer başlıkları altında ayrı ayrı yapılmalıdır." olarak belirtilmektedir. Bu doğrultuda her bir konu başlığı için ayrı başvuru yapılmalıdır.

Soru 16

Farklı birimlere bilimsel tavsiye başvurusu nasıl yapılır?

Cevap

04.10.2023 tarihli aşağıda linki yer alan duyuruda da belirtildiği üzere söz konusu kılavuz kapsamına giren başvurular için kılavuz ekinde yer alan başvuru formu doldurularak Kurumumuz ESY sistemine tanımlanmış olan doküman tipleri üzerinden başvuru yapılması gerekmektedir.

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-04102023232316>

Soru 17

Reçete türü, referans ürün seçimi, bitmiş ürün seri boyutu belirleme konuları ile ilgili Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu kapsamında başvuru yapılması gerekir mi?

Cevap

Hayır. Yukarıda bahsi geçen konular Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu kapsamında değildir.

Soru 18

Hibrit ve sabit doz başvurularında, ülkemizde eşdeğeri olmayan ürünler için hangi durumlarda Kurum tarafından etkililik ve güvenlilik çalışması sunulması talep edilir?

Cevap

Hibrit başvuru için;

Beşeri Tıbbi ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 4üncü maddesinin birinci fıkrası n bendi ve 9uncu maddesinin birinci fıkrasının b bendi gereği Hibrit başvuru: Kısmen referans ürünün verileri ve kısmen de yeni ürüne ait çalışmalardan elde edilen veriler ile yapılan ruhsat başvurusunu ifade eder.

Hibrit başvuru türünde ruhsat başvurusu yapılırken ürünün kendisi ile klinik çalışma yapılmadan referans ürüne ait etkililik ve güvenliliğe dair literatür ile başvuru yapılabilmektedir. Sunulan literatürün etkililik ve güvenlilik açısından bilimsel olarak kanıt niteliği taşıması durumunda ilave çalışma gerekliliği bulunmaktadır. Bununla birlikte referans ürün klinik bilgilerinin yetersiz bulunması ya da referans ürün ile farklılığına (Örneğin yitilik, uygulama yolu, farmasötik form gibi) bağlı olarak sunulan literatürün etkililik ve güvenlilik açısından bilimsel olarak kanıt niteliği taşıy yeterlilikte olmadığı durumlarda ürünün kendisi ile yapılmış klinik çalışma sunulması talep edilebilmektedir.

Sabit kombinasyon başvurusu için;

Beşeri Tıbbi ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 9. Maddesinin 1.Fıkrasının ç ve d bentleri gereği;

Kombinasyonda kullanılan söz konusu etkin maddelerin birlikte kullanıldığında etkili ve güvenli olduğunu kanıtlayan literatür bilgilerinin sunulması zorunludur. Sunulan literatür ile kombinasyonda yer alan etkin maddelerin ayrı ayrı değil, birlikte kullanımının etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmalıdır. Sunulan literatür/literatürlerin etkin maddelerin birlikte kullanımının etkili ve güvenli olduğunun kanıtlanamaması halinde, etkin madde kombinasyonuna ait klinik çalışma sonuçlarının sunulması talep edilebilmektedir.

Dünyada ruhsatlandırılmış beşeri tıbbi ürünlerin terkinde kullanılan ancak terapötik amaçlar için birlikte kullanılmamış olan etkin maddeleri ihtiva eden tıbbi ürünler için yapılan sabit kombinasyon başvurusunda, bu kombinasyonun etkili ve güvenli olduğunu kanıtlayan ilgili klinik çalışmaların sunulması zorunludur.

Soru 19

Referans ürünlerin patentleri devam eden endikasyon/endikasyonlarının ilgili eşdeğer ürünlerin KÜB-KT'lerinde yer alması zorunlu mudur?

Cevap

Endikasyon patentinin kontrol ve takibini yapmak Kurumumuz görev sahasında yer almamakta olup, endikasyon patentinin kontrol ve takibi başvuru sahibinin sorumluluğundadır. Referans ürünün endikasyon patentinin devam ettiği durumlarda, eşdeğer ürün için ruhsat sahibi/ruhsat başvuru sahibi tarafından talep edilmesi halinde, patentli endikasyonun yer almadığı, yalnızca patent korumasının bulunmadığı endikasyon/endikasyonları içeren başvurular Kurumumuz tarafından değerlendirilmektedir.



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

RUHSAT ÖNCESİ TEKNOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

Soru 1

Ruhsat başvurusunda tedarikçi bilgisinin yer almadığı durumlarda da yardımcı madde tedarikçi değişikliği için başvuru yapılmalı mıdır?

Cevap

Ruhsat sürecinde 20.12.2021 tarihinden itibaren Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Kılavuz doğrultusunda varyasyon firma talebi ile değişiklik yapılmamaktadır. Gerekli olduğu durumlarda zorunlu hal kapsamında yapılan başvurular değerlendirmeye alınmaktadır.

Soru 2

Ruhsat dosyasında yer alan stabilite/seri analiz/proses validasyonda kullanılan serilerin aynı olması zorunlu mudur?

Cevap

Ruhsat dosyasında yer alan stabilite/seri analiz/proses validasyonda kullanılan serilerin aynı olması zorunlu değildir. Ancak farklı seriler ile çalışılması durumunda, serilere ait ayrıntılı bilgi verilerek ilgili hususta serilerin seçim nedenleri ve uygunlukları ilgili kılavuzlar göz önünde bulundurularak gerekçelendirilmesi gerekir. (Örneğin; Etkin Maddelerin Ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz; 2.1.3. Serilerin Seçimi Bölümü, Guideline on Process Validation for Finished Products)

Soru 3

CEP belgesi bulunan bir etkin madde için stabilite ve seri analizi verileri sunulmalı mıdır?

Cevap

“TİTCK Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz” doğrultusunda;

- Etkin madde CEP belgesinde re-test süresi yer almakta ise etkin madde için stabilite verileri sunulmayabilir. Ancak seri analiz verileri sunulmalıdır.*
- Etkin madde CEP belgesinde re-test süresi yer almıyor ise etkin madde için stabilite verileri ve seri analizi verileri sunulmalıdır.*

Soru 4

Bitmiş ürün spesifikasyonlarında Amerikan Farmakopesi (USP) bitmiş ürün monografı referans gösterildiğinde ve impüriteler monografıta yer almadığında İmpürite ve limitlerinin belirlenmesinde hangi kılavuz göz önünde bulundurulmaktadır?

Cevap

Amerikan farmakopesi bitmiş ürün monografı referans gösterildiğinde bitmiş ürün impüriteleri “ANDAs: Impurities in Drug Products – FDA” kılavuzu göz önünde bulundurularak belirlenebilir.

Soru 5

Referans üründen farklı in-use (kullanım) tavsiyeleri/stabilite çalışmaları belirlenmesi mümkün müdür?

Cevap

Prensip olarak, her ürün kendi özelliklerine göre değerlendirilecektir ve farklılıklar olabilir. Ancak referans ürünlerden farklı kullanımın tıbbi hatalara neden olabileceği durumlarda referanstan farklı uygulamalar kabul edilmemektedir. Söz konusu durum için gerekçelendirme sunulduğunda olası riskler ve yararlar ürün bazında değerlendirilecektir.

Soru 6

Bulk ürün saklama ve taşınması ile ilgili hangi verilerin sunulması gerekmektedir?

Cevap

Ruhsat sahibi tarafından maksimum bulk ürün saklama süresini veya serinin primer ambalajlama işlemi tamamlanana kadar üretimin başlangıcından itibaren geçen maksimum süreyi belirtilmesi gerekmektedir. Saklama süresi uzadığında (katı oral dozaj formları için 30 günden fazla- Guideline on Process Validation for Finished Products; steril ürünler için 24 saatten fazla-Guideline on The Sterilisation of the Medicinal Product, Active Substance, Excipient and Primary Container), önerilen maksimum bulk ürün saklama süresi, ambajlama veya nakliye düzenlemelerinin uygunluğu çalışmalar ile kanıtlanarak ruhsat dosyasına dahil edilmelidir.

Soru 7

TSE ve GDO Beyanı ile yardımcı maddeler için analiz sertifikalarının hammadde tedarikçileri tarafından sunulması gerekmekte midir?

Cevap

TSE ve GDO beyanları hususunda ruhsat başvuru sahibinin Modül 1.2 İdari Bilgiler Başvuru Formunda yer alan beyanı esastır. Ancak gerekli olduğu durumlarda (TSE veya GDO riski teşkil eden yardımcı maddeler) tedarikçi beyanı gerekebilmektedir.

Soru 8

Formülasyonda antimikrobiyal ajan yer aldığı stabilite çalışmalarında takip edilmesi gerekir mi ve ne zaman antimikrobiyal etkinlik çalışmalarının sunulması gerekir?

Cevap

Formülasyonda yer alan antimikrobiyal ajan miktar tayini bitmiş ürün stabilite çalışmalarında takip edilerek bitmiş ürün spesifikasyonlarına eklenmesi gerekir (ICH Q6A). Gerekli olduğu durumlarda in-use stabilite çalışmalarında aynı zamanda etkinlik çalışmalarının sunulması gerekmektedir(Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of A Medicinal Product). Ürünün raf ömrü sonunda antimikrobiyal etkinlik testi yapılacağına ve sonuçlarının tarafımıza sunulacağına dair taahhüt gönderilmesi gerekmektedir(Note for Guidance on Excipients, Antioxidants and Antimicrobial Preservatives In The Dossier for Application For Marketing Authorisation of a Medicinal Product). Bitmiş ürün spesifikasyonlarında farmakopelerden (USP 341 Antimicrobial Agent Content) geniş limitlendirme (%80-120'den daha geniş aralık) yapıldığında alt limit antimikrobiyal etkinlik çalışmaları (5.1.3. Efficacy of Antimicrobial Preservation) ile ilgili limitin doğrulanması gerekir.

Antimikrobiyal ajan kullanıldığı durumlarda ilgili kılavuzlar ve Farmakope monografları doğrultusunda söz konusu yardımcı madde seçimi, güvenliliği ve miktarı için ayrıca çalışmaların ve literatürlerin sunulması gerekmektedir.

Soru 9

Kullanım (in-use) stabilite çalışmaları ne zaman sunulmalıdır?

Cevap

WHO-Stabilite Kılavuzu doğrultusunda; kullanım stabilite çalışmaları en az iki seride, serilerden en az biri ile raf ömrü sonunda çalışılacak şekilde sunulmalıdır. Eğer raf ömrü sonu verileri elde edilmediyse (kestirim yapılarak raf ömrü belirlendiyse) stabilite çalışmalarının tarafımıza sunulması gereken son zaman noktasında kullanım stabilite çalışmalarına ait sonuçlar sunulmalıdır.

Soru 10

Bitmiş ürün ve etkin madde spesifikasyonlarında safsızlıkların değerlendirilmesinde hangi kılavuzlardan yararlanması gerekmektedir?

Cevap

Ruhsat başvurusunda safsızlıklar ilgili ICH Q3A, ICH Q3B, ICH Q3C, ICH Q3D ve ICH M7 kılavuzları temelde esas alınarak değerlendirilmektedir. Güvenlilik açısından ICH S9 kılavuzu prensipleri kapsamında sunulan uygulamalar da değerlendirmelerimizde göz önünde bulundurulmaktadır.

Bunun dışında bilinen etkin maddeler için, sunulan limitlendirmeler uygulanabilir olduğunda USP, BP, WHO ve EP bitmiş ürün ve etkin madde monografaları ile geçerli olarak değerlendirilebilmektedir. Aynı şekilde FDA- Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Products, EMA- Guideline on Setting Specifications for Related Impurities in Antibiotics kılavuzları göz önünde bulundurulmalıdır.

Soru 11

Bitmiş ürün serbest bırakma spesifikasyonlarında etken madde miktar tayini limitleri nasıl belirlenir?

Cevap

Bitmiş ürün serbest bırakma spesifikasyonlarında etken madde miktar tayini limitleri gerekçelendirilmedikçe Specifications and Control Tests on the Finished Product doğrultusunda etiket değerinin $\pm\%5$ olacak şekilde limitlendirilmesi gerekmektedir.

Soru 12

Ruhsat başvuru dosyalarının Modül 3.2.p.5.3. Analitik prosedürlerin validasyonunda kullanılan tüm numunelere (blank, numune, standart, spiked numune) ait cihaz, tarih, dalga boyu, alan vs. bilgilerinin bulunduğu birer kromatogram sunulmalı mıdır?

Cevap

Seçicilik çalışmasına ait cihaz, tarih, dalga boyu, alan vs. bilgilerinin bulunduğu kromatogramların sunulması değerlendirme açısından önem taşımaktadır. Dosya bazında gerekli durumlarda diğer parametrelere ait kromatogramlar da istenebilmektedir.

Soru 13

Ruhsat başvurusu sırasında Etkin Madde Ana Dosyası (EMAD) ile yapılan başvurularda nelere dikkat edilmelidir?

Cevap

Söz konusu başvurularda EMA-Guideline on Active Substance Master File Procedure (güncel Kasım 2018) kılavuzunda belirtilen ilkeler, Kurum tarafından yapılan bilimsel değerlendirmelerde göz önünde bulundurulmaktadır. Söz konusu kılavuzda da belirtildiği üzere Ruhsat başvuru dosyası, EMAD'ın bir kopyasını içermelidir. Ruhsat başvuru dosyasında (CTD formatı bölüm 3.2.S) EMAD'ın en güncel sürümü ile aynı olmalıdır.

Soru 14

Bilimsel tavsiyelerin ruhsat başvurularının sonucu açısından bağlayıcılığı nedir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu 5. Maddesi 3. Fıkrasına göre; Tavsiyeler, başvuru sahibinin sağladığı dokümantasyona dayanarak güncel bilimsel bilgiler ışığında verilir. Ancak koşullar değişebilir ve tavsiye edilenlere alternatif bir yaklaşım uygun hale gelebilir. Bu nedenle Kurumdan alınan bilimsel tavsiyeler, ilgili ürünün gelecekteki herhangi bir başvurusu ile ilgili olarak Kurumu veya başvuru sahibini yasal olarak bağlayıcı nitelikte değildir.

Soru 15

Bilimsel tavsiye başvurusu ile ilgili nihai kararın başvuru sahibine bildirilmesi sonrasında yeniden bilimsel tavsiye talep edilebilir mi?

Cevap

Nihai kararın bildirilmesi sonrasında, başvuru sahibi tarafından güncel bilimsel veriler yönüyle yeni bir tavsiye talebi ihtiyacı söz konusu olduğunda bu kılavuza göre yeniden başvuru yapılmalıdır.

Soru 16

Tek bir bilimsel tavsiye başvurusuyla farklı konulara ilişkin tavsiye alınabilir mi?

Cevap

Hayır. Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu'nun 2nci maddesinin beşinci fıkrasında "Kuruma yapılan bilimsel tavsiye başvuruları, başvuru doküman tipine uygun olarak ESY sistemi üzerinde yer alan kalite, klinik, biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik ve biyobenzer başlıkları altında ayrı ayrı yapılmalıdır." olarak belirtilmektedir. Bu doğrultuda her bir konu başlığı için ayrı başvuru yapılmalıdır.

Soru 17

Farklı birimlere bilimsel tavsiye başvurusu nasıl yapılır?

Cevap

04.10.2023 tarihli aşağıda linki yer alan duyuruda da belirtildiği üzere söz konusu kılavuz kapsamına giren başvurular için kılavuz ekinde yer alan başvuru formu doldurularak Kurumumuz ESY sistemine tanımlanmış olan doküman tipleri üzerinden başvuru yapılması gerekmektedir.

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-04102023232316>

Soru 18

Reçete türü, referans ürün seçimi, bitmiş ürün seri boyutu belirleme konuları ile ilgili Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu kapsamında başvuru yapılması gerekir mi?

Cevap

Hayır. Yukarıda bahsi geçen konular Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu kapsamında değildir.



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

GENEL

Soru 1

Tip IA varyasyonlar için bildirim süreci nasıl yürütülmektedir?

Cevap

Tip IA varyasyonlar için, bildirimler söz konusu varyasyonun uygulamaya geçilmesini takip eden on iki ay içerisinde Kuruma sunulur. Ancak, ilgili beşeri tıbbi ürüne ait derhâl bildirim yapılması gereken Tip IA küçük varyasyon olması durumunda, bu bildirim söz konusu varyasyon uygulamaya geçirildikten sonra derhâl Kuruma sunulur. Tip IA varyasyonlar ilgili beşeri tıbbi ürünün kalitesi, etkililiği ve güvenciliği üzerinde çok az etkisi olan veya hiç olmayan varyasyonlardır. Bu nedenle varyasyonun bu kapsama girebilmesi için Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz'da ilgili Tip IA varyasyon için verilmiş tüm şartların karşılanması gerekmektedir. Bu nedenle şartların karşılanmadığı veya kılavuzun açık bir şekilde sunulmasını belirttiği belgelerin sunulmadığı durumlarda varyasyon reddedilir. Tip IA varyasyonlar için varyasyon reddedildiğinde ilgili Yönetmelik gereği ruhsat sahibi varyasyonun uygulanmasını durdurur ve aynı değişiklik için yeniden bildirim/başvuru yapar.

Soru 2

Tip IA varyasyonların reddedilme ve eksik bildirim süreçleri hangi durumlarda gerçekleştirilmektedir?

Cevap

Ruhsat sahibi tarafından yapılmak istenen değişikliğin Tip IA varyasyon kapsamında girebilmesi için Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz'da ilgili Tip IA varyasyon için belirlenmiş tüm şartların karşılanması gerekmektedir. Bu nedenle şartların karşılanmadığı veya kılavuzun açık bir şekilde sunulmasını belirttiği belgelerin sunulmadığı durumlarda varyasyon reddedilir. Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz bölüm 2.1.2 Tip IA Küçük Varyasyonların Değerlendirilmesi bölümünde verilen "Tip IA küçük varyasyonlarda gerekli tüm belgelerin bildirimle birlikte sunulmaması durumunda,

Kurumun talebi üzerine eksiklikler derhâl giderilmelidir” ifadesi varyasyonun değerlendirilmesi yapılırken Kurum tarafından açıklığa kavuşturulması gerektiği düşünülen bir husus çerçevesinde istenilebilecek eksiklikleri ifade etmektedir. Kılavuz ile açık bir şekilde sunulması gereken belge belirtilmiş ve bu belge sunulmamışsa ruhsat sahibinin bu belgeyi sağlayamadığı düşünülmekte ve bu nedenle varyasyon reddedilmektedir.

Soru 3

Tip IB varyasyonlar için bildirim süreci nasıl yürütülmektedir?

Cevap

Tip IB varyasyonlar ilgili Yönetmelik gereği Kuruma sunulduktan sonra geçerli bir bildirim alındığı Kurum tarafından ruhsat sahibine bildirilir. Kurum tarafından geçerli bir bildirim alındığı ruhsat sahibine bildirildikten sonra otuz gün içinde ruhsat sahibine olumsuz bir görüş bildirmezse, bildirim Kurum tarafından kabul edilmiş sayılır. Kurum tarafından geçerli bir bildirim alındıktan sonra eksikliklerin tespit edilip bildirim kabul edilemeyeceğine karar verildiği durumlarda olumsuz görüşün gerekçeleri de belirtilerek varyasyon sonucunun olumsuz olduğu (ret) ruhsat sahibine bildirilir ve otuz gün içinde ruhsat sahibine belirtilen gerekçeleri göz önüne alarak Kuruma düzeltilmiş bir bildirim gönderildiğinde tekrar değerlendirileceği belirtilir. Ruhsat sahibi, Tip IB varyasyon için ilk yazılan ret yazısına 30 gün içinde cevap sunabilir. Bu cevapta otuz gün içerisinde belirtilen eksiklikleri tamamladığını gösteren bilgi ve belgeleri, ya da bu bilgi ve belgeleri Kuruma sunabileceği takvim bilgisi ile birlikte ek süre talebini Kuruma sunabilir. Gerekçelere istinaden düzeltilmiş bildirim Kuruma sunulmasından sonra otuz gün içinde değerlendirme yapılarak nihai karar ruhsat sahibine bildirilir. Nihai kararın ret olması durumunda nihai ret kararındaki gerekçeler göz önünde bulundurularak ruhsat sahibi ilgili Yönetmelik ve kılavuzlar doğrultusunda yeniden tahakkuk oluşturarak tekrar bildirim/başvuru yapar. Ruhsat sahibi Tip IB varyasyon için ilk ret yazısına 30 gün içerisinde cevap ya da cevabın sunulacağı zamanın takvim bilgisini de verdiği ek süre talebini sunmazsa varyasyon nihai olarak reddedilir. Bu şekilde kararın ret olması durumunda da ruhsat sahibi ilgili Yönetmelik ve kılavuzlar doğrultusunda yeniden tahakkuk oluşturarak tekrar bildirim/başvuru yapar.

Soru 4

Kuruma sunulan Tip IB ya da Tip II varyasyonlar için “Ön değerlendirme” sürecinin tamamlanarak sunulan bildirim/başvurunun “geçerli bir bildirim/başvuru” olarak değerlendirmeye alındığını nasıl anlarım?

Cevap

Kuruma sunulan Tip IB ya da Tip II varyasyonlar için ön değerlendirme sürecinin “geçerli bir bildirim alınması” ya da “geçerli bir başvuru alınması” olarak sonuçlandığı firmalara genel olarak elektronik olarak olmakla birlikte (elektronik sistem üzerinden evrak durumunun “ön değerlendirme onay” haline dönüşmesi) sistemsal arıza olması durumunda gecikme yaşanmaması adına resmi yazı yoluyla (“...geçerli bir bildirimdir” ya da “...geçerli bir Tip II büyük varyasyon başvurusudur” şeklinde) bildirilmektedir.

Soru 5

Kurumdan gelen eksik cevabına yanıt için 30 günlük süre yeterli olmadığı, (ilave çalışma yapılması, yurtdışından belge beklenmesi, yeni veri üretilmesi gibi) 30 gün içinde geri dönüş yapılamayacak olan durumlarda taahhüt sunulması kabul edilebilir mi?

Cevap

Cevabın istenilen sürede sunulamayacağı durumlarda gerekçe ve cevabın sunulacağı tarih bilgisi ile birlikte belirtilen tarihte sunulacağına taahhüt edilmesi ve taahhüt edilen süre içinde de eksikliklerin sunulması sonrasında varyasyon başvurusuna ilişkin değerlendirme devam edecektir.

Soru 6

Grup varyasyon başvurularının bir arada yapılması mümkün müdür?

Cevap

Elektronik sistem ile ilgili olarak güncelleme çalışmaları devam etmekte olup mevcut durumda “Ruhsatlandırılmış Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlar İçin Bildirim/Başvuru Formu”nda bulunan “gruplandırılmış varyasyon” kutucuğunun işaretli olması ve “Gruplandırılmış Değişiklikler İçin Gereçlendirme” bölümünün gruplandırılmak istenen varyasyonları açık bir şekilde gösterecek şekilde doldurulmuş olması gruplandırılmış değerlendirme için yeterlidir. Gruplandırılmak istenen bildirim/başvuruların her biri için ayrı başvuru ücreti ödenerek varyasyonların ayrı ayrı elektronik sistemde oluşturulması gerekmektedir.

Soru 7

Varyasyonlar ile birlikte ürüne ilişkin numuneler Kuruma nasıl sunulur?

Cevap

Ürün, ambalaj ya da ambalaj komponent numunelerinin sunulması gereken varyasyonlarda varyasyonun sunulduğu sırada numune sunulabilir durumdaysa elektronik ortamda ilgili

numunelerin karşılaştırmalı olarak ölçülü görselleri ile birlikte üst yazı ekinde Kurumumuz Genel Evrak Birimi'ne teslim edilerek fiziksel olarak da numuneler sunulmalıdır. Eğer varyasyonla birlikte numune sunulmuyor ise sunulamama gerekçesi ile birlikte yine elektronik ortamda ilgili numunelerin karşılaştırmalı olarak ölçülü görsellerinin sunulması ve Kurum talep ettiğinde ilgili numunelerin sunulacağına dair taahhüdün sunulması gerekmektedir.

Soru 8

“Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik”in 18 inci maddesinde belirtilen “Güven (Reliance)” kapsamındaki varyasyonlar nasıl sunulabilir?

Cevap

Bu kapsamda “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz”da da belirtildiği üzere Kurumumuza yapılacak bildirimlerde ya da başvurularda varyasyon gerekliliklerine ek olarak aşağıdaki belgelerin tümünün sunulması gereklidir.

- Varyasyonla ilgili Avrupa Birliği Ülkeleri ilgili İlaç Otoritesi veya Avrupa İlaç Ajansından temin edilen onay yazısı,

- Varyasyona ilişkin gizli bilgilerin çıkarılmadığı değerlendirme raporu,

- Yapılan başvuruların kapsamının tümüyle aynı olduğuna dair ruhsat sahibinin beyanı.

Yukarıda belirtilen açıklamalar doğrultusunda ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için “Güven” kapsamında yapılacak bildirim/varyasyon başvurularında, başvuru üst yazısında başvurunun “güven” kapsamında sunulduğunun belirtilmesi ve yukarıda belirtilen bilgi ve belgelerin tamamının sağlanması halinde ilgili bildirim/ başvurular “Güven” kapsamında değerlendirilmektedir.

Soru 9

Yapılacak varyasyonun kapsamına uygun bir madde “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz”da bulunmuyorsa nasıl bir yol izlenmelidir?

Cevap

Söz konusu değişiklikler için, ilgili değişikliği kapsayacak genel maddenin altında (ör. bitmiş ürün seri boyutu ile ilgili öngörülemez bir başvuru ise B.II.b.4.z gibi) z-diğer varyasyon kapsamında Tip IB veya Tip II olarak varyasyonun sunulması gerekmektedir. Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik gereğince Tip II varyasyon “Çeşitleme kapsamına girmeyen ve ilgili beşeri tıbbi ürünün kalitesi, güvenliliği ya da etkililiği üzerinde önemli etkisi olabilecek varyasyon” olarak tanımlanırken Tip IB varyasyon “Tip IA küçük

varyasyon veya Tip II büyük varyasyon veya çeşitleme kapsamına girmeyen varyasyon” olarak tanımlanmaktadır.

Soru 10

Ruhsatlı ürünler için bilimsel tavsiye başvurusu yapılabilir mi?

Cevap

Evet, Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu 2. Maddesi 4. Fıkrasına göre ruhsatlı ürünler için bilimsel tavsiye başvurusu yapılabilir. Ruhsatlı ürünlere dair bilimsel tavsiye başvuruları genel olarak aşağıdaki konularla ilgilidir:

- a) Yeni bir formülasyon, farmasötik şekil veya uygulama yolu*
- b) Endikasyon genişletilmesi*
- c) Yeni bir üretim süreci veya üretim süreci/kalite değişiklikleri*

Soru 11

Bilimsel tavsiyelerin ruhsat başvurularının sonucu açısından bağlayıcılığı nedir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu 5. Maddesi 3. Fıkrasına göre; Tavsiyeler, başvuru sahibinin sağladığı dokümantasyona dayanarak güncel bilimsel bilgiler ışığında verilir. Ancak koşullar değişebilir ve tavsiye edilenlere alternatif bir yaklaşım uygun hale gelebilir. Bu nedenle Kurumdan alınan bilimsel tavsiyeler, ilgili ürünün gelecekteki herhangi bir başvurusu ile ilgili olarak Kurumu veya başvuru sahibini yasal olarak bağlayıcı nitelikte değildir.

Soru 12

Bilimsel tavsiye başvurusu ile ilgili nihai kararın başvuru sahibine bildirilmesi sonrasında yeniden bilimsel tavsiye talep edilebilir mi?

Cevap

Nihai kararın bildirilmesi sonrasında, başvuru sahibi tarafından güncel bilimsel veriler yönüyle yeni bir tavsiye talebi ihtiyacı söz konusu olduğunda bu kılavuza göre yeniden başvuru yapılmalıdır.

Soru 13

Tek bir bilimsel tavsiye başvurusuyla farklı konulara ilişkin tavsiye alınabilir mi?

Cevap

Hayır. Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu'nun 2nci maddesinin beşinci fıkrasında “Kuruma yapılan bilimsel tavsiye başvuruları, başvuru doküman tipine uygun olarak ESY sistemi üzerinde yer alan kalite, klinik, biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik ve biyobenzer başlıkları altında ayrı ayrı yapılmalıdır.” olarak belirtilmektedir. Bu doğrultuda her bir konu başlığı için ayrı başvuru yapılmalıdır.

Soru 14

Farklı birimlere bilimsel tavsiye başvurusu nasıl yapılır?

Cevap

04.10.2023 tarihli aşağıda linki yer alan duyuruda da belirtildiği üzere söz konusu kılavuz kapsamına giren başvurular için kılavuz ekinde yer alan başvuru formu doldurularak Kurumumuz ESY sistemine tanımlanmış olan doküman tipleri üzerinden başvuru yapılması gerekmektedir.

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-04102023232316>

Soru 15

Reçete türü, referans ürün seçimi, bitmiş ürün seri boyutu belirleme konuları ile ilgili Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu kapsamında başvuru yapılması gerekir mi?

Cevap

Hayır. Yukarıda bahsi geçen konular Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu kapsamında değildir.

VARYASYONLAR HAKKINDA

- **ETKİN MADDE**

Soru 1

Varyasyon başvurularında “Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz” esas alınacak mıdır? Yeni bir etkin madde üreticisi sunulması durumunda bu kılavuza uygun şekilde etkin maddenin 6 aylık uzun süreli stabilite verileri ile başvuru yapılması mümkün müdür?

Cevap

Ruhsatlı ürünler için varyasyon başvurularında “Etkin Maddelerin ve Bitmiş Ürünlerin Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuza” uygun olan veriler kabul edilmektedir. Etkin madde üreticisinin sunulması için yapılan bildirim/başvurularda normal şartlarda en az 12 aylık uzun süreli verinin sunulması gerekmekte olup, uygun şekilde gerekçelendirildiği takdirde 6 aylık veri (hızlandırılmış ve uzun süreli olarak) sunulması uygundur. Belirli Tip II varyasyonlarda ise sunulması gereken veri setine ilişkin detaylı bilgi “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerin Varyasyonlarındaki Stabilite Testlerine İlişkin Kılavuz”da yer almaktadır.

Soru 2

EMAD güncelleme başvuruları için önceki kılavuza göre Tip II olarak yapılan başvurular için yeni kılavuz kapsamında nasıl bir yol izlenecektir?

Cevap

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz kapsamında yapılabilecek değişikliklerin kılavuz çerçevesinde yapılması önerilmektedir. Ancak azımsanamayacak kadar fazla sayıda ya da önemli değişiklikler olması durumunda ise Tip II kapsamında başvuru yapılabilir. EMAD güncellenmesi için bu şekilde yapılacak başvurular “etkin madde” kalite kısmında diğer varyasyon (Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik gereğince Tip II büyük varyasyonlar için nihai kararın verilmesi sürecinde birden fazla yazışma yapılabilmesi nedeni ile Tip II büyük varyasyon) kapsamında sunulabilir.

Soru 3

EMAD güncelleme başvurularında EMAD’ın tamamının açık olarak sunulması gerekli midir?

Cevap

EMAD’ın değişikliğe uğrayan tüm bölümlerinin (kapalı kısımlar da dâhil) açık olarak sunulması gerekmektedir. Değişikliğe uğramayan diğer bölümler için de değişiklik olmadığına dair beyan sunulması beklenmektedir.

Soru 4

Tip IA B.I.a.4.b (yeni bir in-proses testinin ve limitlerinin ilave edilmesi) bildirim kapsamında birden fazla in-proses testi için tek bir varyasyon sunulabilir mi?

Cevap

“Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz”da kapsamında da bildirildiği üzere, ilgili madde yeni bir in-proses testinin ve bu testin limitlerinin ilave edilmesini içermektedir. Birden fazla in-proses testte değişiklik yapılacak ise her bir test için ayrı başvuru yapılması gerekmektedir. Söz konusu durum, “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz” kapsamında bu şekilde bildirilen diğer bildirim/başvurular için de dikkate alınmalıdır. Ancak azımsanamayacak kadar fazla sayıda değişiklik olması durumunda ise Tip II kapsamında başvuru yapılabilir.

Soru 5

Mevcut etkin madde tedarikçisine Çin Halk Cumhuriyeti'nde bulunan bir alternatif bir tedarikçi eklenmesi başvurularında GMP belgesi sunulamıyor ise nasıl bir yol izlenmelidir?

Cevap

Söz konusu başvurular için Kurumumuz resmi internet sayfasında Faaliyet Alanları / İlaç / İlaç Ruhsatlandırma sekmesi altında yer alan “Bazı Önemli Başvuru Türleri” altında bulunan “Çin Halk Cumhuriyeti’nden İthal Edilen API’ler için GMP Sertifikası Düzenlenememesi” duyurusu gereği ilgili belgelerin sunulması gerekmektedir.

Soru 6

B.III.2 Farmakopeye uygunluk için değişiklik üzerinden varyasyonumu nasıl sunmalıyım?

Cevap

Bu madde altındaki varyasyonlar tüm spesifikasyonların farmakopeye uyumlaştırılması amacıyla sunulmalıdır.

B.III.2.a) Önceden farmakopede yer almayan bir maddenin farmakopeye eklenmesi ile spesifikasyonlarda farmakopeye uyum için yapılan değişiklikler ve B.III.2.) Farmakopenin ilgili monografındaki bir güncellemeye uyum için yapılan değişiklikler maddesinden etkin madde için varyasyonların sunulabilmesi ancak şartların karşılanması ile yapılabilmektedir.

Bu doğrultuda;

-Eğer etkin maddenin farmakopede monografi mevcutsa ve ruhsat sahibi mevcutta metodlarını in-house yöntemler ile valide etmişse ve artık farmakopeye uyumlaştırma sağlamak için varyasyon talebi mevcutsa, Tip IA kapsamında varyasyonun sunulabilmesi için özellikle Şart 3 ve Şart 4’ün karşılandığına dikkat edilmesi gerekmektedir (in-house spesifikasyonlar ve farmakope spesifikasyonları arasında kalitatif ve kantitatif safsızlık profilinde önemli bir

değişiklik olmaması ve yöntemler arasındaki farklılığın ilave validasyon gerektirmeyecek şekilde olması gerekmektedir).

Bu koşulların sağlanamadığı durumlarda B.III.2.z Diğer Varyasyon Kodu altından varyasyonun Tip IB ya da Tip II olarak sunulması gerekmektedir.

- ***BİTMİŞ ÜRÜN***

Soru 1

Varyasyon başvurularında sunulan seri analizi ve validasyon verilerinin elde edildiği serilerin aynı olması gerekli midir?

Cevap

Varyasyon başvurularında sunulan seri analizi ve validasyon verilerinin elde edildiği serilerin aynı olması hususunda özel bir gereklilik bulunmamaktadır. Ancak bu konuda verilerin üretildiği tarihler açısından uyumsuzluk tespit edilen durumlarda açıklama talep edilebilmektedir.

Soru 2

Üretim yeri değişikliği varyasyon başvurularında stabilite çalışmalarının sunulmasına gerek var mıdır?

Cevap

*Bitmiş ürün üretim işleminin bir bölümü veya tamamı için üretim tesisinde değişiklik veya yeni bir üretim tesisinin ilave edilmesi, kompleks üretim prosesi ile üretilen ürünler ve biyolojik/immünolojik tıbbi ürünler dışındaki ürünler için Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz B.II.b.1 varyasyon kodu altında ele alınan bir bildirim/başvuru olup bu kapsama giren varyasyonlarda kılavuz doğrultusunda stabilite verisinin **sunulma gerekliliği bulunmamaktadır**. Ancak bu varyasyonun yanı sıra aynı ürün için ek olarak farklı varyasyonlar da sunuluyorsa (örn. üretim yöntem değişikliği ya da birim formül değişikliği gibi) bu varyasyonların kapsamında Kurum tarafından gerekli görülmesi halinde stabilite verisi istenebilir.*

Soru 3

Seri kontrolün/testlerin yapıldığı tesisin yenisiyle değiştirilmesi veya yeni bir tesisin ilave edilmesi kapsamında analitik metot transfer raporu istenmekte midir?

Cevap

Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerdeki varyasyonlara dair kılavuz kapsamında ilgili varyasyon B.II.b.2 maddesidir. Kılavuza göre istenen belgeler "3. Uluslararası kabul görmüş kılavuzlar doğrultusunda analitik yöntemlerin valide edildiğine ya da uygun istatistiksel analizlerle birlikte analitik yöntemlerin başarıyla transfer ve dokümanite edildiğine ilişkin ruhsat sahibi ve mesul müdür beyanı. " ve "4. Dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü /bölümleri (CTD biçiminde)." olarak belirtilmiştir. Bu kapsamda analitik yöntemin transferinin dokümanite edilmiş olma gerekliliğinin kontrolü açısından transfer raporu istenebilmekte olup varyasyonla beraber sunulması gerekmektedir.

Soru 4

Raf ömrü uzatma başvurularında ürüne ilişkin in-use stabilite verisi nasıl sunulmalıdır?

Cevap

Talep edilen raf ömrü sonunda ya da sonuna yakın serilerde olmak üzere, "Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuzu"nda belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiş, ürünün onaylı KÜB-KT'sinde yer alan açıldıktan sonra kullanım ile ilgili bilgilerle uyumlu olan çalışmalara ait veriler kabul edilmektedir. Çalışmalar ile ilgili daha detaylı bilgi için Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından yayınlanan "Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products" kılavuzu dikkate alınabilir.

Soru 5

Ruhsatlı ürünler için raf ömrü değişikliği kapsamında yapılan varyasyon başvurularında gerçek zamanlı stabilite verilerinin sunulması zorunlu mudur yoksa 24 aylık veriler ile 36 aylık raf ömrü uygunluğu alınabilir mi?

Cevap

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz doğrultusunda ilgili madde olan B.II.f.1 kapsamında başvurular değerlendirilmekte ve bu kapsamda belgeler talep edilmektedir. Kılavuzun ilgili maddesi belgelerinde "onaylı ambalaj materyali içindeki veya ilk kez açıldıktan veya rekonstitüsyondan sonra bitmiş ürünün en az iki pilot ölçekli serisi üzerinde ilgili stabilite kılavuzlarına uygun yürütülen gerçek zamanlı stabilite çalışmalarının (tüm raf ömrünü kapsayan) sonuçları dâhil edilmelidir." denilmektedir. Bu nedenle talep edilen tüm raf ömrünü kapsayan çalışmaların sunulması gerekmektedir.

Soru 6

“B.II.b.3 Bitmiş ürünün (bitmiş ürünün üretiminde kullanılan bir ara ürün dâhil) üretim prosesindeki değişiklik, a) Üretim prosesindeki küçük değişiklik” maddesinde Tip IA varyasyon kapsamında ne zaman ve nasıl varyasyon sunulabilir?

Cevap

Bu varyasyonun Tip IA kapsamında sunulabilmesi için gerekli olan tüm belgelerin sunulabilmesi gereklidir. Bu bağlamda ilgili varyasyonun sunulması gereken belgeleri arasında yer alan “Bitmiş ürünün kalitesine etkisi olmadığı düşünülen proses parametrelerindeki değişiklikler için, daha önce onaylanmış risk değerlendirmesi kapsamında beyan”ın sunulabilmesi için varyasyonun sunulmasından önce Kurumumuz tarafından ilgili beşeri tıbbi ürün için belirlenmiş çerçevede bir “risk değerlendirmesi”nin onaylanmış olması gerekmektedir. Bu nedenle bu belgenin sunulmadığı durumlarda ya da varyasyonun içinde risk değerlendirmesi ile birlikte sunulduğu durumlarda varyasyon Tip IA kapsamında reddedilir.

Risk değerlendirmesinin Kuruma onaylatılmak istendiği durumlarda ise aynı varyasyon kodu altından (B.II.b.3) z-diğer varyasyon kapsamında Tip IB veya Tip II olarak varyasyon olarak ilgili her bir ürün için ayrı şekilde sunulabilir. Farklı bir varyasyonun içinde sunulmuş olan risk değerlendirmesi sunulan varyasyon onaylansa dahi onaylanmış olarak kabul edilmemekte olup risk değerlendirmesinin ayrı bir bildirim/başvuru olarak sunulması Kurum tarafından onaylanması gerekmektedir. Üretim prosesinde değişime neden olan ve prosesin valide edilmesini gerektiren varyasyonlarda (ör. Birim formül değişikliği, üretim prosesinde değişiklik gibi) üretim prosesi değiştiğinden yeni proses için tekrar risk değerlendirmesi yapılarak bunun sunulması ve Kurum tarafından onaylanması gerekmektedir.

Soru 7

“Bir veya daha fazla yardımcı maddede beşeri tıbbi ürünün güvenilirlik, kalite veya etkililiğinde önemli bir etkisi olabilecek kalitatif veya kantitatif değişiklikler” maddesinden başvurulması halinde yada “Bitmiş ürünün bileşimindeki (yardımcı maddeler) değişiklikler” maddesinden Tip II kapsamında yapılması gereken büyük değişiklik içeren varyasyonlarda sunulacak proses validasyon çalışması nasıl olmalıdır?

Cevap

Bahsi geçen değişiklikler için en az 3 seri üzerinden proses validasyon çalışması yapılması ve ilgili raporun tarafımıza sunulması gerekmektedir.

Soru 8

Bitmiş ürünün seri boyutu değişikliği varyasyonlarında (B.II.b.4) “Karmaşık üretim prosesleriyle üretilen diğer tüm farmasötik şekillerle ilgili değişiklik” maddesi kapsamına giren ürünler nelerdir?

Cevap

Karmaşık üretim prosesleri, bitmiş ürünün üretiminin ölçek büyütme zorluklarına yol açabilecek bir veya daha fazla proses basamağını içerdiği durumları kapsamaktadır. Bu nedenle karmaşık üretim prosesi esasında dosya üzerinden değerlendirilmekte olup ancak konseptte genel bir bakış açısı sağlaması açısından Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından yayınlanan “Guideline on process validation for finished products” kılavuzunun Ek 2 kısmı dikkate alınabilir.

Soru 9

Bitmiş ürünün seri boyutu değişikliği varyasyonlarında (B.II.b.4) şart 2'nin sağlanamadığı durumlarda seri boyutu ile ilgili varyasyon nasıl sunulmalıdır?

Cevap

Bitmiş ürünün seri boyutunda değişiklik yapılmasının talep edildiği ya da alternatif bir seri boyutunun eklenmek istendiği durumlarda eğer varyasyon sunulurken şart 2 (Bu değişiklik sadece konvansiyonel hemen salım sağlayan oral farmasötik şekiller ve steril olmayan sıvı formlar ile ilgilidir) sağlanamıyorsa aynı varyasyon kodu altından z- Diğer varyasyon Tip IB ya da Tip II kapsamında varyasyonlar sunulabilir. Varyasyonlar sunulurken üretim prosesinin standart proses dışında olması durumunda (non-standard process, ürünler için Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından yayınlanan “Guideline on process validation for finished products” kılavuzunun Ek 2 kısmı dikkate alınabilir) varyasyonların değerlendirmesi Tip II kapsamında yapılmaktadır.

Soru 10

Raf ömrü değişikliği başvurularında birden fazla ambalaj boyutu bulunan bitmiş ürünün tek bir ambalaj boyutu için stabilite verisi sunulması yeterli midir?

Cevap

Raf ömrü değişikliği başvurularında bitmiş ürünün ruhsatında/sertifikasında yer alan tüm ambalaj boyutları için (ör. Oral yolla uygulanan farmasötik şekiller, yarı-katı farmasötik şekiller, steril olmayan sıvı farmasötik şekillerdeki farklı ambalaj boyutları gibi, tablet, kapsül gibi blister olarak ambalajlanan ürünler için ambalaj büyüklüğü blister sayısı değişimi olacağından bu tip ürünler için geçerli olmayıp iç ambalajı HDPE şişe gibi tüm ambalajdaki ürünü taşıyan kaplar için geçerlidir) talep edilen raf ömrü süresince gerçekleştirilmiş uzun süreli stabilite verisinin sunulması gerekmektedir.

Soru 11

Ürünün spesifikasyon ve metot bölümünde genel bir güncelleme gerektiren varyasyonu nasıl sunmalıyım?

Cevap

Ürünün spesifikasyon ve metot bölümünde genel bir güncelleme gerektiren varyasyon için eğer varyasyonun nedeni aynıysa (ör. etkin madde tedarikçi değişikliği, birim formül değişikliği gibi) Tip II kapsamında tek bir başvurunun sunulması yapılan tüm güncellemelerin ayrıntı ile verilmesi gerekmektedir.

- **CEP**

Soru 1

Güncellenmiş bir Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının sunulması ile ilgili varyasyonumu nasıl sunmalıyım?

Cevap

Ruhsat sahibinin ruhsat dosyasını güncel tutma sorumluluğu kapsamında yeni veya güncellenmiş bir Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikasının sunulması bir varyasyondur. Ancak, bu doğrultuda revizyon sebebinin kalite ve güvenlik ile ilgili olmadığı durumlarda CEP'in sadece bitmiş ürün/etkin madde üretiminde kullanılan versiyonlarının (ör. revize edilmiş sertifikalar) dosyada bulunma gerekliliğinin var olduğu düşünülmektedir.

Revizyon sebebinin kalite ve güvenlik ile ilgili olduğu CEP revizyonlarında, revize edilen CEP bitmiş ürün için belirli bir üretim serisi ile alakalı olmasa bile, revize edilmiş CEP derhal uygulamaya geçirilmeli, ve uygun maddeden ilgili varyasyon Kuruma sunulmalıdır.

CEP revizyonları B.III.1 kategorisi altındaki uygun varyasyondan sunulmalıdır. Her bir CEP için varyasyon yapılmalı, birden çok CEP versiyonunun güncellenmesi amacıyla sunulanlar ise gruplandırılmalıdır.

Onaylı bir CEP için bir revizyonun sunulması durumunda, ruhsat sahibi başvuru formundaki "Mevcut-Önerilen" kısmında onaylı CEP versiyonunu belirtmelidir.

Eğer CEP'te güncellemede bir yada birden fazla revizyon için varyasyon sunulmamışsa, ruhsat sahibinin varyasyon başvuru formunda ("değişikliğin kapsamı ve alt yapısı" bölümünde), aradaki sunulmayan CEP versiyonlarının geçerli olduğu/oldukları süreler içerisinde etkin madde/bitmiş ürün üretiminde kullanmadığını beyan etmesi gerekmektedir. Ek olarak, ruhsat sahibi aradaki sunulmayan CEP versiyonlarının, etkin madde/bitmiş ürünün kalitesini etkilemediğini beyan etmelidir. Bu beyanların olmadığı durumlarda Tip IA bildirimleri reddedilir.

Ruhsat sahibi ayrıca başvuru formunun "mevcut, önerilen" kısmında açık bir şekilde son onaylı CEP versiyonu ile yeni revizyon arasında (aradaki sunulmayan CEP versiyonlarını da içerecek şekilde) bulunan farkları belirtmelidir (CEP history, CEP geçmişi). Bunlar örneğin üretim yerleri, revizyonlar ile CEP'e eklenen kalıntı çözücüler gibi değişiklikler olabilir, tüm değişikliklerin beyan edilmesi gereklidir.

Soru 2

CEP belgesine sahip olmayan yardımcı maddeler için tedarikçi değişikliği başvurusu varyasyon kılavuzunun hangi maddesine göre yapılmalıdır?

Cevap

CEP belgesine sahip olmayan yardımcı maddeler için tedarikçi değişikliği ya da alternatif tedarikçi eklenmesi talebi Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz B.II.c.1.z diğer başlığı altından Tip IB veya Tip II olarak varyasyon olarak yapılabilir.

Soru 3

CEP belgesinin düzenlenmiş olduğu firmanın adının "any pharmaceutical company" olarak belirtilmesi kabul edilmekte midir? Bu uygulama hem etkin madde hem yardımcı madde sertifikaları için geçerli midir?

Cevap

Bu ifade yardımcı madde tedarikçileri için (özellikle jelatin tedarikçisi için) CEP belgesi sunulduğu durumlarda kabul edilmekte olup etkin madde tedarikçileri için kabul edilmemektedir.

Soru 4

Sunulan CEP belgelerinin son sayfalarında isim, unvan, şirket adı ve kaşesi gerekliliği devam etmekte midir?

Cevap

CEP belgelerinin son sayfasında isim, unvan ve şirket adı gerekmekte olup, şirket kaşesi zorunluluğu yoktur. Sertifikaların geçerliliği EDQM sertifikasyon internet sayfasında (<https://www.edqm.eu/en/certification>) bulunan sertifikasyon veri tabanından kontrol edilmektedir.

Soru 5

CEP sertifikasında birden fazla üretim yeri mevcutsa ve bu üretim yerlerinin hepsi için varyasyon talep ediliyor ise her bir üretim yeri için ayrı başvuru mu yapılması gerekmektedir?

Cevap

Hayır. Gerekli belgelerin tümü her bir üretim yeri için (eğer talep ediliyorsa) ayrı ayrı sunulduğu takdirde CEP sertifikasında yer alan birden fazla üretim yeri için tek başvuru yeterlidir.

Soru 6

CEP Sertifikasında birden fazla üretim yeri mevcutsa ve bu üretim yerlerinin hepsi için ilgili varyasyon talep edilmiyorsa ne yapmalıyız?

Cevap

Yalnızca işlem yapılmak istenen üretim yeri başvuru formu ve üst yazıda açıkça belirtilerek ilgili üretim yerine ait şartlar yerine getirilip belgeler sunulduğunda varyasyonun değerlendirmesi bu doğrultuda yapılabilmektedir.

- **YARDIMCI MADDE**

Soru 1

Varyasyon başvuruları esnasında “3.2.P.4 Yardımcı malzemeler” ve “3.2.P.7 Kap Kapak Sistemi” dokümanlarına ilave olarak tedarikçiye ait analiz sertifikaları da sunulmaktadır. Destekleyici doküman olarak sunulan bu sertifikalar üzerinde ya da tedarikçi değişikliği

durumları için varyasyon kılavuzunda ilgili bir madde yer almadığından, bu durumda varyasyon başvurusu yerine bildirim şeklinde mi ilerlenmelidir?

Cevap

Yardımcı maddelerin tedarikçilerinde değişiklik olduğunda Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz B.II.c.1.z -diğer varyasyon başlığı altından yapılabilir. B.II.e.7. maddesi ise direkt olarak ambalaj bileşenlerinin tedarikçisindeki değişiklik için varyasyondur. Analiz sertifikaları dosyanın değişikliğe göre düzenlenmiş ilgili bölümü/bölemleri kapsamında talep edilmektedir.

RUHSAT YENİLEME BAŞVURULARI (KALİTE)

Soru 1

Ruhsat yenileme kapsamında sunulması gereken “Kalite Bilgisi Özeti” dokümanını Kuruma nasıl sunarım?

Cevap

Ruhsat yenileme kapsamında ilgili beşeri tıbbi ürün için (biyolojik - biyoteknolojik, kan ürünü ve aşı dışındaki ürünler) ruhsat yenileme başvurusu kapsamında sunulması gerekli olan “kalite bilgisi özeti” dokümanı “Ruhsat yenileme için Kalite Bilgisi Özeti sunumu” başvuru doküman tipi seçilerek Ruhsatlı İlaçlar Teknolojik Değerlendirme Birimine sunulabilir.

Soru 2

Ruhsat yenileme için Kalite Bilgisi Özeti değerlendirilirken dosyada değişiklik yapılabilir mi?/Varyasyon sunulabilir mi?

Cevap

İlgili kılavuz gereği ruhsat yenileme sırasında Bölüm II / Modül 3 kalite verilerinin güncellenmesi söz konusu değildir. Ruhsat sahibi, Yönetmeliğin 25 inci maddesi kapsamında ruhsat sahibi bu verileri sürekli olarak güncel tutma yükümlülüğüne sahip olduğundan güncellemelerin kalite bilgisi özeti sunulmadan önce tamamlanmış olması gerekmektedir.

Soru 3

Kalite bilgisi özeti sunulurken Modül 3’te ruhsat aldıktan sonra yapılan tüm değişikliklerin gösterilebilmesi için varyasyon onay yazılarının sunulması gerekli mi?

Cevap

Evet. İlgili varyasyon onayları için kalite bilgisi özeti içinde gerekli yerlerde belirtilerek ve kalite bilgisi özeti sonundaki listenin doldurularak sunulması gerekmektedir.

Soru 4

Ruhsatlandırma sırasında üç seri üzerinden yapılması taahhüt edilen proses validasyon raporu ve raf ömrü süresinde takip edileceği taahhüt edilen stabilite verilerinin sunulmadığı durumlarda taahhüt kabul edilebilir mi?

Cevap

Hayır. Ruhsatlandırma sürecinde taahhüt edilen verilerin taahhüt edilen seri sayısı ve süre üzerinden sunulması zorunludur. Sunulmadığı durumlarda verilerin tamamlanmasından sonra kalite bilgisi özeti için değerlendirme yeniden yapılacaktır.



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

İLERİ TEDAVİ TIBBİ ÜRÜNLER BİRİMİ

Soru 1

İleri tedavi tıbbi ürünlerin sınıfları nelerdir?

Cevap

İleri Tedavi Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği' nin 4üncü maddesinin birinci fıkrasında tanımlanan gen tedavisi tıbbi ürünleri, doku mühendisliği ürünleri, somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri ve kombine ileri tedavi tıbbi ürünlerdir.

Soru 2

İleri tedavi tıbbi ürünleri sınıflandırma ve ruhsatlandırma mevzuat çalışmaları hakkında bilgi verebilir misiniz?

Cevap

İleri Tedavi Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 27.05.2023 tarih ve 32203 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanmıştır. Başvuruya ilişkin CTD kılavuzu çalışmaları devam etmektedir.

Soru 3

Biriminizin Kurum organizasyon şemasındaki yeri nedir?

Cevap

İleri Tedavi Tıbbi Ürünler Birimi Kurumumuz İlaç ve Eczacılık Başkan Yardımcılığına bağlı bulunan İlaç Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı bünyesinde yer almaktadır.

Soru 4

Konvansiyonel doku ve hücreler (Allogreftler) ile ilgili süreçler Kurumunuzda mı yürütülmektedir?

Cevap

Hayır. 15 Eylül 2017 tarihi itibariyle Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü uhdesine devredilmiştir. İlgili tarih itibari ile konvansiyonel doku ve hücrelere ilişkin başvuru Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından değerlendirilmektedir.

Soru 5

Tedavi amaçlı deneme kapsamında hücresel tedavi uygulamalarına ilişkin başvurular Kurumunuzda mı değerlendiriliyor?

Cevap

Hayır. 23 Mayıs 2016 tarihi itibariyle Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü uhdesine devredilmiştir. İlgili tarih itibari ile tedavi amaçlı deneme kapsamında hücresel tedavi uygulamalara ilişkin başvuru Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından değerlendirilmektedir.

Soru 6

İleri Tedavi Tıbbi Ürünlerin sınıflandırılması hangi mevzuat kapsamında yapılmaktadır?

Cevap

İleri Tedavi Tıbbi Ürünlerin sınıflandırılması, İleri Tedavi Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 9 uncu maddesi ikinci fıkrası doğrultusunda yapılmaktadır.

Soru 7

İleri Tedavi Tıbbi Ürünlerin sınıflandırılma başvurusu nasıl ve hangi durumlarda yapılmaktadır?

Cevap

İleri Tedavi Tıbbi Ürünlerinin üretim yerlerine ait faaliyet izin belgesi Kurumumuz tarafından yapılan GMP denetimi sonrasında düzenlenmektedir. GMP denetimi öncesinde ürünlere ait sınıflandırma kararı aranmaktadır. Bu doğrultuda yapılacak olan ileri tedavi tıbbi ürünlerin sınıflandırma başvuruları ... doküman tipi üzerinden İleri Tedavi Ürünler Birimi'ne yapılır.

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

BİYOYARARLANIM/BİYOEŞDEĞERLİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

Soru 1

Know How başvurularında sunulması gereken çözünme hızı çalışmaları nelerdir?

Cevap

Test biyoseri ve referans biyoseri arasında yapılan çözünme hızı çalışmaları, Türkiye'de üretilen 2 seri ile test biyoseri arasındaki çözünme hızı çalışmaları ve Türkiye'de üretilen 2 seri ile referans biyoseri arasındaki çözünme hızı çalışmalarının sunulması gerekmektedir.

Soru 2

Referans ürün temin belgesi olarak hangi bilgi/belgeler gereklidir?

Cevap

Referans ürüne ait son kullanma tarihi ve seri numarasını içeren, referans ürünün temin edildiğini gösteren belgenin sunulması gerekmektedir. (Eczane faturası, referans ürünün ticari satışı mevcut değilse ilgili ülke otoritesinin resmi üst yazısıvb temin belgesi olarak sunulabilir.) Referans ürün temin belgesinde son kullanma tarihi ve seri numarası yer almıyorsa referans ürün temin belgesinin yanında son kullanma tarihi ve seri numarasını içeren ambalaj görsellerinin de sunulması gerekmektedir.

Soru 3

Ruhsat başvurusunda BY/BE için zorunlu olarak istenilen 3 pH'da dissolüsyon çalışması, etkin madde pH hassaslığından dolayı bazı durumlarda gerçekleştirilememektedir. Bu gibi durumlarda deklarasyon ile ilerlenebilir mi?

Cevap

28.04.2022 tarihli Beşeri Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin İncelenmesi Hakkında Kılavuz kapsamında, biyoeşdeğerlik çalışmalarının tamamlayıcısı olan in vitro çözünme testleri üç farklı tamponda (normal olarak pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8) ve bitmiş ürün salımı için istenen ortamda (kalite kontrol ortamı) gerçekleştirilerek sunulmalıdır. Çözünme problemi veya stabilite problemi ile karşılaşılması gibi durumlarda, bu durumu kanıtlayan bilimsel gerekçelerin ve verilerin sunulması (ilgili pH larda etkin maddenin stabil olmadığının veya yeterli düzeyde çözünmediğinin destekleyici çalışmalarla ya da literatür bilgisiyle gösterilmesi) beklenmektedir.

Soru 4

Değiştirilmiş salımlı enjeksiyon (steril süspansiyon) formlarına ait ruhsat başvurularında BE çalışması talep edilmekte midir?

Cevap

Evet, talep edilmektedir. 28.04.2022 tarihli Beşeri Tıbbi Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin İncelenmesi Hakkında Kılavuz doğrultusunda, değiştirilmiş salım sağlayan farmasötik dozaj şekilleri için yapılacak çalışmalarda EMA tarafından yayınlanan “Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms-EMA/CPMP/EWP/280/96” isimli kılavuzdaki genel prensipler dikkate alınmalıdır. Bu kılavuz kapsamında enjeksiyonluk süspansiyonlar için biyoeşdeğerlik çalışmaları gerekmektedir.

Soru 5

Ruhsatlı ürünler için bilimsel tavsiye başvurusu yapılabilir mi?

Cevap

Evet, Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu 2. Maddesi 4. Fıkrasına göre ruhsatlı ürünler için bilimsel tavsiye başvurusu yapılabilir. Ruhsatlı ürünlere dair bilimsel tavsiye başvuruları genel olarak aşağıdaki konularla ilgilidir:

- a) Yeni bir formülasyon, farmasötik şekil veya uygulama yolu*
- b) Endikasyon genişletilmesi*
- c) Yeni bir üretim süreci veya üretim süreci/kalite değişiklikleri*

Soru 6

Bilimsel tavsiyelerin ruhsat başvurularının sonucu açısından bağlayıcılığı nedir?

Cevap

Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu 5. Maddesi 3. Fıkrasına göre; Tavsiyeler, başvuru sahibinin sağladığı dokümantasyona dayanarak güncel bilimsel bilgiler ışığında verilir. Ancak koşullar değişebilir ve tavsiye edilenlere alternatif bir yaklaşım uygun hale gelebilir. Bu nedenle Kurumdan alınan bilimsel tavsiyeler, ilgili ürünün gelecekteki herhangi bir başvurusu ile ilgili olarak Kurumu veya başvuru sahibini yasal olarak bağlayıcı nitelikte değildir.

Soru 7

Bilimsel tavsiye başvurusu ile ilgili nihai kararın başvuru sahibine bildirilmesi sonrasında yeniden bilimsel tavsiye talep edilebilir mi?

Cevap

Nihai kararın bildirilmesi sonrasında, başvuru sahibi tarafından güncel bilimsel veriler yönüyle yeni bir tavsiye talebi ihtiyacı söz konusu olduğunda bu kılavuza göre yeniden başvuru yapılmalıdır.

Soru 8

Tek bir bilimsel tavsiye başvurusuyla farklı konulara ilişkin tavsiye alınabilir mi?

Cevap

Hayır. Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu'nun 2nci maddesinin beşinci fıkrasında "Kuruma yapılan bilimsel tavsiye başvuruları, başvuru doküman tipine uygun olarak ESY sistemi üzerinde yer alan kalite, klinik, biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik ve biyobenzer başlıkları altında ayrı ayrı yapılmalıdır." olarak belirtilmektedir. Bu doğrultuda her bir konu başlığı için ayrı başvuru yapılmalıdır.

Soru 9

Farklı birimlere bilimsel tavsiye başvurusu nasıl yapılır?

Cevap

04.10.2023 tarihli aşağıda linki yer alan duyuruda da belirtildiği üzere söz konusu kılavuz kapsamına giren başvurular için kılavuz ekinde yer alan başvuru formu doldurularak Kurumumuz ESY sistemine tanımlanmış olan doküman tipleri üzerinden başvuru yapılması gerekmektedir.

<https://www.titck.gov.tr/duyuru/ilac-firmalarinin-dikkatine-04102023232316>

Soru 10

Reçete türü, referans ürün seçimi, bitmiş ürün seri boyutu belirleme konuları ile ilgili Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu kapsamında başvuru yapılması gerekir mi?

Cevap

Hayır. Yukarıda bahsi geçen konular Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Bilimsel Tavsiye Kılavuzu kapsamında değildir.