

Güncel Ruhsatlandırma Yönetmeliği ile Neler Değişiyor ve Firmalar Stratejilerini Belirlerken Nelere Dikkat Etmeli?

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği

11 Aralık 2021 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ("TİTCK" veya "Kurum") tarafından 31686 sayılı Resmi Gazete'de "[Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği](#)" ("Yönetmelik") yayımlanmıştır.

Ruhsatlandırma işlemlerinde uygulanacak usul ve esaslar ile ruhsatlandırılmış beşeri tıbbi ürünlere ilişkin uygulamaları belirlemeyi amaçlayan Yönetmelik; Avrupa Birliği mevzuatına uyum çalışmaları doğrultusunda [6/11/2001 tarihli ve 2001/83/AT sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler Hakkındaki Avrupa Parlamentosu ve Konsey Direktifi](#) ile [29/3/2006 tarihli ve 507/2006/AT sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Koşullu Ruhsata Dair Komisyon Tüzüğü](#) dikkate alınarak hazırlanmıştır.

2005 yılında yayımlanan önceki yönetmeliğe yıllar içerisinde yapılan eklemeleri ve ayrıca TİTCK duyurularıyla gelişen uygulamayı yeknesak bir dilde toparlaması bakımından önem arz eden Yönetmelik özetle; tanım değişiklikleri/ilaveleri, kısaltılmış başvuru türleri, başvuru değerlendirme usul ve esaslarındaki yenilikler, ruhsat yenilenme ve askıya almaya ilişkin süreçler ve gereklilikler, koşullu ruhsatlandırma, istisnai ruhsat prosedürü ve ortak pazarlanan ürünler ile ilgili önemli ve firmaların mevcut ve gelecek stratejilerinde önem arz edecek hükümler içermektedir.

Hangi Düzenleme Ne Zaman Uygulanmaya Başlayacak?

Yönetmelik'in "Yürürlük" başlıklı 45. maddesi doğrultusunda Yönetmelik hükümleri yayımlandığı tarih olan 11 Aralık 2021 tarihinde yürürlüğe girmiştir.

Ancak, ruhsatın askıya alınmasını düzenleyen 22. maddesinin;

- Ürünün ruhsatlandırıldığı tarihten itibaren ilk 30 ay içinde en az bir ticari serisinin piyasaya sunulmamış olması durumunu düzenleyen 1-i hükmü ile
- karekod uygulaması kapsamındaki ruhsatlı bir ürünün ilgili piyasada olmadığına belirlenmesi veya karekod uygulamasının kapsamı dışındaki ürünler için piyasaya sunulduğunu gösteren resmî belgelerin Kurum'a sunulmaması halini düzenleyen 1-j hükmü **11 Aralık 2022** tarihinde yürürlüğe girecektir.

Bununla birlikte, kan ürünleri için piyasaya sunum iznini düzenleyen 29. maddenin 1. fıkrasınca ruhsat/izin sahibinin ürünü piyasaya sunmadan önce satış izni almasına ilişkin hususların yanı sıra *ürünün her serisi için piyasaya sunum izni* almak üzere Kurum'a başvurması gerekliliği **1 Ocak 2025** tarihi itibarıyla yürürlük kazanacaktır.

Yönetmelik'te Öne Çıkan ve Firmaları En Çok Etkileyecek Düzenlemeler Neler?

Yönetmelik ile firma yönetimlerinin portföy stratejilerini etkileyebilecek önemli değişiklikler ve yeni uygulamalar 5 başlık altında değerlendirilmiştir.

1. Ortak Pazarlama (Co-marketing)

Ulusal ve uluslararası firmalar arasında uygulaması giderek artan ortak pazarlama, önceki düzenlemeye nazaran yeni Yönetmelik'te daha detaylı bir şekilde yer bulmuştur. Bu konuda yeni düzenlemelerin getirilmesinin başlıca sebebi, firmaların büyüme ve portföy genişletme stratejilerinde ortak pazarlamanın daha fazla önem kazanması olarak değerlendirilebilir. Bu artış beraberinde Sağlık Bakanlığı açısından standart oluşturma ve kontrol ihtiyacını da getirmiştir.

Bu değişimler özünde ortak pazarlanan ürünün mevcut ana ürünün tam bir yansıması olması prensibini güçlendirmektedir. Jenerik/eşdeğer ürün rekabetinin arttığı ilaç pazarında ortak pazarlama yine önemli bir seçenek olmaya devam ederken firmalar bu yeni kurallar ile mevcut ve planlanan iş birliklerini gözden geçirip büyüme stratejilerinde ortak pazarlamanın yerini tekrar değerlendirmelidirler.

Güncel Yönetmelik'te ortak pazarlamaya ilişkin düzenlemeler incelendiğinde;

- Ortak pazarlanan ürünlerin ana dosyadan uzaklaşması konusunda önlem ve taahhütler; bu düzenlemeler ile ortak pazarlanan ürünün içerik, proses, üretim yeri vb. konularda ana dosyadan uzaklaşıp bağımsız bir ürün gibi davranmasının önüne geçilme amacı görülmektedir.
- Ortak pazarlama başvurusu sadece ruhsatlı ürünler ile sınırlanmıştır. Bu değişiklik ile sektörde birçok örneği olan henüz Ar-Ge ve ruhsat aşamasındayken aynı anda piyasaya çıkma hedefiyle yapılan ortak pazarlama anlaşmalarının önünün kesildiği söylenebilecektir. Böylece, firmaların sadece mevcut ürünlerin ortak pazarlama dosyalarını alabilmesi koşuluyla ortak pazarlama yolu ile erken lansman avantajı ortadan kalkmaktadır.
- Önceki düzenlemede ortak pazarlama başvurusu Modül 1 ile yapılabilirken yeni düzenlemede *tam ve eksiksiz dosya* başvuru opsiyonu konulmuştur. Tam ve eksiksiz dosya ile ortak pazarlama başvurularının avantajı; ana dosya pazardan çekilse bile, tam ve eksiksiz dosyanın ortak pazarlanan ürününün pazarlama faaliyetlerine devam edebilecek olmasıdır.

- Bu avantajdan mevcut projeleri için yararlanmak isteyen firmalara Geçici Madde 5 ile geçmişte Modül 1 ile *başvuru yapılan ve ruhsat süreci devam eden* ürünler bakımından tam ve eksiksiz dosyaya çevrilmesi için 30 günlük; hâlihazırda bu şekilde ruhsatlandırılmış ürünler bakımından ise tam ve eksiksiz dosyaya çevrilmesi için 6 aylık süre bir kereye mahsus verilmiştir.

2. Kombinasyonlar ile ilgili Düzenlemeler

Geçtiğimiz 20 yılda firmalar portföy genişletme yöntemi olarak kombinasyon ürünlerini etkin bir şekilde kullanmış ve bu ürünler ilaç kullanımında kayda değer bir noktaya ulaşmıştır.

Düzenleyici otoriteler de önemli ciro rakamlarına ulaşan ve zaman zaman gerekliliği, bilimselliği tartışılabilen bu kombinasyon ürünlerini gerek Sosyal Güvenlik Kurumu ve gerekse TİTCK düzenlemeleri ile kontrol altında tutmaya çalışmaktadır. Bu yaklaşımın devamı niteliğinde Yönetmelik'te kombinasyon ürünler ile ilgili bir dizi yeni kural getirilmiştir.

- Yönetmelik ile sabit kombinasyon başvurusunda, uygun biyoyararlanım veya biyoeşdeğerlik verilerinin yanı sıra, söz konusu etkin madde/maddelerin birlikte kullanıldığında etkili ve güvenli olduğunu gösteren literatür bilgileri ve varsa Türkiye'deki hastanelerden toplanan veriler ile yapılan retrospektif çalışmaların sunulması zorunlu hale gelmiştir. Sunulan çalışmaların Kurum tarafından yetersiz bulunması halinde, yeni kombinasyonla yapılan ve kapsamı Kurum tarafından belirlenen klinik çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğu konmuştur.
- Terapötik amaçlar için birlikte daha önce kullanılmamış olan etkin maddeleri ihtiva eden tıbbi ürünler için yapılan sabit kombinasyon başvurusunda, bu kombinasyonla ilgili klinik çalışmaların ve gerekli olduğu durumlarda prelinik testlerin sonuçlarının sunulması zorunludur.

Bu düzenlemeler ile kombinasyon ürünlerin tedavide yeri kabul edilirken bilimsel gerekliliği konusunda firmalar gerekli değerlendirme ve çalışmalara yönlendirilmektedirler.

3. Acil Kullanım (istisnai ve koşullu ruhsatlandırma) ile ilgili Düzenlemeler

COVID-19 pandemisi ile birlikte daha yakından tecrübe ettiğimiz pratikler; özellikle toplum sağlığı söz konusu olduğunda hayati ilaca acil ulaşmanın önemini hastalara, hasta yakınlarına, sağlık sunucularına ve de sağlık otoritelerine yeniden göstermiştir.

Önceki yönetmelikte geçici madde ile uygulamaya kazandırılan bu tip gerekliliklerde izlenmesi gereken yollar; güncel Yönetmelik'te net bir şekilde tanımlanmış ve ilaca acil, istisnai ulaşım ile ilgili olarak firmalara net bir kılavuz sunulmuştur. Bu konuya ilişkin getirilen usul ve esaslara işbu makalenin 24. bölümünde ana hatlarıyla yer verilmiştir.

4. Ruhsatın Askıya Alınması ve İptali

Sağlık Bakanlığı, Avrupa uygulamasındaki "[Sunset Clause](#)" benzeri amaçlarla, önemini kaybetmiş, aktif olmayan, güncellenmeyen, firmalara ve Sağlık Bakanlığı'na yük olan ürünlerin elemine edilmesini hedeflemiştir.

Bu kapsamda, 30 aylık bir süre boyunca pazarda bulunmayan ürünün ruhsatı askıya alınabilecek ve akabinde ilgili firmanın taahhüdünü yerine getirmemesi halinde ruhsat iptali söz konusu olabilecektir.

İşbu makalenin 15. ve 16. maddeleri bu koşulları detaylı bir şekilde aktarmaktadır. Firmalar bu yeni koşula göre, tanıtımdan veya satıştan kaldırılması planlanan ürünlerini, kullanılmayan dosyalarını, düzenli olarak gözden geçirmeli; atıl ürün ve ruhsatların devir ve benzeri iş birlikleri seçeneklerini, zamanında ve stratejik olarak değerlendirmelidir.

5. Ara Ürün Statüsündeki Ürünlerin Ruhsat Geçiş Başvuruları

[Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği](#)'nin yürürlüğe girdiği 2010 yılından beri halen sürüncemede olan ara ürün statüsündeki ürünlerin beşeri tıbbi ürün ruhsatına geçiş başvuruları için sürecin Yönetmelik Geçici Madde 1 doğrultusunda 1 yıl daha uzatılacağı ve sonrasında izin belgelerinin ya da ruhsat başvurularının iptal edileceği belirtilmiştir. Bu düzenleme ile ara ürün statüsünde olup tıbbi ürün statüsüne geçmek için gereklilikleri hâlihazırda karşılayamayacak olan ürünlerin piyasada olmasının önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.

6. Çevre Riskleri

Yönetmelik ile ilk defa beşeri tıbbi ürünün kullanımı ile ilgili riskler altında “çevre riskleri” de tanımlar maddesine dâhil edilmiştir.

Esasen çevre riskleri ve bunlara uyum, önceki düzenlemelerde de yer almakta ve ilgili alt mevzuatı çerçevesinde uyumun zorunlu olduğu bir husus olarak karşımıza çıkmakta idi. Ancak mevcut Yönetmelik ile Avrupa Birliği mevzuatına uyumun bir yansıması olarak hayatımıza giren bu düzenleme; önümüzdeki günlerde üretim, depolama, tüketim ve tüketim sonrası tüm aşamalarda firmaların çevre ile ilgili uyması gereken prosedürlerin ve tamamlaması gereken sertifika süreçlerinin artabileceğine ve bunların bir ön koşul olarak ilgili düzenlemelerde yer bulabileceğine ilişkin güçlü bir sinyal teşkil etmektedir.

Bu doğrultuda firmaların iş yapış şekillerinde çevre risklerine ilişkin süreçlerini ve fonksiyonlarını gözden geçirmeleri ve muhtemel ek yükümlülüklerle hazırlıklı olmaları önem arz etmektedir.

A. Güncel Ruhsatlandırma Yönetmeliği Neler Getiriyor?

7. Kapsam Dışı Bırakılanlar ve Kapsam Değerlendirme Kriterleri

Kapsam maddesine yapılan eklemeler neticesinde Yönetmelik'in;

- Geleneksel bitkisel tıbbi ürünleri,
- Homeopatik tıbbi ürünleri,
- Özel tıbbi amaçlı gıdaları, ve
- İleri tedavi tıbbi ürünlerini kapsamadığı açıkça belirtilmiştir.

Söz konusu ürün grupları için önümüzdeki süreçte yeni yönetmelik ve/veya kılavuzların uygulamayla buluşması beklenmektedir. Nitekim bu doğrultuda, 24 Aralık 2021 tarihinde TİTCK tarafından 31699 sayılı Resmi Gazete'de [Homeopatik Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği](#) yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.

Ayrıca, Yönetmelik'in uygulanabilirliği konusunda değerlendirme yapabilmek adına tüm özellikleri dikkate alındığında, bir ürünün beşeri tıbbi ürün tanımına ve ilgili diğer mevzuat kapsamındaki bir ürün tanımına girebileceği konusunda şüphe olması durumunda, bu Yönetmelik hükümlerinin geçerli olacağı belirtilmiştir.

Önemli bir değişiklik olarak öne çıkan bir diğer husus ise [8 Ocak 2020 tarihli değişiklik](#) ile kapsam dışında bırakılan “Kişiyeye özgü alerjen ürünler ile alerji tanısı için alerjenlerin deriye uygulanmasına ilişkin deri testleri” Yönetmelik kapsamına alınmıştır.

8. Yeni Eklenen ve Revize Edilen Haliyle Tanımlar

Güncel Yönetmelik ile birlikte hâlihazırda yer alan bazı terimlerin ifade ediliş biçimi yeniden kaleme alınmış iken bazı yeni terimlere de yer verilmiştir.

Bu doğrultuda öne çıkan hususlar;

- Orijinal Tıbbi Ürün terimi yerini **Referans Tıbbi Ürün** terimine; Jenerik Tıbbi Ürün terimi ise yerini **Eşdeğer Tıbbi Ürün** terimine bırakmıştır.
- **Beşerî tıbbi ürünün kullanımı ile ilgili riskler**, hastaların sağlığı veya halk sağlığı bakımından beşerî tıbbi ürünün kalite, güvenlik ve etkililiğiyle ilgili riskler veya çevre üzerinde istenmeyen etkilere neden olabilecek riskler olarak tanımlanmıştır.
- **Üretim yeri**, daha önce seri serbest bırakma yeri olarak ifade edilirken Yönetmelik'te; “Ülkemizde bulunmayan veya az bulunan teknolojiler ile üretilen beşerî tıbbi ürünlerin Kurum tarafından başvuru bazında değerlendirildiği haller dışında beşerî tıbbi ürünün iç ambalajlama öncesi farmasötik şeklinin (bulk ürünün) üretildiği yer” olarak ifade edilmektedir. Bu durumda ülkemizde bulunmayan/az bulunan teknolojiler ile üretilen ürünler için üretim yeri tanımına Kurum tarafından karar verilecektir.
- Bir diğer öne çıkan değişiklik **ortak pazarlanan ürün** tanımında meydana gelmiştir. Bu değişiklik ile ruhsat aşamasındaki ürünler için ortak pazarlama prosedürü uygulanması ortadan kaldırılmış ve sadece ruhsatlı bir ürün ile ortak pazarlama anlaşmasının yapılacağı ifade edilmiştir.
- Ayrıca, **uluslararası olan ve mülkiyete konu edilemeyen isim (International Nonproprietary Name, INN)**, bir etkin maddenin Dünya Sağlık Örgütü’nce kabul edilen veya önerilen, mülkiyete konu edilemeyen ve Dünya Sağlık Örgütü kuralları doğrultusunda marka tescilinde kullanılmaması gereken uluslararası ismi şeklinde, **yaygın isim** terimi ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen INN veya INN’in mevcut olmadığı hallerde, etkin maddenin bilimsel açıdan referans olarak kabul edilen klasik kaynaklarda geçen ismi şeklinde tanımlanmıştır.
- Son olarak öne çıkan diğer eklemeler ise; “Farmakope”, “Bitkisel drog”, “Bitkisel preparat”, “Bitkisel tıbbi ürün”, “Alerji Ürünleri”, “Biyobenzer ürünler”, “Hibrit başvuru” “Öncelik değerlendirme kurulu” tanımları şeklinde sayılabilir.

9. Ruhsat Yüklümlülüğü ve Başvuru

Ruhsat yüklümlülüğüne ilişkin olarak ruhsat sahibinin ürününün piyasaya çıktığını Sağlık Bakanlığı'na bildirme yüklümlülüğü ve akabinde Sağlık Bakanlığı'nın en çok 5 iş günü içinde bu bilginin kayıtlara geçtiğini ruhsat sahibine bildirme usulü yeni Yönetmelik'te yer almamıştır.

Ayrıca, majistral radyofarmasötikler ile ilgili olarak daha önce izin verilmiş olanlar için mevcut izin sahipleri dışındaki kişilerce bu ürünlerin endüstriyel üretimi yapılarak ruhsat başvurusu yapılması halinde, ruhsatın düzenlendiği tarih öncesinde verilmiş izinlerin ilgili kılavuzlara uygun olması kaydıyla geçerliliğini korumaya devam edeceği belirtilmiştir.

Bununla birlikte ruhsatlı radyofarmasötik ürünün piyasaya sunulmasına rağmen piyasada tedarik sorunu yaşanması halinde ise izin talebinde bulunularak Kurum tarafından uygun bulunan ürünler için ruhsat aranmaksızın kullanımının ilgili sağlık kuruluşunda sınırlı kalması şartıyla on iki ay süreye kadar izin verilebilecektir. Bu çerçevede Kurum tarafından verilen izinler ise başvuru tarihi itibarıyla beyan edilen mevcut personel niteliklerinin ve alt yapının korunduğu süre içinde geçerli olacaktır.

Ruhsat başvuru şekli için hali hazırda uygulamada bulunan elektronik başvuru ve başvuru ücretleri Yönetmelik'te yer bulmuştur. Kurum, ücrete tabi olmak kaydı ile ruhsat başvurusu öncesinde veya ruhsatlandırma süreci içinde başvuru sahibine “*bilimsel tavsiye*” verebilecektir. Bu durum hem Kurum hem de ruhsat sahibi açısından süreçlerin daha sorunsuz ve güvenli yürütülmesine katkı sağlayacak zaman ve maddi kayıpları önleyecektir.

Bir diğer yeni uygulama ise; ruhsatlı eşdeğeri bulunmayan ve reçeteye tabi olmayan beşeri tıbbi ürün için ruhsat başvurusu yapılmadan önce beşeri tıbbi ürünün reçeteye tabi olmadığına ilişkin Kurum'dan *uygunluk* alınması gerekecektir.

Ruhsat başvuruları Kurum'un gerekli gördüğü haller, mücbir sebepler veya zorunlu haller dışında sadece elektronik olarak kabul edilecek ve ruhsatlandırma sürecindeki tüm yazışmalar da sadece elektronik ortamda gerçekleştirilecektir.

Son olarak, tanım ve gerekliliklerde yapılan güncelleme ve eklemelerle birlikte *kısaltılmış başvuru* kurumu Avrupa Birliği mevzuatı ile uyumlu hale getirilmiştir. Söz konusu başvuru türleri;

- Bilgilendirilmiş muvafakatlı başvuru,
- Yerleşmiş tıbbi kullanım başvurusu,

- Alerjen ürün başvurusu,
- Eşdeğer tıbbi ürün başvurusu,
- Hibrit başvuru,
- Biyobenzer tıbbi ürün başvurusu ve
- Sabit kombinasyon başvurusu olarak sayılmıştır.

10. Başvuruda Sunulması Gereken Bilgi ve Belgelerde Öne Çıkan Değişiklikler

Gerçek veya tüzel kişilerin bir beşeri tıbbi ürüne ruhsat almak adına yapacakları başvuruda sunulması gereken bilgi ve belgeler önceki düzenlemede olduğu gibi yeni Yönetmelik'te de detaylı bir şekilde gösterilmiştir. Bu gereklilikler arasında öne çıkanlar ise;

- bir ürüne ruhsat almak adına Kurum'a yapılacak başvuru için elektronik posta adresi yerine Kayıtlı Elektronik Posta ("**KEP**") adresi eklenmiş,
- başvuru sahibinin tüzel kişi olması durumunda, şirketin kuruluş amaçlarını sunma zorunluluğu kaldırılmış,
- üretim yeri adlarının tüm üretim basamakları için sunulması talep edilmiş,
- üretici tarafından yapılacak kontrol metotlarının tanımının farmakopeye uygun şekilde sunulması gerektiği belirtilmiş,
- klinik çalışmaların yanı sıra prelinik test sonuçlarının da sunulması gerektiği ve klinik araştırmaların yurt dışında gerçekleşmesi halinde mevzuat kapsamında etik gerekliliklerin karşılandığına yönelik başvuru sahibi beyanı gerekliliği eklenmiş,
- ürünün ithalatı ve lisans altında üretimi ile ilgili belgelerde düzenlemeler yapılmış,
- ortak pazarlanan beşeri tıbbi ürün başvurularında, ortak pazarlamaya konu beşeri tıbbi ürünlerin tamamen aynı olduğuna, tüm varyasyon başvurularının eş zamanlı yapılacağına ve ortak pazarlamaya konu olan ürünün üretim yeri birden fazla ise, üretimin *bu yerlerden sadece birinde* yapılacağına ilişkin taahhüt yükümlülüğü getirilmiş,
- radyofarmasötik ürünler ile ilgili olarak Nükleer Düzenleme Kurumu lisansı olmayan başvuru sahipleri için geçerli olmak üzere,

- imal ürünlerde bu ürünlerin dağıtımı ve satışı,
- ithal radyofarmasötik ürünlerde ise ithalatı, dağıtımı ve satışı için Nükleer Düzenleme Kurumu lisanslı bir firmaya yetki verilmek istenmesi durumunda; iki firma arasında yapılan ve Nükleer Düzenleme Kurumu lisanslı firmanın söz konusu işlemler için *tek yetkili olduğu belirtilen sözleşme* ve taraflara *ait sicil tasdiknamesinin* sunulması gerekli belgelere eklenmiş,
- etkin madde üretim yerleri ile ilgili olarak mevzuat kapsamında sunulması gereken beyan ve diğer belgeler gösterilmiş,
- Başvurusu yapılan ithal veya lisanslı üretilen ürünler bakımından diğer ülke/ülkeler otoriteleri nezdinde durumları ve buna ilişkin aranacak bilgi ve belgeler sayılmış,
- ilgili mevzuat kapsamında farmakovijilansla ilgili belgelerin ve bu doğrultuda bilim servisine ait bilgilerin, geçerli olduğu durumlarda istisnai ruhsatlandırma ve koşullu ruhsatlandırmaya ilişkin belgelerin ve potansiyel çevresel risklerin değerlendirmesinin sunulması gerektiği düzenlenmiş,
- tüm belgelerin Türkçe olarak sunulma esası belirtilmiş ve yurt dışından sunulan belgelerin apostil şerhli veya konsolosluk onaylı olması gerektiğine yer verilmiş,
- Kısa Ürün Bilgisi ("**KÜB**") içermesi gereken unsurlar özellikle önceki düzenlemeye nazaran oldukça detaylı bir şekilde sayılmıştır.

11. Başvuruların Değerlendirilmesi ve Ruhsatlandırma

Başvuruların değerlendirilmesi ve ruhsatlandırılmasına ilişkin Yönetmelik'te yer bulan düzenlemeler esasen daha önce duyurular yoluyla uygulamada mevcut bulunmakla birlikte bazı önemli değişiklikler de dikkat çekmektedir.

Başvurunun ön değerlendirmesi hususunda; başvuruların yıl boyunca yapılabileceği ancak ruhsat sürecinin Kurum tarafından kapasite dikkate alınarak sadece *Şubat, Mayıs, Ağustos ve Kasım* aylarında başlatılabileceği belirtilmiştir.

Ayrıca, başvuru dosyasının, başvurunun niteliğine göre sunulması gereken belgeler ve elektronik ruhsat başvurusu gereklilikleri açısından eksiksiz bir başvuru olup olmadığının Kurum tarafından ön değerlendirmeye tabi tutularak başvuru tarihi sırasına göre inceleneceği belirtilmiştir. Ancak, Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından

ruhsatlandırma işlemlerinde öncelikli veya yüksek öncelikli olarak değerlendirilmesi uygun bulunan başvuruların ön değerlendirme işlemlerinin öncelikli olarak yapılacağı belirtilmiştir.

Başvuru dosyasının değerlendirilmesine, eksik başvurunun tamamlanmasına ve eksikliklerin tamamlanması sonrasındaki ikinci ön değerlendirme için belirlenen 30 günlük sürede bir değişikliğe gidilmemiştir.

Başvurunun usulden reddi nedenleri artırılmış ve;

- ilk ön değerlendirme sonrasında eksikliklerin tamamlanmaması veya tamamlanıp 30 gün içinde ikinci başvurunun yapılmaması,
- ruhsatlandırma sürecinin tamamlanmış olduğunun resmî olarak bildirildiği tarihten sonraki 60 gün içinde ruhsat bedelinin ödenmemesi,
- ön değerlendirme süreci haricinde talep edilen bilgi ve belgelerin veya sunulacağı tarih bilgisiyle birlikte, bu bilgi ve belgelerin sunulamadığına ilişkin gerekli açıklamanın en geç 30 gün içinde Kurum'a sunulmaması şeklinde sayılmıştır.

Böylece, daha önce sadece ön değerlendirme sürecinde 30 günlük bir süre kısıtlaması bulunurken yeni Yönetmelik ile birlikte ruhsatlandırma süreci başlayan başvurulardaki yapılan yazışmalara da zaman kısıtlamaları getirilmiştir.

Yapılan bu düzenlemeler ruhsatlandırma süreçlerinin daha kısa sürede sonuçlanmasına ve daha sistematik ilerleme sağlanmasına olanak sağlayacaktır. Söz konusu zaman kısıtlaması gereklilikleri ile Yönetmelik'in ilgili kısımlarında belirtilen sebeplerden dolayı ruhsatlandırılması mümkün olamayacak olan ürünlerin ruhsatının yıllarca sürüncemede kalmasının önüne geçilmesi açısından önem arz etmektedir.

Ruhsatlandırma süresi, değerlendirmenin tamamlanarak kabul edilmiş eksiksiz başvurular için sürecin başladığına dair Kurum'dan gelen yazı sonrasında 210 gün olarak geçerliliğini korumaktadır. Belirtmek gerekir ki, analiz için geçen süre ve firmada geçen süreler ayrıca Kurum dışı kuruluşların değerlendirmeleri için geçen süre; hafta sonu tatili hariç olmak üzere resmî tatiller için geçen süre ve olağanüstü haller için geçen süre ruhsatlandırma süresine dâhil edilmeyecektir.

Ortak pazarlanan ürün için ise söz konusu süre ruhsatlandırma sürecine başladığına dair Kurum'dan alınan yazı sonrası 90 gündür.

Bununla birlikte bu süreçler Öncelik Değerlendirme Komisyonu'nun kararına göre değişebilir.

Ruhsatlandırma süreçlerinde önceliklendirme, Kurum Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından uygun bulunan ürünlerin ruhsatlandırma işlemleri, önceliklendirme ilişkin kılavuzda belirtilen sürelerde tamamlanacaktır. Ayrıca, başvuru sahibinden ek bilgi ve belge talep edildiği hallerde, söz konusu bilgi ve belge temin edilene kadar ruhsatlandırma süresi durdurulacaktır.

12. Başvurunun Esastan Reddi

Yapılan değişiklik ile ruhsat başvurusunun esastan reddine ilişkin olarak öncelikle beşeri tıbbi ürünün analize tabi tutulmasına ilişkin düzenlemeler yapılmıştır. Bu kapsamda ruhsat başvurusunda bulunulan beşeri tıbbi ürünün ilk analizde uygunsuz bulunması halinde firmadan alınan ıslah edilmiş numune ile analizin tekrarlanması gerekmektedir. İkinci analizde de uygunsuzluk bulunması halinde firma temsilcileri ile analiz yöntemi hakkında değerlendirme toplantısı yapılarak yeni numunenin analiz yönteminin tespit edileceği, tekrarlanan üçüncü analizde de uygunsuzluk bulunması durumunda firma temsilcileri ile son değerlendirme toplantısı yapılarak belirlenen yeni analiz yöntemi ile son defa analiz yapılacağı belirtilmiştir.

Analiz basamaklarının tamamlanmasına karşın, kalitatif ve kantitatif formül uygunsuzluğunun ve beyan edilen spesifikasyonlarının kabul edilebilir limitlerin dışında bulunduğu tespiti halinde ruhsat başvurusu esastan reddedilecektir.

Bununla birlikte, ruhsat başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürünün değerlendirme sürecine ilişkin olarak aşağıda belirtilen durumlar için başvuru sahibine en fazla üç yazılı ve iki sözlü cevap hakkı tanınır. Başvuru sahibin cevap hakkını kullanmasının ardından sunulan belge ve bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda ürünün;

- Normal kullanma şartlarında, potansiyel riskinin tedavinin yararlı etkisinden fazla olduğunun veya
- Terapötik etkisinin yetersiz olduğunun veya terapötik etkisinin yeterli şekilde kanıtlanamadığının veya
- Geçerli olduğu durumlarda biyoyararlanımının yeterli olmadığına veya
- Biyobenzer tıbbi ürün başvurularında referans biyolojik ürüne benzerliğin kanıtlanamadığının

tespit edilmesi halinde ruhsat başvurusu esastan reddedilir.

13. Başvurunun Esastan Reddinin Bildirimi ve İtiraz

Ruhsat başvurusunun esastan reddi halinde karar gerekçeli olarak başvuru sahibine bildirilir. Bu konuda maddeye son değişlik ile bir ekleme yapılarak başvuru sahibine bildirim yapılamaması halinde gerekçeli kararın Kurum internet sitesinde ilan edilebilmesi mümkün hale getirilmiştir. Bununla birlikte, başvuru sahibinin karara karşı bildirim veya ilan tarihinden itibaren 45 gün içinde Kurum'a itiraz etme hakkı bulunmaktadır. Başvuru sahibi tarafından itiraz edilmediği takdirde, başvuru belgeleri sahibine iade edilir. Başvuru sahibinin belgeleri iade almaması durumunda ise [Devlet Arşiv Hizmetleri Hakkında Yönetmelik](#) hükümlerinin uygulanacağı belirtilmiştir.

45 günlük süre içinde itiraz edilmesi halinde, itiraz 90 gün içinde Kurum tarafından değerlendirilerek sonucu başvuru sahibine bildirilir. İtirazın değerlendirilmesi sırasında, gerekli görölmesi halinde başvuru sahibine sözlü açıklama ve savunma hakkı verilmesi mümkündür. Bu noktada belirtmek gerekir ki, itirazın değerlendirilmesi sonucunda verilen karar kesin olup mezkûr karara ilişkin Kurum'a itiraz edilemez.

Ayrıca, başvurunun esastan reddedilmesinin, başvuru sahibinin yeniden bir ruhsat başvurusu yapmasına engel teşkil etmeyeceğinin altı çizilmelidir.

14. Ruhsatın Verilmesi

Yapılan incelenme ve değerlendirilme sonucunda, Yönetmelik'te öngörülen hususlara uygun olduğu tespit edilen beşerî tıbbi ürüne ruhsat düzenlenir ve başvuru sahibi bilgilendirilir. Bununla birlikte, ruhsat düzenlenmesine ilişkin olarak Yönetmelik'in 20. maddesinde birtakım istisnalar getirilmiştir. Şöyle ki;

- Kurum tarafından ruhsatlandırılan beşerî tıbbi ürün ile etkin madde/maddeler açısından birim dozda aynı kalitatif ve kantitatif bileşime sahip, aynı endikasyon ve aynı farmasötik şekildeki ürün için aynı gerçek ya da tüzel kişiye, farklı bir ticari isimle de olsa ikinci bir ruhsat verilmez. Pastiller, oral spreyler, çiğneme tabletleri, balık yağı preparatları, nikotin sakızları ve pediatrik vitamin şuruplarında sadece aroma farklılığı bulunması durumu ve sadece tek dozluk çok dozluk kullanım farkı bulunanlar bu düzenlemenin istisnasıdır.
- Bununla birlikte, ruhsatlı bir beşerî tıbbi ürüne üstünlük sağladığı bilimsel ve teknolojik olarak gösterilen beşerî tıbbi ürünlere ilişkin başvurular Kurum

tarafından ayrıca değerlendirilir. Bu kapsamda etkin madde/maddelerin aynı kabul edilmesine ilişkin değerlendirmede Yönetmelik'in eşdeğer tıbbi ürünü tanımlayan 4. maddesi esas alınır.

- Aynı gerçek ya da tüzel kişi aynı etkin madde/maddelere ve endikasyona sahip beşerî tıbbi ürünlerin, farklı yitilik veya uygulama yolu veya farmasötik şekilleri için farklı bir ticari isim kullanması mümkün değildir.
- Bir beşerî tıbbi ürüne, geleneksel bitkisel tıbbi ürün veya homeopatik tıbbi ürün ile aynı isimli ruhsat verilemez.

Son olarak yapılan değişiklik ile Kurum tarafından ruhsat, sertifika ve diğer uluslararası geçerliliği olan belgelerin fiziki doküman olarak da hazırlanabileceği düzenlenmiştir. Ayrıca, ruhsatlandırılan beşerî tıbbi ürünlerin listesi en az ayda 1 kez Kurum resmî internet sayfasında ve yılda 1 kez Resmî Gazete'de ilan edilir.

15. Ruhsatın Geçerlilik Süresi

Ruhsatın geçerlilik süresine ilişkin olarak yapılan değişiklik ile ruhsatın yenilenmesine ilişkin değerlendirmenin, verildiği tarihten 5 yıl sonra Kurum tarafından yarar/risk dengesi dikkate alınarak yapılacağı belirtilmiştir. Bu kapsamda ruhsat sahibi, [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik](#) hükümleri uyarınca, şüpheli advers reaksiyon raporları ve periyodik yarar/risk değerlendirme raporlarının değerlendirmesini de içeren etkililik, güvenlilik ve kaliteye ilişkin tüm güncel bilgiler ile ürünün ruhsatlandırılmasından itibaren yapılan tüm varyasyonlarıyla ilgili bilgilerini içeren dosyayı 5 yıllık sürenin dolmasından 9 ay önce Kurum'a sunmakla yükümlüdür.

Ruhsat bir kez yenilendikten sonra süresiz olarak geçerlidir. Ancak Yönetmelik'te bu durumun bir istisnası mevcuttur. Kurum, ilgili beşerî tıbbi ürüne yetersiz sayıda hastanın maruz kalması da dâhil olmak üzere, farmakovijilans ile ilgili nedenlerle ek bir 5 yıllık yenileme değerlendirmesi yapılmasına karar verebilir.

Bununla birlikte, piyasaya sunulmamış olmasından dolayı ürüne ilişkin 5 yıllık farmakovijilans verisinin sunulamayacağı durumlarda ruhsatın geçerliliğine ilişkin değerlendirme, mevcut farmakovijilans verisinin ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda hazırlanarak sunulmasının ardından yapılır.

16. Ruhsatın Askıya Alınması

Ruhsatın askıya alınmasına ilişkin esaslar Yönetmelik'in 22. maddesi ile belirlenmiştir. Aşağıdaki durumlarından en az birinin tespit edilmesi durumunda, beşeri tıbbi ürüne ait ruhsat Kurum tarafından askıya alınır.

- Ürünün üretim metodu ve üretici tarafından kullanılan kontrol metotlarının belirtildiği şekilde uygulanmadığının tespit edilmesi,
- Ambalaj ve kullanma talimatı ("KT") ile ilgili mevzuata uyulmaması, KÜB ve KT'de gerekli güncellemelerin yapılmaması,
- Kurum tarafından sorulan sorulara Kurumca belirlenen sürede yanıt verilmemesi,
- Başvuruda sunulan belgelerde ürünün kalite, etkililik veya güvenliliğini etkileyecek yanlışlık olduğunun tespit edilmesi veya sunulan belgelerin geçerliliğini yitirmesi,
- Beşeri tıbbi ürün ruhsatlandırıldığı tarihten itibaren ilk 30 ayı içinde en az bir ticari serisinin piyasaya sunulmamış olması,
- Ülkemizde imal edilen ve daha önce piyasaya sunulmuş olan, karekod uygulaması kapsamındaki ruhsatlı bir beşeri tıbbi ürünün kesintisiz 30 ay boyunca en az bir ticari serisinin yurt içi veya yurt dışı piyasalarda; ülkemize ithal edilen ürünler için ise yurt içi piyasada olmadığının belirlenmesi veya karekod uygulamasının kapsamı dışındaki beşeri tıbbi ürünler için piyasaya sunulduğunu gösteren resmî belgelerin Kurum'a sunulmaması,
- [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik](#) hükümlerine göre ruhsatın askıya alınmasını gerektiren hallerin tespit edilmesi,
- Halk sağlığı ve ilaca erişimin sürdürülebilirliği açısından önem arz eden beşeri tıbbi ürünün, Kurum tarafından talep edilmesine rağmen, talep tarihinden itibaren 6 ay içinde ruhsat sahibi tarafından piyasaya arz edilmemesi.

Yukarıda belirtilen sebeplerle ruhsatı askıya alınan beşeri tıbbi ürünün piyasaya arz için yapılan üretimi veya ithalatı durdurulur. Hâlihazırda ithal edilmiş veya üretilmiş olan beşeri tıbbi ürünlerin Kurum tarafından aksi yönde karar alınmadıkça piyasaya arz edilmesi mümkün değildir. Piyasada bulunan beşeri tıbbi ürünler hakkındaki karar, ruhsatın askıya alınma gerekçesi dikkate alınarak Kurum tarafından verilir.

Bununla birlikte Kurum, gerektiğinde kullanıma hazır bulunmamaları durumunda ciddi halk sağlığı sorunlarına yol açabilecek veya ülkemiz piyasasında hiç ihtiyaç

duyulmayan ancak ihraç edilen, beşeri tıbbi ürünler için beşeri tıbbi ürünün taahhüt edilen sürede piyasaya arz edilmemesine ilişkin yukarıda belirtilen hususların uygulanmasına istisna getirebilmektedir.

Son olarak belirtmek gerekir ki, istisna getirilebildiğini belirttiğimiz sebeplerle ruhsatı askıya alınan ürünlerin tekrar piyasaya verilmek istenmesi halinde Kurumca belirlenen usullere uygun olarak, ürünü en geç 6 ay içinde piyasaya arz etme taahhüdü ile Kurum'a ruhsatın askıdan indirilmesi için başvuru yapılması gerekmektedir. Kurum'un başvuruyu uygun bulunması halinde ürün ruhsatı askıdan indirilir. Ancak taahhüt edilen süre içerisinde piyasaya arz edilmeyen ürünler için 23. madde doğrultusunda işlem tesis edilir.

17. Ruhsatın İptali

Yönetmelik'te yapılan bir diğer değişiklik ise ruhsatın iptaline ilişkindir. Daha önceki düzenlemede sayılan iptal nedenlerine aşağıda belirtilen hususlar eklenmiştir.

- Ruhsat üzerinde Kurum'a tebliğ edilmiş haciz veya tedbir kararı bulunmaması koşuluyla, ruhsat sahibinin talebi ve Kurum'un uygun görmesi,
- Yukarıda bahsi geçen taahhüt edilen süre içerisinde ürünlerin piyasaya arz edilmemesi,

Ayrıca, ortak pazarlanan ürün için sadece Modül 1 ile başvuru yapılabildiği gibi tam ve eksiksiz dosyada sunularak ruhsatname düzenlenebilir. Sadece Modül 1 sunularak ruhsat alınması durumunda; tam ve eksiksiz başvuru yapılarak ruhsat alan ürüne ait ruhsatın iptal edilmesi durumunda ortak pazarlanan ürünün ruhsatı da iptal edilir.

Önemle belirtmek gerekir ki ruhsatı iptal edilen ürün ithalatı ve imalatı yapılamaz. Hâlihazırda piyasada mevcut olan ürünlere ilişkin kararı Kurum verir.

18. Ruhsatın ya da Ürün Dosyalarının Zayi Olması

Yürürlükten kalkan Yönetmelik'ten farklı olarak ruhsatın veya ürün dosyalarının zayi olmasına ilişkin Yönetmelik'e yeni bir madde eklenmiştir. Buna göre, ruhsat başvurusu yapılmış beşeri tıbbi ürünün ruhsat dosyanın zayi olması halinde başvuru sahibi veya ruhsat sahibi tarafından Kurum'a, zayi ruhsat dosyası başvurusu yapılmalıdır. Kurum tarafından gerekçesi uygun bulunan başvurular için başvuru sahibine dosyanın bir kopyası verilir.

Kurum tarafından verilmiş olan ruhsatın zayi olması halinde ise ruhsat sahibi tarafından ruhsatın zayi olduğunu gösterir gazete ilanı ile Kurum'a zayi ruhsat başvurusu yapılması gerekmektedir. Başvuru yapılması halinde yeni bir ruhsat belgesi düzenlenir.

19. Ruhsat Sahibinin Sorumluluğu

Ruhsat sahibinin sorumluluğuna ilişkin yapılan düzenleme ile ruhsat sahibi, piyasada olan bir ürününü herhangi bir nedenle piyasaya veremeyecekse bu durumun oluşmasından en az 30 gün önce Kurum'a ürünü piyasaya veremeyeceğini bildirmekle yükümlü hale getirilmiştir. Buna ek olarak; ithal edilen, ihraç edilen veya lisans altında ülkemizde üretilen beşeri tıbbi ürünlerin kalite veya etkililik veya güvenlilik nedeniyle; ruhsatlı olduğu diğer ülkelerde ruhsatının askıya alınması veya iptal edilmesi veya piyasadan geri çekilmesi veya toplatılması söz konusu ise durumun Kurum'a bildirilmesi gerekmektedir. Ayrıca ürünlerle ilgili belirlenmiş harçların ve ücretlerin ödenmesine ilişkin yükümlülükler düzenlenmiştir.

Önceki sorumluluklara ek olarak, ruhsat ya da başvuru sahibi Yönetmelik'te belirtilen esaslara uygun olarak başvuru yapmak ve Kurum'a sunduğu bilgi ve belgelerin doğruluğunun teyidi ile yükümlüdür. Yönetmelik uyarınca, ruhsat sahibi sunduğu bilgi ve belgelerin sonuçlarından doğacak her türlü sorumluluğu kabul etmektedir. Bunun yanında, ruhsat sahibi sunduğu tüm belgelerin asıllarını saklamakla ve talep edilmesi halinde Kurum'a sunmakla yükümlüdür. Ayrıca belirtmek gerekir ki beşeri tıbbi ürünün ruhsatlandırılmış olması ruhsat sahibinin hukuki ve cezai yükümlülüğünü etkilememektedir.

20. Ruhsat Devri

Bilindiği üzere Yönetmelik uyarınca Kurum tarafından ruhsatlandırılmış bir beşerî tıbbi ürününün ruhsat devrinin yapılabilmesi mümkündür. Ruhsat devrine ilişkin Yönetmelik'in 26. maddesinde devir işlemleri için Kurum'a sunulması gereken belgeler belirtilmiştir. Bu kapsamda;

- Mahkemece ruhsatın devredildiğine dair mahkeme ilamı, icra dairesince ruhsatın cebri icra yoluyla satıldığına ilişkin karar veya noter huzurunda düzenlenmiş ve ilgili beşerî tıbbi ürünün ismi, ruhsat tarihi ve sayısı ile ruhsatı devredecek ve ruhsatı devralacak olan gerçek ya da tüzel kişilerin isim ve adreslerini içeren sözleşme,

- Kurum tarafından onaylanmış, tam ve güncellenmiş olan mevcut beşerî tıbbi ürün dosyasının eksiksiz bir biçimde devralan kişiye teslim edildiğine dair tutanak,
- Ruhsatı devralan kişinin, ruhsat sahibinden beklenen tüm sorumlulukları yerine getirebileceğini gösteren, Yönetmelik'in 7. maddesinde ruhsat başvurusunda bulunabilecek kişiler için belirtilen mesleklerden birine mensup olduğunu gösteren diploma aslı veya noter onaylı sureti veya Yükseköğretim Kurulu'ndan alınan mezuniyet belgesi,
- Tüzel kişi olması durumunda, şirketin ortaklarını ve sorumlu kişilerin görev ve unvanlarını belirten ticaret sicil gazetesini,
- [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik](#) kapsamında farmakovijilans yetkilisi ile ilgili belgeler,
- [Beşerî Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik](#) kapsamında bilim servisini tanımlayan belge ve bu servisin adresi, telefon numarası ve KEP adresi,
- Ruhsatı devralan kişinin adı, soyadı, adresi, telefon numarası ve KEP adresi ile birlikte, beşerî tıbbi ürünün güncellenmiş KÜB, KT, iç ve dış ambalajın birer örneği ve noter aracılığıyla yapılan devirlerde, söz konusu ürün için daha önce verilmiş olan ruhsatın aslı; güncellenmiş KÜB ve KT sunulmadığı durumlarda beşerî tıbbi ürüne ait KÜB ve KT ile ilgili, gerekli tüm değişiklik ve güncellemelerin, beşerî tıbbi ürünün ruhsat devir işlemleri tamamlandıktan sonra ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılacağına ve onay alınmadan satış izni başvurusu yapılmayacağına ilişkin, devralan tarafından eksiksiz olarak hazırlanmış taahhütname,
- Beşerî tıbbi ürünün ithalatı durumunda, lisansör firma tarafından düzenlenmiş, ithalatı yapan gerçek ya da tüzel kişinin; söz konusu ürünün Türkiye'ye ithalatı, Türkiye'de ruhsatlandırılması ve satışı konusunda yetkili tek temsilci olduğunu, ortak pazarlama durumunda ise Türkiye'deki yetkili tek temsilci dışındaki gerçek ya da tüzel kişiye ortak pazarlama yetkisinin verildiğini gösteren belge ile ortak pazarlama yapacak gerçek ya da tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları,
- Beşerî tıbbi ürünün lisans altında üretilmesi durumunda, lisansör firma tarafından düzenlenmiş, üretilimi yapan gerçek ya da tüzel kişinin; söz konusu ürünün Türkiye'de ruhsatlandırılması, üretilimi ve satışı konusunda yetkili tek

temsilci olduğunu, ortak pazarlama durumunda ise Türkiye'deki yetkili tek temsilci dışındaki gerçek ya da tüzel kişiye ortak pazarlama yetkisi verildiğini gösteren belge ile ortak pazarlama yapacak gerçek ya da tüzel kişilerin ortak pazarlama konusundaki yazılı onayları,

- Türkiye'de imal edilecek beşerî tıbbi ürünlerde başvuru sahibinin üretici olmaması durumunda, [Beşerî Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği](#)'nde belirtilen şartlara sahip bir üretici ile yaptığı fason üretim sözleşmesi.

Bunlara ek olarak, noter aracılığı ile yapılan devirlerde devralan firma tarafından hazırlanan, devir başvurusu sırasında beşerî tıbbi ürünle ilgili herhangi bir değişiklik yapılmadığına ilişkin taahhütnamenin sunulması gerekir.

Ayrıca 26. maddede devir işleminin gerçekleşmesinin ardından, beşerî tıbbi ürüne ilişkin olarak gerekli tüm değişiklik ve güncellemelerin yapılacağına dair, devralan firma tarafından hazırlanmış bir taahhütnamenin eksiksiz olarak sunulması halinde, mevcut ürün dosyasına ilişkin olarak gerekli güncellemeler ve varsa eksikliklerin giderilmesine yönelik işlemlerin, beşerî tıbbi ürünün ruhsat devir işlemleri yapıldıktan sonra, ilgili kılavuzlar doğrultusunda yapılacağı düzenlenmiş ve onay alınmadan satış iznine başvurulamayacağı belirtilmiştir.

Altı çizilmesi gereken bir diğer önemli husus ise; talep olması halinde, ruhsatı devreden ve devralan firmaların yazılı ve noter tasdikli mutabakatı koşulu ile yeni ruhsatın düzenlendiği tarihten sonra 6 ay süre ile eski barkotlu ürünlerin üretilmesine ve sadece devralan firma tarafından piyasaya sunulmasına izin verildiğine ilişkin düzenlemedir. Bu durumdaki ürünlerin üretim bildirimlerine ilişkin kontrol işlemleri İlaç Takip Sistemi ("İTS") üzerinden gerçekleştirilir. Bu ürünler, miatları doluncaya kadar piyasada bulunabilir ve ithal edilirken devredilen ürünlerin devreden firma tarafından piyasaya arzı durdurulur.

Yeni ruhsatın düzenlendiği tarihten sonra 6 ay süre ile eski barkotlu ürünler devreden firma tarafından ruhsatı devreden ve devralan firmaların yazılı ve noter tasdikli mutabakatı koşulu ile ithal edilmesi mümkündür. Ancak maddede ayrıca bu ürünlerin devreden firma tarafından İTS üretim bildirimi yapılması ve ürünlerin İTS üzerinden devralan firmaya devredilmesi koşulu ile piyasaya arz edilebileceği belirtilmiştir.

Ayrıca maddenin devamında da belirtildiği üzere lisansör firmanın söz konusu ürünün Türkiye'de ruhsatlandırılmasına/satışına/üretimine ilişkin yetkilendirdiği gerçek ya da tüzel kişiyi değiştirmesi durumunda, yukarıda sayılan belgelere ek olarak mevcut ruhsat sahibinin ruhsat aslını iade ettiğini bildiren yazısının sunulması gerekmektedir. Mevcut

ruhsat sahibinin yetkisinin kalmadığını gösteren mahkeme kararı sunması halinde birinci fıkranın (a) bendi hariç beşeri tıbbi ürünün Ek-1'e uygun olarak hazırlanan Modül 1 dosyası ile birlikte bu maddedeki tüm gerekliliklerin yerine getirilmesi zorunludur. Ancak bu durumdaki ürünün ülkemizde bir hastalık için tek teşhis veya tek tedavi seçeneği olması durumunda Kurum mahkeme kararını beklemezsizin ruhsat/izin veya tescil belgesine ilişkin devir başvurusunu kabul edebilir ve sonuçlandırabilir.

Son olarak Kurum, yapılan ruhsat devri başvurusunu 30 gün içinde değerlendirecektir.

21. Ruhsat Başvurusunun Devri

Yönetmelik'in 27. maddesi kapsamında ruhsat başvurusu yapan gerçek ya da tüzel kişinin başvurudan oluşan haklarını ruhsat devrine ilişkin yukarıda değinilen koşulları yerine getirmek suretiyle başka bir gerçek ya da tüzel kişiye devredebileceği belirtilmiştir.

22. Satış İzni Alınması

Yönetmelik'te Kurum tarafından ruhsatlandırılarak ilk kez piyasaya sunulacak beşeri tıbbi ürün için satış izni alınmasının zorunlu olduğu belirtilerek satış izni için gerekli belgeler tanımlanmıştır. Bu kapsamda ruhsat sahibi;

- kurumca depocuya satış fiyat başvurusu uygun bulunan beşeri tıbbi ürünler için depolama faaliyetlerini kendi özel veya tüzel kişiliğine ait tesislerde yapması durumunda Kurum tarafından düzenlenen belgeyi,
- bunun dışındaki durumlarda ise depolama yerine ait Kurum tarafından düzenlenen belgeyi,
- taraflar arasında ürünün depolanmasına yönelik olarak imzalanmış belgeyi,
- taraflara ait sicil tasdiknamesini, satış izni başvurusu ile birlikte Kurum'a sunmalıdır.

Bununla birlikte Kurum, satış izni için başvuru alan beşeri tıbbi ürüne ilişkin tüm basılı materyalleri gerekli bilgiler açısından inceler.

Bu değişiklik ile ruhsata esas ambalaj bilgileri, özellikleri ve KT değişmediği durumlarda yeniden satış izni alınmasında gerek olmadığı belirtilmiştir.

Ayrıca, Yönetmelik'te satış izni alınması gereken durumlar; üretim yerinin yurt dışından yurt içine ya da yurt içinden yurt dışına transferi, ambalaj boyutu değişikliği, devir işlemi sonrası, ruhsatın askı durumunun kaldırılması olarak açıkça sayılmıştır.

23. Kan Ürünleri ve İmmünolojik Beşerî Tıbbi Ürünler İçin Piyasaya Sunum İzni

Kan ürünleri için piyasaya sunum izni: Yönetmelik'in 29. maddesinde satış izni bulunan, izinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş veya ruhsatlı olan kan ürünleri için ruhsat/izin sahibinin, ürününü piyasaya sunmadan önce satış iznine ilişkin hususlara ek olarak *ürünün her serisi için piyasaya sunum izni almak üzere* Kurum'a başvurması gerektiği düzenlenmiştir.

Önemle belirtmek gerekir ki, piyasaya sunum izni öncesi, kan ürünlerinin veya kan ürünü içeren beşerî tıbbi ürünlerin her serisi ve bu serilerde kullanılan her bir plazma havuzu için ürüne göre belirlenen analizlerin, Kurum laboratuvarında veya Kurum tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarında yapılmış olması gerektiği belirtilmiştir. Ancak kan ürününün, beşerî tıbbi ürünün içeriğinde etkin madde olarak bulunmadığı ve plazma havuzunun temin edilememe gerekçelerinin Kurum tarafından uygun bulunduğu hallerde; plazma havuzu analizi aranmaksızın beşerî tıbbi ürünün her serisi için ürüne göre belirlenen analizler, Kurum laboratuvarında veya Kurum tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarında yapılmış olmalıdır.

Kan ürünleri veya kan ürünü içeren beşerî tıbbi ürünlere piyasaya sunum izni alınabilmesi için satışa sunulması talep edilen miktar ile 29. maddenin devamında detaylıca belirtilen belge ve bilgilerin Kurum'a sunulması ve yapılan analizler ile birlikte mezkûr belgelerin Kurum tarafından uygun bulunması halinde ilgili beşerî tıbbi ürünlere piyasaya sunum izni verilir.

Kan ürünlerinin bulk ürün olarak ithal edilip bitmiş ürün üretiminin ülkemizde yapılmak suretiyle piyasaya sunulması öngörülen beşerî tıbbi ürünlerde ise ithal edilmek istenilen bulk ürünün her serisi için satışa sunum izni için aranan belgelerin yanı sıra bulk üründe kullanılan plazma havuzlarının kullanıldığı diğer ürünlerin ruhsatlandırıldığı/üretildiği ülke veya ülkeler ile hangi ülkelerde satıldığını gösteren ruhsat sahibi ve uygulanabilir olduğu durumlarda lisansör firma tarafından düzenlenmiş *orijinal belgenin* Kurum'a sunulması gereklidir.

Bulk olarak ithal edilerek ülkemizde üretimi gerçekleştirilen ve bu doğrultuda ruhsatlandırılmış ve satış izni verilmiş kan ürünleri için Yönetmelik'teki bu düzenleme kapsamında tüm belgelerin sunulması ve yapılan analizlerin ve ilgili bilgi ve belgelerin uygun bulunması kaydıyla, ruhsat sahibi ve uygulanabilir olduğu durumlarda lisansör firma tarafından düzenlenen ve seri numarası belirtilen ürüne ait güncel varyasyon taahhüdünün sunulması halinde piyasaya sunum izni verilir.

İmmünolojik beşerî tıbbi ürünler için piyasaya sunum izni: Yönetmelik'in 30. maddesinde alerjen ürünler istisna olmak üzere satış izni bulunan ruhsatlı veya izinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş olan immünolojik beşerî tıbbi ürünler için; ruhsat/izin sahibinin, ürününü piyasaya sunmadan önce ürünün her serisi için piyasaya sunum izni almak üzere Kurum'a başvurmakla yükümlü olduğu belirtilmiştir.

İzinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş olan immünolojik beşerî tıbbi ürünlerin piyasaya sunum izni öncesi kan ürünlerinde de olduğu gibi Kurum laboratuvarında veya Kurum tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarında ürüne göre belirlenen analizler yapılmış olmalıdır.

İzinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş veya ruhsatlı olan immünolojik beşerî tıbbi ürünlere piyasaya sunum izni alınabilmesi için piyasaya sunulması talep edilen miktarın bildirilmesi ve maddenin devamında detaylıca belirtilen belge ve bilgilerin Kurum'a sunulması gerektiği düzenlenmiştir.

Son olarak, izinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş veya ruhsatlı olan immünolojik beşerî tıbbi ürünler için başvuru kapsamında sunulan belgelerin ve izinli olup ruhsat başvurusunda bulunulmuş ürünlerin analiz sonucunun uygunluğu halinde ilgili seriye piyasaya sunum izni verilir.

24. Ruhsatlandırma Sonrası Varyasyonlar

Ruhsat devrine ilişkin Yönetmelik'te belirtilen esaslar istisna olmak üzere, beşerî tıbbi ürün ruhsatlandırdıktan sonra bu ürüne ilişkin tüm değişiklikler için ilgili yönetmelik ve kılavuz hükümlerine göre ruhsat sahibi tarafından Kurum'a başvuru yapılması gerektiği belirtilmiştir.

Bu doğrultuda beşerî tıbbi ürünlerde ruhsatlandırma sonrasında yapılacak değişikliklerin, ürünün kaliteli, etkili ve güvenli olarak piyasaya arzının devamını sağlayacak şekilde olması için gereken süreçleri düzenleyen [Ruhsatlı Beşerî Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik](#) güncel gereklilikler doğrultusunda düzenlenerek 18 Aralık 2021 tarihli ve 31693 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Aynı amaçla, 22 Aralık 2021 tarihinde TİTCK İlaç Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı yapmış olduğu [duyuru](#) ile Ruhsatlı Beşerî Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Yönetmelik 17. maddesi gereğince [Ruhsatlı Beşerî Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz](#) ve [Ruhsatlandırılmış Beşerî Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlar İçin Bildirim/Başvuru Formu](#)'nu ilgililer ile paylaşmıştır.

Ayrıca, Kurum'un bir başvuru olması halinde fiyat tarifesinde yer alan ücrete tabi olmak kaydıyla beşeri tıbbi ürün ruhsatlandırıldıktan sonra başvuru sahibine *bilimsel tavsiye* verebilecektir.

25. Koşullu Ruhsat (Acil Kullanım Onayı) ve İstisnai Durumlarda Ruhsatlandırma

Yönetmelik'in 4. bölümünde, istisnai ve koşullu ruhsatlandırma için gerçekleştirilmesi gereken aşamalara ve gerekliliklere yer verilmiştir. Buna göre, özel durumun tespiti yapacak mercii Öncelik Değerlendirme Komisyonu olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, koşullu ruhsatlandırma (acil kullanım onayı) başvurusuna, koşullu ruhsatlandırma (acil kullanım onayı) başvurularının değerlendirilmesine ve koşullu ruhsatın süresi ve yenilenmesine ilişkin düzenlemeler getirilmiştir. Ek olarak, koşullu ruhsata (acil kullanım onayı) ilişkin spesifik zorunluluklar da bu düzenlemeler arasında yer almıştır.

Bu düzenlemeler kapsamında, ruhsatlı bir beşeri tıbbi ürünün terapötik endikasyonlarında değişiklik yapılması veya yenilerinin eklenmesi ile ilgili değişiklikler hariç olmak üzere, aşağıdakilerden en az biri kapsamına giren beşeri tıbbi ürünler için Kurum'a koşullu ruhsatlandırma başvurusu yapması mümkündür:

- Yaşamı tehdit eden veya ciddi derecede engellilik yaratan hastalıkların tedavisini, önlenmesini veya tıbbi teşhisini amaçlayan beşeri tıbbi ürünler; veya
- Dünya Sağlık Örgütü veya Avrupa Birliği tarafından tanınan veya Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen halk sağlığı tehditlerine karşı acil durumlarda kullanılacak olan beşeri tıbbi ürünler.

Etkililik ve güvenlik ile ilgili kapsamlı klinik verilerin henüz sağlanamamış olmasına rağmen; beşeri tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin pozitif olması, başvuru sahibinin kapsamlı klinik verileri sağlayabilecek olması, karşılanmamış tıbbi ihtiyacın giderilmesi, ek veri gerektirmesine rağmen ilgili beşeri tıbbi ürünün piyasada bulunmasının sağladığı halk sağlığına faydasının, bulunmamasının oluşturacağı riske kıyasla daha fazla olması gerekliliklerinin tümünün sağlanması durumunda koşullu ruhsat verilebileceği düzenlenmiştir. Adı geçen Karşılanmamış Tıbbi İhtiyaç ise Yönetmelik'te, ülkemizde bu ihtiyacı yeterli derecede karşılayan bir tıbbi teşhis, hastalığı önleme veya tedavi yönteminin olmadığı veya ihtiyacı karşılayan bir yöntem mevcut olsa dahi hastalar için bu yöntemin büyük ölçüde tedavide avantaj sağlayacağı anlamına gelir şekilde tanımlanmıştır. Kurum bu başvuruyu 90 gün içinde sonuçlandırmak zorundadır.

Yönetmelik'e göre koşullu ruhsatlandırma (acil kullanım onayı) başvurularının değerlendirilmesi, koşullu ruhsatın süresi ve yenilenmesi aşağıdaki koşulların gerçekleşmesiyle gerçekleştirilebilir.

- KÜB ve KT ürünün belli açılardan halen yetersiz olduğu, ruhsat geçerlilik süresinin 1 yıl olduğu ve ruhsatının yıllık olarak yeniden değerlendirileceği belirtilmelidir.
- Ruhsat sahibinin ruhsat geçerlilik süresinin sonuna en az 90 gün kala tabi olduğu spesifik zorunlulukların durumuna dair ara raporla birlikte ruhsat yenileme için başvurusu gerekir.
- Ruhsat yenileme başvurusu en az 90 gün içerisinde yapılmış ise Kurum kararını bildirinceye kadar ürünün piyasada kalması mümkündür.
- Ruhsat sahibinin Kurum tarafından istenildiğinde derhal ya da asgari olarak 6 ayda bir Kurum'a periyodik yarar/risk değerlendirme raporu sunulması gerekir.

Ayrıca, koşullu ruhsat başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürüne özgü spesifik zorunlulukların ise Kurum tarafından belirleneceği düzenlenmiştir. Buna göre, spesifik zorunlulukların belirlenmesi sonrası koşullu ruhsatlandırılmış ürünler için ruhsat sahibinin koşullu ruhsat verme gerekliliklerin yerine getirilmesini ve yarar/risk dengesinin pozitif olduğunun teyit edilmesini sağlamak üzere, devam etmekte olan çalışmaları tamamlaması ya da yeni çalışmalar gerçekleştirmesi zorunlu hale getirilir. Spesifik zorunluluklar, ek olarak farmakovijilans verilerinin toplanmasına yönelik olarak da getirilebilecektir. Kurum'un, koşullu ruhsatlandırılmış ürüne ait spesifik zorunlulukları ve bu zorunlulukların tamamlanması için gereken takvimi Kurum resmî internet sayfasında yayımlayacağı da Yönetmelik'te ifade edilmiştir. Spesifik zorunlulukların tümünün yerine getirilmesi halinde, Kurum tarafından spesifik zorunluluklara tabi olmayan ruhsat düzenlenir.

Yönetmelik'te yer alan başka bir yeni düzenlemeye göre, sayılı istisnai hallerde, özellikle beşeri tıbbi ürünün güvenliliğiyle ilgili belirli koşulların başvuru sahibi tarafından yerine getirilmesi şartıyla istisnai ruhsatlandırma başvurusunda bulunulabilecektir. Bu koşullar aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- Söz konusu beşeri tıbbi ürünün terapötik endikasyonlarının başvuru sahibinden kapsamlı kanıt sunmasının beklenilemeyeceği kadar nadir görülmesi veya,
- Mevcut bilimsel verilerin ışığı altında ayrıntılı bilginin sağlanamaması veya,

- Bu gibi bilgileri toplamanın genel kabul görmüş tıbbi etik ilkelerine ters düşmesi.

İstisnai ruhsat, sadece tıbbi ürünün normal kullanım koşullarında etkililik ve güvenlilikle ilgili başvuru sahibinin kapsamlı veri sağlayamayacağını objektif, doğrulanabilir nedenlerle kanıtlaması durumunda verilebilecektir ve Ek-1'de belirtilen gereklilikleri sağlamalıdır. Ruhsatın geçerliliği ise bu şartların yıllık olarak yeniden değerlendirilmesine bağlıdır.

26. Zorunlu Lisans

Son olarak, zorunlu lisansa ilişkin bir düzenleme olarak [Sınai Mülkiyet Kanunu](#) 132. maddesi¹ kapsamında kamu yararı nedeniyle Cumhurbaşkanı tarafından zorunlu lisansla üretilmesi uygun bulunan ürünler için, ayrıntılı hususları Kurumca belirlenen gereklilikler dâhilinde Kurum'a ruhsat başvurusu yapılabilecektir.

27. Geçici Maddeler

Yönetmelik'te, izinli ve tescil belgeler ürünler (ara ürünler de dâhil olmak üzere), sertifikalı ruhsata geçiş, immünolojik beşeri tıbbi ürün ruhsatına geçiş başvuru, kan ürünleri için piyasaya sunum izni analizi ve ortak pazarlanan beşeri tıbbi ürünler hakkında geçici maddelere yer verilmiştir.

a. İzinli ve Tescil Belgeli Ürünler

Piyasada bulunan ve uzun süredir ruhsatlandırma işlemleri devam eden ara ürünler ile ithal izni, tescil belgeleri ile piyasaya sunulan radyonüklid jeneratörler, kitler, radyonüklid prekürsör radyofarmasötikler ve endüstriyel olarak hazırlanmış radyofarmasötikler, kan ürünü ve immünolojik beşeri tıbbi ürünlerin ruhsat onayı almaları için gereken süre 1 yıl

¹ **Kamu yararı nedeniyle zorunlu lisans**

MADDE 132- (1) Kamu sağlığı veya millî güvenlik nedenleriyle patent konusu buluşun kullanılmaya başlanması, kullanımın artırılması, genel olarak yaygınlaştırılması, yararlı bir kullanım için ıslah edilmesinin büyük önem taşıması veya patent konusu buluşun kullanılmamasının ya da nitelik veya nicelik bakımından yetersiz kullanılmasının ülkenin ekonomik veya teknolojik gelişimi bakımından ciddi zararlara sebep olacağı hâllerde, Cumhurbaşkanınca;

a) Kamu yararı bulunduğu gerekçesiyle zorunlu lisans verilmesine,

b) Buluşun kamu yararını karşılayacak yeterlikte kullanımı patent sahibi tarafından gerçekleştirilebilecekse buluşun şartlı olarak zorunlu lisans konusu yapılmasında kamu yararı bulunduğu, karar verilir.

(2) Patent başvurusu veya patent konusu buluşun kullanımının kamu sağlığı veya millî güvenlik bakımından önemli olması hâlinde, Millî Savunma Bakanlığı veya Sağlık Bakanlığının uygun görüşü alınarak ilgili bakanlık tarafından teklifte bulunulur.

(3) Kamu yararı gerekçesiyle verilen zorunlu lisanslar inhisari olabilir. Millî güvenlik bakımından önemli olduğu gerekçesi ile verilen zorunlu lisans kararı, buluşun bir veya birkaç işletme tarafından kullanılması ile sınırlandırılabilir.

olarak belirlenmiştir. Geçişin tamamlanmaması durumunda izin, tescil belgelerinin iptal edileceği ve ruhsat başvurularının iade edileceği belirtilmiştir.

b. Sertifikalı Ruhsata Geçiş

Sertifikalı ruhsatı olmayan beşeri tıbbi ürünler için ise, Yönetmelik'in yürürlüğe girdiği tarihten itibaren 60 ay içerisinde Kurum'a sertifikalı ruhsata geçiş başvurusu yapılması gerekmektedir. Ruhsat aslı sunulamayan beşeri tıbbi ürünler için zayı ruhsat başvurusu yapılmaktadır.

Sertifikalı ruhsata geçiş başvurusu yapılmayan beşeri tıbbi ürünlere ait Kurum'a yapılan varyasyon başvuruları işleme alınmayacaktır. Ayrıca, ruhsatı askıya alınan beşeri tıbbi ürünler için sertifikalı ruhsata geçiş başvurusunun yapılması zorunluluğu bulunmamaktadır.

c. İmmünolojik Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatına Geçiş Başvurusu ve Kan Ürünleri İçin Piyasaya Sunum İzni Analizi

Etkin madde/maddeleri insan kanı ya da plazmasından elde edilmeyen ancak üretim sürecinde insan kanı ya da plazmasından elde edilen kan bileşenlerinin yer aldığı kan bileşenlerine dayalı, hâlihazırda kan ürünü olarak ruhsatlandırılan beşeri tıbbi ürünler için, Yönetmelik'in yürürlüğe girdiği tarihten itibaren 1 yıl içerisinde Kurum'a immünolojik beşeri tıbbi ürün ruhsat başvurusu yapılması gerekmektedir.

Bu başvurular için, başvuru tarihinden itibaren 1 yıl içerisinde ruhsat değişiklik sürecinin tamamlanması zorunludur ve bu süre içinde ruhsat değişiklik süreci tamamlanmayan beşeri tıbbi ürünler için ruhsat askıya alma işlemi uygulanacaktır.

d. Ortak Pazarlanan Beşeri Tıbbi Ürünler

Yönetmelik'in yayımı tarihinden önce Modül 1 sunularak ortak pazarlama ruhsat başvurusu yapılmış, ruhsat süreci devam eden beşeri tıbbi ürünler için, ruhsat sahipleri başvuru dosyalarını tam ve eksiksiz dosya haline getirmek istemeleri durumunda gerekli tüm modülleri Yönetmelik'in yayımından itibaren 30 gün içinde Kurum'a sunmalıdır.

Aynı şekilde, Yönetmelik'in yayımı tarihinden önce Modül 1 sunularak ruhsatlandırılmış ortak pazarlamaya konu beşeri tıbbi ürünler için, ruhsat sahiplerinin ruhsat dosyalarını tam ve eksiksiz dosya haline getirmek istemeleri durumunda gerekli tüm modülleri Yönetmelik'in yayımından sonra 6 ay içinde Kurum'a güncellenmiş olarak sunmaları gerekmektedir.



Altuğ Özgün
Ortak Avukat
altug.ozgun@cetinkaya.com



Ayça Buz
Ruhsatlandırma Danışmanı
ayca.buz@asailacdanismanlik.com



Emre Dirik
Avukat
emre.dirik@cetinkaya.com



Aysen Tahmaz
Ruhsatlandırma Danışmanı
aysen.tahmaz@asailacdanismanlik.com



Nuri Kılıç
Sağlık Hizmetleri Danışmanı
nuri.kilic@cetinkaya.com