

Prof. Dr. İlker KANZİK

21.06.1945 İzmir doğumluyum. Yüksek Öğrenimini 1964-1968 yılları arasında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde okudum. 1975-1984 yılları arasında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde görev yaptım. 1981 yılında Yardımcı Doçent olarak G.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji kürsüsünde göreve başladım. 1989 yılında Farmakoloji Profesörlüğümü aldım. 1984-2002 yılları arasında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalı Başkanlığını yaptım. Birçok Akademik ve İdari görevlerde bulundum. Evli ve iki çocuk babasıyım.

AB SÜRECİNDE İLAÇ RUHSATLANDIRILMASI

İlaç sektöründe ulusal kuralların (mevzuat) uluslararası kurallara, norm ve standartlara uyumu büyük önem taşımaktadır. Sektörün yurtiçi ve yurtdışı rekabet edebilirlik düzeyinin artması ve dış pazarlarda kabul görmesi bu koşulun büyük ölçüde yerine getirilebilmesine bağlıdır.

Bu saptama sadece Türkiye için geçerli değildir. ABD, AB ve Japonya gibi dünya pazarının % 79.4'ünü oluşturan üç dev pazarın sağlık otoriteleri uyguladıkları tüm gelişmiş standartlar ve normlara rağmen bölgelerinde yürürlükte olan ilaç mevzuatları arasındaki temelde ve detaydaki farklılıkları gidermek ve harmonizasyonunu sağlamak için 1991'den bu yana süre gelen ve ICH (International Conference on Harmonisation) toplantılarında alınan kararları uygulamaya koymuşlardır. Diğer ülkeler de ICH kararlarına uymayı tercih etmektedirler. Tüm bu gelişmeler bağlamında, tüm dünyada, ilaç araştırma ve geliştirmesini, üretimini, kalite kontrolünü,

depolanmasını, dağıtımını ve benzeri faaliyetleri düzenleyen kurallar giderek sıkılaşmakta ve uluslararası düzeyde uyumlaştırılmaktadır.

Özellikle son 10 yılda daha da hızlanan bu globalleşme ve liberalleşme olgusu Türkiye'yi de kaçınılmaz bir şekilde etkilemeye başlamıştır. Görülen odur ki, Türk İlaç Sanayi varlığını devam ettirebilmek için yeni şartlara, hem de çok kısa sürede, uyum sağlamak zorundadır. İlaçta patent kanununun, yeni ilaç ruhsatlandırma yönetmeliğinin ve AB ile uyumlu diğer mevzuatın kabulü bunun açık belirtisidir. Gerçekten, AB ile müzakerelere başlama kararı alınan Türkiye arasında ilaç sektörünü ilgilendiren konularda özellikle mevzuat alanında uyum sağlanması gerekli görülmektedir.

Bilindiği gibi, Türkiye Avrupa Birliği (AB) ile 1963 ve 1973 yıllarında yürürlüğe giren **ANKARA ANTLAŞMASI** ve **KATMA PROTOKOL** ile kabul

ettiği koşullarla 1.Ocak.1996 tarihinde Gümrük Birliği'ni uygulamaya koymuştur.

Gümrük Birliği, Avrupa bütünleşmesinin temel unsurunu ya da çekirdeğini oluşturmaktadır. Malların serbest dolaşımını da kapsayan Gümrük Birliği, diğer 3 özgürlük (Kişilerin, Hizmetlerin ve Sermayenin Serbest Dolaşımı) ile birlikte ekonomik entegrasyon'un sağlanması yolunda katalizör olarak ele alınmıştır.

Türkiye ile AB arasında Gümrük Birliği'nin uygulanmaya konulmasıyla ilgili 1/95 sayılı Ortaklık Konseyi Kararının 8. maddesi gereğince Türkiye söz konusu kararın yürürlüğe girdiği tarihten itibaren 5 yıl içerisinde **(en geç 2000 yılı sonu**

Ancak, 10 Aralık 1999 tarihindeki Helsinki Zirvesi ardından Türkiye'nin aday ülkeler arasına alınması ve daha sonra 17 Aralık 2004'de aday olarak kabul edilmesi ve 3 Ekim 2005'te müzakerelerin başlamasıyla Türkiye-Avrupa Birliği ilişkilerinde yeni bir döneme geçilmiştir. Bu süreç, Türkiye'nin Gümrük Birliği aracılığıyla başlatılmış olan Avrupa Birliği ile ilişkideki fiziksel ve teknik ticari engellerin eliminasyonu yanı sıra ilaç endüstrisinin politika ve standartlarının da harmonize edilmesini gerektirmektedir.

AB'nin yeni mevzuat değişikliği ile jenerik üreticileri özellikle AB pazarında ürünlerini ruhsatlamak isteyenler için önemli bazı yenilikler de gelmiştir. Bunlardan biri, referans ürünün ruh-



itibariyle), ticaretin önündeki teknik engellerin kaldırılmasına yönelik Topluluk mevzuatını iç hukuk düzeni içerisine geçirmeyi taahhüt etmiştir.

21 Mayıs 1997 tarih ve 2/97 sayılı AB-Türkiye Ortaklık Konseyi kararıyla ise 1 Ocak 1997 tarihinden itibaren uygulanmak üzere, ticarete teknik engellerin kaldırılmasına ilişkin Topluluk mevzuatının listesi ile bu mevzuatın Türkiye tarafından uygulanma koşul ve kuralları belirlenmiştir. Söz konusu kararın 2. Ekinin 13. Bölümü tıbbi ürünlerle ayrılmıştır.

satlandırılmadığı ülkelerde jeneriklerin ruhsatlandırılmasını engelleyen hükmün yürürlükten kaldırılmış olmasıdır, böylece jeneriklerin ruhsatlandırılmasına olanak tanınmıştır ve artık referans ürünlerin piyasadan çekilmesi de jeneriklerin ruhsatlandırılmasına engel olamayacaktır.

Sekiz yıldan daha kısa olmamak üzere ruhsatlandırılmış ve ruhsatlandırılan bir referans ürünün jeneriği olduğunu kanıtlaması durumunda pre-klinik ve klinik çalışmaların sonuçlarını sunması gerekmeyecektir. Ruhsatlandırılmış olan bir jenerik tıbbi ürün, referans ürünün başlangıçtaki

ruhsatından itibaren on yıl geçmeden pazara verilemeyecektir.

Kısa Ürün Bilgilerinin (KÜB) içeriği yeniden düzenlenmiştir. Yetkili makamlar ruhsatlandırdıkları her tıbbi ürünün KÜB'ni kamu tarafından temin edilebilir hale getirecektir. Yetkili makamlar ilgili ürün hakkında farmasötik ve pre-klinik çalışmalar ile klinik çalışmaların sonuçları hakkında, dosya ile ilgili bir değerlendirme raporu hazırlayacak ve yorumunu bildirecektir. Değerlendirme raporu ilgili tıbbi ürünün kalite, güvenilirlik ve etkililiğinin değerlendirilmesi için önem taşıyan yeni bilgilerin gelmesiyle güncelleştirilecektir.

Ruhsat 5 yıl için geçerli olacaktır. Risk/yarar değerlendirilmesine göre 5 yıl sonunda yenilenecektir. Yenilendikten sonra yetkili makamlar farmakovijilans açısından geçerli gerekçelere dayanarak ek beş yıllık yenileme kararı almadığı takdirde ruhsat sınırsız bir süre için geçerli olacaktır. Ruhsatlandıktan sonra fiilen 3 yıl içerisinde pazara çıkmamışsa söz konusu ruhsat geçersiz olacaktır.

Bu arada, EMEA biyoeşdeğerlik çalışmalarında sorun yaratan yüksek değişkenlik gösteren ilaçlarla yapılacak çalışmalara açıklık getirmek için bir **"Concept Paper"** hazırlayarak tartışmaya açmıştır.

Görüldüğü gibi AB ilaç mevzuatı ve özellikle bağlı alt mevzuat, değişimler ve gereksinimler paralelinde dinamik olarak gelişmektedir. Sağlık Bakanlığı da Avrupa Birliği'nin beşeri tıbbi ürünler ile ilgili mevzuatına uyum sağlanması amacıyla, 2002/98 ve 2004/27 sayılı direktiflerle konsolide edilmiş 2001/83/EC sayılı beşeri tıbbi ürünler hakkındaki direktifine paralel olarak mevzuatını tekrar gözden geçirerek bu yenilikleri kendi iç mevzuatına adapte etmektedir. Bu bağlamda, çok sayıda yönetmelik ve klavuz yayınlanmış ve

daha bir çoğu da hazırlık aşamasındadır. Her ne kadar, 1995 yılından beri yapılan çalışmalarla mevzuat büyük oranda uyumlaştırılmış olacak ise de örneğin, **"Klinik Araştırmaları Yönetmeliği"** bir türlü güncelleştirilerek yayınlanamamış ve yine güncelliğini ve bilimselliğini büyük ölçüde yitirmiş olan **"Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım Ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik"** de yenilenememiştir.

Türkiye'nin önünde tam olarak çözülmemiş olarak duran önemli bir diğer konu veri imtiyazı ile ilgili uygulamalardır. Çünkü, Avrupa Birliği, Birliğe tam üye olmak isteyen ülkelerden, **acquis communautaire**'in bir parçası olan veri koruma hükümlerini yürürlüğe koymalarını talep etmektedir.

AB'de veri imtiyazının nasıl uygulanacağı ilk olarak **65/65/EEC** direktifinde yer almış, bu direktif daha sonra **87/21/EEC** sayılı direktifle tadil edilmiş ve nihayet **2001/83/EC** ile son şeklini almıştır. **65/65/EEC**'in 4.8(a)iii maddesinde, endüstriyel ve ticari hakların korunmasına dair patent yasalarının sağladığı haklara dokunmaksızın, bir başvurunun bazı durumlarda farmakolojik, toksikolojik veya klinik çalışma sonuçları olmadan yapılabileceği ifade edilmiş ve başvurunun yapıldığı üye ülkede pazarlanmış ve en az 6 yıl önce topluluk içinde ruhsat almış bir ürüne temelde benzer olması (ileri teknoloji ürünleri için 10 yıl) zorunluluğu getirilmiştir.

Direktifte bu son hüküm için üye devletlerin iki konuda bağımsız oldukları belirtilmiştir. Bu konuların ilki üye devletin kendi kararı ile 6 yıllık veri koruma süresini tüm ürünleri kapsayacak biçimde 10 yıla çıkarabileceği, diğeri ise 6 yıllık veri koruma süresinin orijinal ürünün patent süresi bittikten sonra uygulanamayabileceği hususlarıdır.

Bu süreler AB'nin son mevzuat değişikliği [2001/83/EC Article 10 (1)] kapsamında 8 yıl (**veri imtiyazı, data exclusivity**) + 2 yıl (**pazar imtiyazı, market exclusivity**) + 1 yıl (ilk sekiz yıl içinde bulunan yeni endikasyon) olmak üzere toplam 10+1 yıl olarak, ilk ruhsatlandırmadan itibaren geçerli olacak ve '*line extension*'ları kapsamayacak şekilde değiştirilmiştir.

Daha önceki AB mevzuatında, inovatör firmaların patentli ürünlerinin patent süresi dolmadan ve veri imtiyazı süresince jenerik ilaç üreticilerine sözkonusu ilaçla ilgili herhangi bir araştırma-geliştirme çalışmasına ve ruhsat başvurusu yapma izni verilmemekteydi. Son değişiklik 8 yılın sonunda bu çalışmaların yapılmasına olanak tanımaktadır (**Bolar İstisnası**).

Ticarette teknik engellerin kaldırılmasına ilişkin Topluluk mevzuatının listesinin açıklandığı 2/97 sayılı AB-Türkiye ortaklık konseyi kararı içinde veri imtiyazı da yer almaktadır. Görüldüğü gibi Türkiye hem TRIPS anlaşmasına attığı imza nedeniyle "**veri koruması**"nı, hem de AB ile Gümrük Birliği çerçevesindeki taahhütleri bağlamında "**veri imtiyazını**" uygulamak zorundadır. Bu konuda kuşku yoktur.

Türkiye, her ne kadar AB'ne henüz tam üye olamamışsa da AB ile arasındaki Gümrük Birliği 1963 ve 1973 yıllarında yürürlüğe giren Ankara Antlaşması ve Katma Protokol ile kabul edilen koşullarla 22 yıllık bir geçiş döneminin sonunda 1 Ocak 1996 yılında fiilen başlamıştır. Bu süreç, Türkiye'nin Gümrük Birliği aracılığıyla başlatılmış olan Avrupa Birliği ile ilişkilerdeki fiziksel ve teknik ticari engellerin eliminasyonu yanı sıra ilaç endüstrisinin politika ve standartlarını da harmonize etmeyi öngörmektedir. Dolayısıyla, Türkiye'nin AB'ne karşı yükümlülükleri bu çerçevede ele alındığından artık bu anlaşmaların ve bu anlaşmalar doğrultusunda alınan kararların

doğru olup olmadığını tartışmanın zamanı çoktan geçmiştir.

Ancak, burada vurgulanması gereken en önemli husus, geçmişteki Türk hükümetlerinin ve görüşmelere katılan Türk üst düzey bürokratlarının, sözkonusu ilişkiler ve anlaşmalarla ilgili olarak ve bunların olası sonuçları konusunda, bırakın tüm toplumu, konuyla ilgili kesimleri bile yeterince bilgilendirmemiş ve konuyu tartışmaya bile açmamış olmasıdır. Durum böyle olunca, jenerik ilaç üreticileri, ABD ve AB'nin veri imtiyazı konusundaki dayatmalarını birdenbire karşılarında bulmuş ve son derecede zor bir durumda kalmışlardır. Inovatör ilaç üreticileri ise yine kendi açılarından son derecede haklı olarak bu uygulamanın hemen ve geriye dönük olarak (1 Ocak 2001'den itibaren) uygulanmasında ısrar edince iki kesim kaçınılmaz olarak karşı karşıya gelmişler, sağlık otoritesi de ne yapacağını adeta şaşırmıştır. Bu durum, 19.01.2005 tarihinde yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Yönetmeliği ile giderilmeye çalışılmıştır.

Buna göre, tıbbi ürünün, yürürlükteki mevzuat hükümleri uyarınca ruhsatlandırılmış ve veri imtiyazı süresini doldurmuş bir tıbbi ürüne temelde benzer olması halinde, veri imtiyazı, **Gümrük Birliği Alanında** yer alan ülkelerden birinde 1.1.2001 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılmış orijinal ürünlerden 1.1.2005 tarihine kadar, Türkiye'de herhangi bir jenerik ruhsat başvurusu yapılmamış olanlar ile Gümrük Birliği Alanında yer alan ülkelerden birinde 1.1.2005 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılacak orijinal ürünler açısından geçerli olup; süresi Gümrük Birliği Alanında ilk defa ruhsatlandırıldığı tarihten başlayarak 6 (altı) yıl olarak belirlenmiştir. Türkiye'deki patent korumasından istifade eden ürünler için 6 (altı) yıllık veri imtiyazı uygulaması, bu patent süresi ile de sınırlandırılmıştır.

Türk sağlık otoritesi, yapılan bu düzenlemeler ile Türkiye-AB ilişkileri açısından 2/97 sayılı Ortaklık Konseyi Kararından kaynaklanan yükümlülüklerini yerine getirdiğine inanmaktadır.

Ruhsatlandırma konusu ile ilgili olarak şunu da vurgulamak gerekir ki AB ile sadece mevzuat uyumu ile istenen hedeflere ulaşılması ve beklenen sonuçların alınması da mümkün olamayacaktır. Tüm bunlara koşut olarak **uygulamalarda, denetimlerde, yaptırımlarda, mevzuatın güncelleşmesinin takibinde de KURUMSALLAŞMASI** gerekmektedir.

Türk sağlık otoritesinin tüm bu işlevleri görebilmesi, AB karar mekanizmalarına aktif olarak katılıp yeni gelişmeleri izleyebilmesi, Topluluk araçlarını kendi iç yasal düzenlemelerine dahil edebilmesi ve benzeri uygulamaları zamanında gerçekleştirebilmesi ancak yeniden yapılanması ile mümkündür.

Yeniden oluşturulacak bu kurum, ilaç ruhsatlandırması ile ilgili uygulamalarda aşağıdaki yaklaşımları peşinen kabul etmek zorundadır:

- i. Bilimsel değerlendirme, bilimsel sorumluluklar ve politik sorumlulukların ayrılması. Bu iyi bilinen risk değerlendirme / risk idaresi uygulamalarının ayrılması kuralıdır ve ikisinin birlikte aynı çatı altında bulundurulmaması;
- ii. Bilimsel değerlendirmenin her türlü POLİTİK ve SEKTÖREL baskılardan bağımsız olması;
- iii. Pazarlama izni prosedürünün diğer her türlü bilimsel değerlendirme-dışı prosedürlerden (fiyatlandırma ve geri-ödeme) ayrı tutulması gerektiği;
- iv. Bilimsel prosedürlerin, karar verme mekanizmasının ve bilgi akışının şeffaf olması;

- v. Sistemin "İyi Regülatuar Uygulamaları" prensiplerine en kısa sürede ve en iyi standartta adapte edilmesi.

Türkiye yukarıda sayılan işlevleri yerine getirmede ve yürürlükteki sisteme adaptasyonda aşağıdaki nedenlerden dolayı zorlanacak gibi görünmektedir:

- i) Türkiye'nin önündeki aşılması en zor engel organizasyon sorunudur. Doğal olarak, hedefleri varolan kaynakların rasyonalizasyonu, global bilimsel kaynakların kullanımını ön planda tutmak ve duplikasyonlardan mümkün olduğunca kaçınmak olan yeni bir sisteme katılmaktan kaynaklanan gereklilik ve sorumlulukları karşılayabilmek için personel ve kaynakları arttırmak gerekmektedir.
- ii) Taraflar arasında yüksek düzeyde bir güven ortamının oluşturulmasının zor ve zaman alacak bir işlev olduğu gerçeği de unutulmamalıdır. Güven artırıcı stratejilerin bilgi ve deneyimlerin şeffaf bir şekilde paylaşılmasına dayandırılması ve farklı ulusal yetkili otoriteler arasında oluşturulmaya çalışılan kalite değerlendirme sistemine kısa sürede adapte olunması gerektiği ise açıktır. Bu kalite değerlendirme sisteminin anahtar elemanı ortak ruhsatlandırma standartlarının oluşturulması ve uygulanmasıdır. Ancak, güven oluşturucu stratejilere ve kaliteye ayak uydurulabilmenin bugünkü organizasyonla üstesinden gelebileceğini düşünmek bir hayaldir.
- iii) Türkiye'nin ilaç politikalarının bundan sonra daha tutarlı bir çizgide seyretmesi ve bazı alanlarda hala mevcut olan çelişkileri aşabilmesinin ancak bu yönde kararlı bir SİYASİ İRADE desteğine MUHTAÇ olduğu da gözden uzak tutulmamalıdır.