



AiFD

Hasta Dernekleri Gelişim Akademisi

Modül II:

Ruhsat ve fiyatlandırma süreçleri

içerikler

- 1 Türkiye’de ilaç ruhsatlandırma ve fiyatlandırma süreçleri
- 1 Ülkemizde ilaç ruhsatlandırma süreçleri
- 2 GMP – iyi üretim uygulamaları
- 2 Ruhsatlandırma sürecinde önceliklendirme
- 3 Kısa ürün bilgisi ve kullanma talimatı
- 3 Kullanım talimatları neleri içerir ve kısa ürün bilgisinden farkları nelerdir?
- 4 Kullanım talimatlarında ters üçgen işaretinin anlamı nedir?
- 4 Önemli; Kullanım talimatlarında olası yan etki bölümü
- 4 Farmakolojik değerlendirme
- 4 Ruhsatlandırma sürecindeki komisyonlar ve görevleri
- 5 Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
- 5 Bilimsel danışma komisyonları
- 6 Türkiye’de ilaç fiyatlandırması
- 8 İlaçlar fiyat alırken, yönetilen süreçler:
- 9 Yerel ilaçlar için EK 4/A süreci
- 9 Yurt dışından tedarik edilen ilaçlar için EK 4/C süreci
- 9 Alternatif geri ödeme süreci
- 10 İlaça erken erişim sağlanmasına ilişkin mekanizmalar nelerdir?
- 11 Erişimde endikasyon dışı ilaç kullanımı
- 11 Pazara çıkış sonrası değerlendirmeler: Farmakovijilans
- 12 Advers reaksiyon nedir?
- 12 Advers olaylar nasıl önlenebilir?
- 12 Uzun vadeli ilaç güvenliği takibi, 4 temel sebepten dolayı çok önemlidir:
- 12 Avrupa Birliği verilerine göre:
- 13 Farmakovijilans uygulamasının tarihsel süreci
- 13 İlaç ruhsat aldıktan sonra hangi unsurlar takip edilir?
- 13 Advers reaksiyon bildirimi

Lokman Hekim Üniversitesi ile
AIFD'nin hayata geçirdiği hasta temsilciliği

eğitim programı

Türkiye'de ilaç ruhsatlandırma ve fiyatlandırma süreçleri

İlaçların ruhsatlandırılması, toplumsal sağlık ve erişim için önemli olduğu kadar karmaşık ve hakkında net bilgi sahibi olunması zor bir konu olabilmektedir. İlaçların ruhsatlandırma süreci, Türkiye'de köklü bir geçmişe sahiptir. Bu alandaki çalışmalar, 1920'lerde yani Cumhuriyet'in ilk yıllarında başlayan ve günümüze kadar uzanan bir toplumsal sağlık mücadelesinin merkezinde yer almaktadır.

1928 tarihli Resmî Gazetede yayımlanan İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu, Madde 3: "Dahilde imal olunan ispençiyari ve tıbbi müstahzarların ticarete çıkarılmasından ve hariçte yapılanların memlekete ithalinden evvel Sıhhiye ve Muaveneti İçtimaiye Vekaletinden müsaade alınması meşruttur" denmiştir. Yani ilaçların onaylı şekilde halka sunulması ülkemizde çok uzun yıllardır uygulanmaktadır.

19 Ocak 2005 tarihinde Avrupa Birliği, Amerika ve Japonya'nın ruhsatlandırma sürecine dair belgelerin tek bir dosya halinde sunulması, bu süreçlerin Türkiye'de de uluslararası standartlara göre şekillenmesine yardımcı olmuştur. Bu süreç, erişim ve ticaretin kolaylaştırılması için ülkemizdeki pek çok mevzuat Avrupa Birliği ile uyumlandırılmasıyla ilgili çalışmalara dönüşmüştür.

İlaç şirketleri, dünyanın neresinde olursa olsun, o ülkenin kanunlarına ve kurallarına göre ruhsatlandırma süreçlerinden geçmelidir. Ülkelerin ve şirketlerin birbirleriyle kolayca iletişim kurabilmesi, ilaçları bilimsel gözle değerlendirebilmesi ve onaylayabilmesi önem taşımaktadır. Dolayısıyla, Türkiye'deki sürecin Ortak Teknik Doküman (CTD) olarak bilinen bu ruhsatlandırma dosyalama standartlarına uyumlu olması, ilaçların hastalara erişme sürecinde büyük bir rol oynamaktadır.

Ülkemizde ilaç ruhsatlandırma süreçleri

İlaçların geliştirilmesi, esasında bir bilim olmakla beraber çok hassas ve zorlu süreçler içerir. Etkili olabileceği düşünülen bir etken maddenin sentezi, izole edilmesi veya üretilmesiyle başlayan süreç, bu ilacın güvenli ve etkili olduğu kanıtlanması ve hukuki/idari gereklilikleri yerine getirmesi ile satışa sunulması, yani ruhsatlandırılması ve ilacın pazara çıkmasıyla sonuçlanır.

Herhangi bir ilacın eksiksiz ruhsatlandırılmasındaki ilk adım, İyi Üretim Uygulamalarının (Good Manufacturing Practices-GMP) izlenmesidir. İlaçlar, denetlemelerden geçerek iyi uygulamalarla üretildiklerini kanıtlayıp sertifikalandırdıktan sonra, ruhsatlandırma sürecine başvurabilirler.

İlaç ruhsatlandırılmasında değerlendirme sürecinde 3 temel unsur incelenir:

- **Etkililik:** İlaç kullanım alanındaki görevini yerine getirebiliyor mu?
- **Güvenlik:** İlacın kullanımı kısa ve uzun vadede güvenilir mi?
- **Kalite:** İlaç kaliteli bir şekilde mi üretilmektedir?

Bu kriterlerin incelenmesinde ise 3 adımlı bir değerlendirme süreci gerçekleşir.

- **1. Basamak – CTD ön değerlendirme:** Ortak teknik dokümanda bir eksiklik var mı?

CTD Ön Değerlendirme süreci esnasında yeni ilaç başvuruları, klinik değerlendirme ve sonrasında Teknolojik, Biyoyararlanım ve Biyoeshdeğerlik (BY/BE), Farmakolojik değerlendirmelerden geçtikten sonra idari değerlendirme ve ruhsat düzenlenmesi sürecine girmektedir. Laboratuvar analizleri süreçle birlikte ya da sürecin sonunda gerçekleştirilebilmektedir.

Eşdeğer ilaçlarda ise, teknolojik ile BY/BE değerlendirmeleri ile laboratuvar analizleri paralel olarak gerçekleştikten sonra, karar idari sürece tabi tutulmaktadır.

- **2. Basamak – bilimsel değerlendirme:** Bilimsel komisyonlar, yapılan araştırmalar, belgeler veya kendi incelemeleri sonucunda ilacı etkililiği ve güvenliliği ile ilgili bilimsel değerlendirmeler yapmaktadır.
- **3. Basamak – idari değerlendirme:** Sunulan bilgiler, sunulması gereken idari belgeler ve süreçlerin eksiksiz tamamlandığına dair kontrollerin yapılmasıdır.

Bu basamakların herhangi birinde bir aksama tespit edilmesi, ilacın halka ve satışa sunulmasına engel olabilir ve ilaç geliştirme ve ruhsatlandırma sürecine yeniden başlama durumunda kalabilir.

Ruhsatlandırma sürecinde önceliklendirme

Normal bir ruhsatlandırma sürecinin mevzuatta belirtilen değerlendirme süresi 210 gündür. Ancak yeni geliştirilen ilaçlar, kamu sağlığı veya sağlık ekosistemi açısından önemli ise veya hakkında hala şüphe duyuluyorsa, şartlara göre bu süreç yeniden değerlendirmelere tabii tutularak uzayabilir veya önceliklendirilerek hızlandırılabilir. Öncelikli süreçler, 180 gün civarındayken, yüksek öncelikli süreçler ise 150 gün civarındadır.

Bazı durumlarda ise, koşullu ve istisnai ruhsatlandırma gerçekleştirilebilir. Örneğin:

Etkililik ve güvenlilik ile ilgili kapsamlı klinik verilerin henüz sağlanamamış olmasına rağmen;

- Yarar/risk dengesinin pozitif olması,
- Kapsamlı klinik verileri sağlayabilecek olması,
- Karşılanmamış tıbbi ihtiyacın giderilmesi durumunda,

İlaç koşullu ruhsatlandırmaya uygun görülebilir.

Özellikle beşeri tıbbi ürünün güvenliliğiyle ilgili belirli koşulların başvuru sahibi tarafından yerine getirilmesi şartıyla;

- Terapötik endikasyonları için kanıt sunulamayacak kadar nadir görülmesi,
- Mevcut bilimsel verilerin ışığı altında ayrıntılı bilginin sağlanamaması,
- Bu gibi bilgileri toplamının genel kabul görmüş tıbbi etik ilkelerine ters düşmesi

İlaç istisnai ruhsatlandırmaya uygun görülebilir.

Kısa ürün bilgisi ve kullanma talimatı

19 Ocak 2005 tarihinden önce, ilaç kutularının içerisinde yoğun bilimsel dil içeren prospektüs isimli bir belge bulunmaktaydı. Hastalar, hekimler ve eczacılar tarafından değerlendirmek için yeterli zaman ayrılamayan belgelerdi. Bilgili ve farkında ilaç kullanımını teşvik etmek amacıyla ilaçlar ile bilgilendirme metinlerinde Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanım Talimatı uygulamasına geçildi.

19 Ocak 2005 tarihinden itibaren, Türkiye'de satılan ilaçların içerisinde Farmakoloji Değerlendirme Komisyonu tarafından onaylanan, Kısa Ürün Bilgisi [KÜB] ve Kullanım Talimatı [KT] olacak şekilde iki resmi belge bulunma zorunluluğu getirildi. Her iki belgenin de ruhsat sahibi firma tarafından doğru ve eksiksiz şekilde oluşturulması gerekmektedir.

KÜB, ilacın klinik ve prelinik çalışmalarının nasıl sonuçlandığını bir bilimsel bir dilde, güncel bilgilerle sağlık personeline anlattığı belgedir.

KT ise, hastalara ürünün güvenli ve etkin şekilde nasıl uygulanacağını anlatan, KÜB'ün kolayca anlaşılır kılındığı bir belgedir.

KT, AB mevzuatına uygun, tamamen Türkçe ve günlük konuşma dilinde, günlük yaşamda kullanılan kelimelerle hazırlanmaktadır. Prospektüslerdeki hastaların kafasını karıştıran bilgiler bu metinde yer almamaktadır.

İlacınızı kullanmadan önce Kullanım Talimatı'nı okumak çok önemlidir. Etkili ve güvenli ilaç kullanımının yolu, bilgilendirilme.

Kullanım talimatları neleri içerir ve kısa ürün bilgisinden farkları nelerdir?

- **İlaç nedir ve ne için kullanılır?**
 - KÜB: Endikasyonlar
- **İlaç kullanılmadan önce dikkat edilmesi gerekenler, sade bir dil ile "şu durumlarda kullanmayınız veya şunlara dikkat ediniz" gibi uyarılar**
 - KÜB: Kontrendikasyonlar [kullanılmaması gereken durumlar], uyarılar-önlemler, ilaç etkileşimleri
- **İlaç nasıl kullanılır?**
 - KÜB: Pozoloji, kullanım şekli ve dozaj, doz aşımı
- **Olası yan etkiler nelerdir?**
 - KÜB: İstenmeyen etkiler
- **Saklama koşulları**

Bilgilerinden oluşur.

İlaçlara üçgenli takip uygulaması, ilaçların yan etkilerinin raporlanması ve etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması sürecinin ve dolayısıyla daha güvenli ve etkili ilaç kullanımının hızlandırılması için geliştirilmiş bir uygulamadır.

Bazı kullanım talimatı belgelerinde, içi dolu bir ters üçgen işareti ve "Bu ilaç ek izlemeye tabidir" yazısı ile karşılaşabilirsiniz. Bu işaret, yeni ilaçla ilgili yeni güvenlik bilgilerinin mutlaka hasta tarafından takip edilmesi ve takip edildikten sonra da raporlanması gerektiğini ifade eder. Tabii ki klinik araştırma ve ruhsatlandırma süreçleri sonucunda ilaç dikkatle takip edilmiş ve etkileşimlerine dair büyük bir miktar bilgi ortaya çıkmıştır. Ancak farklı yan etkilerin oluşabileceği durumlarda, ilaçlarda bu uyarı ve beraberinde kullanıcılardan beklenmedik durumlarda yan etkileri bildirmesi rica edilir.

Yan etkiler, birçok nedenden ötürü klinik araştırmalar ve gerçek yaşam verisi arasında fark gösterebilir. Hastalıkların görülme sıklığı, genetik, sosyal, kültürel, sağlık uygulamaları, endikasyonlar ve farmasötik şekillerin oluşturduğu etkiler yüzünden ilaçlar farklı yerlerde farklı yan etkiler gösterebilir. Dolayısıyla, bazı ilaçların sürekli takip edilmesi ihtiyacı vurgulanmaktadır.

Önemli: Kullanım talimatlarında olası yan etki bölümü

Kullanım talimatlarının en önemli bölümlerinden biri, olası yan etkilerin listelendiği kısımlardır.

Bu kısımlar ayrıca, "Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz, hemen doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:" veya "Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz, doktorunuza söyleyiniz:" gibi bir mesaj içerir.

Bu metinler, kullanıcının hangi durumlarda nasıl tepki vermeleri gerektiğine dair önemli bilgiler içerir.

Farmakolojik değerlendirme

Ruhsat başvurusu yapılan ürüne ait KÜB ve KT'nin güvenilirlik dahil olmak üzere farmakolojik bilgiler açısından güncel kaynaklar ile uyumluluğu ruhsatlandırma süreçlerinde bilimsel komisyonlarca araştırılmaktadır.

Aynı zamanda biçim ve içerik olarak standardizasyonun sağlanması için de bilgilerin aşağıdaki kılavuz ve prosedürlere uygun olup olmadığı da değerlendirilir.

Eğer varsa belirlenen eksiklikler ya da düzeltmeler başvuru sahibine bildirilerek tamamlanması sağlanır.

İncelenen KÜB ve KT'nin uygun görülmesi halinde başvuru sahibine bildirilir ve TİTCK resmi internet sitesinde yayınlanır.

Ruhsatlandırma sürecindeki komisyonlar ve görevleri

- 19.01.2005 tarihinde yürürlüğe giren ve en son 2013 yılında güncellenen Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği, ve sonrasında
- 11.12.2021 tarihli, 31686 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği takip edilmektedir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Ülkemizde ilaçların ruhsatlandırılması, denetlenmesi ve fiyatlandırılması süreçlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) yönetmektedir. Ruhsatlandırma süreci boyunca TİTCK, 3 temel alanda çalışma yapar:

- Etkililik, güvenlik ve kalite doğrultusunda değerlendirmeler
 - Kalite başlığa altında tabletin doğru çözülmesi, ampullerin uygun şekilde kırılması, iğnenin acısız ve doğru girişi gibi fiziki özellikleri vb.
- Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatı onayları
- Ruhsat askıya alma ve iptal işlemleri

Bilimsel danışma komisyonları

Sağlık Otoritesinin bilimsel karar almasını destekleyen, farklı üniversitelerden, eğitim araştırma hastanelerinden uzmanların yer aldığı Bilimsel Danışma Komisyonlarının çalışma usulü ve esasları aşağıdaki gibidir:

- 1 Ağustos 2019 tarihli, 30849 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu Bilimsel Danışma Komisyonlarının Teşkilî Ve Görevleri Hakkında Yönetmelik takip edilir.
- Kurum tarafından, ihtiyaç duyulan alanlarda komisyonlar teşkil edilir.
- Komisyonların sayısı ve nitelikleri Kurum tarafından belirlenir.
- Komisyonlarda görev alacaklar; Kurum personeli de dâhil olmak üzere alanında uzman kişilerden seçilir.
- Komisyon üyeleri, Kurumun ihtiyaç duyacağı alanlarda görüşlerine başvurmak üzere, Kurumun teklifi ve Bakan onayı ile görevlendirilir."
- Komisyon üyelerinin görev süreleri iki yıldır. Görev süresi biten üyeler yeniden görevlendirilebilir.

Klinik değerlendirme, 20'den fazla hekimin ve eczacıların yer aldığı komisyonlar tarafından gerçekleştirilir. İlacın fayda ve riskleri [pozitif dengesi], aday molekülü, hangi hasta grubunu etkilediği, ne kadar zamanda ve sürede etkilediği incelenir.

Biyoyararlanım, biyoeşdeğerlilik değerlendirmeleri, ilaçların kullanım şekillerini ve kullanım yollarını inceler. Referans ilaçla karşılaştırılan ilaç arasında benzer sonuçlar çıkıp çıkmadığı değerlendirilir. **Biyoyararlanım**, etkin maddenin absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya serum/plazmada var olma hızı ve derecesi. **Biyoeşdeğer ilaç**, aynı molar dozda uygulandığında biyoyararlanımları [absorpsiyon hızı ve dereceleri] aynı olan ilaçlardır. Referans ürün ile alternatifler arasındaki benzerlik değerlendirilir.

Ruhsat öncesi teknolojik değerlendirme esnasında ilacın kalitesiyle ilgili incelemeler gerçekleştirilir. Amaç, raf ömrü boyunca daha önceden saptanan spesifikasyonların belirli limitler içerisinde kalmasını garanti edecek koşulların belirlenmesidir.

- Kimyasal fiziksel özellikler değerlendirilir
- Stabilite
- Saflık
- Biyolojik mikrobiyolojik özellikleri
- Bilimsel çalışma, ilacın farklı ısı ve basınca maruz kaldığı farklı ortamlarda yürütülür.

- İlacın raf ömrü,
- İlacın saklama koşulları,
- Son kullanma tarihi,
- Serbest bırakılma spesifikasyonları,
- Önemli diğer bilgiler elde edilir ve KÜB'e yerleştirilir.

Farmakolojik değerlendirme, ilacın kullanımı ile ilgili incelemeleri kapsar. Eczacıların da bulunduğu bu komisyon sonucu:

- Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanım Talimatı incelenir ve düzenlenir
 - Tıbbi ürünün güvenli şekilde nasıl kullanılacağını açıklayan en temel belgedir.
 - Belirli bir tıbbi durumun tedavisine ilişkin genel tavsiyeler vermez.
- Ürünün yaşam döngüsü boyunca yeni etkililik veya güvenlik verileri ortaya çıkabilir
- Değerlendirmede saptanan fayda ve yararların nasıl optimize edileceği değerlendirilir
- Var olan verinin anlaşılır basit bir dille aktarımı incelenir

Analiz ve kontrol değerlendirmeleri, 26 Mayıs 1928 tarihli, 898 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu Madde 7"ye dayanır. İlaçların etkililiği, kısa ve uzun vadede güvenliği, erişilebilirliği ve kullanılabilirliği incelenir. Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı'nda TS EN ISO/IEC 17025 uluslararası standardı doğrultusunda kalite yönetim sistemi işletilmektedir.

Ruhsat başvurusunun reddi;

- Normal kullanma şartlarında, potansiyel risklerin 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 veya,
- Kalitatif ve kantitatif formülün ve ürünün kalitesine ilişkin verilerin uygunsuzluğunun tespit edilmesi durumlarında esastan gerçekleşir.

Türkiye'de ilaç fiyatlandırması

Ülkemizde, ilacın ruhsatlandırma, fiyatlandırma denetleme ve yönlendirme faaliyetleri Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yürütülmektedir. İlaçların sigorta kapsamında karşılanması ise Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından yapılmaktadır.

SGK'da ilaç ödeme kararları, ilgili Bakanlıkların (Sağlık Bakanlığı, Hazine ve Maliye Bakanlığı, Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı) temsilcilerinin bulunduğu komisyonlarca düzenlenmektedir.

İlaçların perakende satış fiyatı dış referans fiyatlandırma sistemiyle Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunca belirlenmektedir.

İlaçların Kamu Fiyatları, Sağlık Uygulama Tebliği'nde [SUT] belirtilen iskonto oranları dikkate alınarak düzenlenir. Ödeme listesi ise, SUT ile yayımlanan ve ilaç etkin maddesine göre sınıflandırılmış bedeli ödenecek ilaçlar [pozitif liste] listesidir.

Fiyat belirleme usulleri Beşeri Tıbbi Ürünlerin Fiyatlandırılmasına Dair Bakanlar Kurulu Kararı ve Beşeri Tıbbi Ürünlerin Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğ ile belirlenmektedir.

Türkiye'de 2004 yılından itibaren ilaç fiyatlandırma, Referans Fiyat Sistemi ile yapılmaktadır. Çeşitli tarihlerde fiyatlandırma usulünde kısmi revizyon yapılmıştır.

Karar ile hangi ülkelerin referans alınacağı ve fiyatlandırma usulünün ne olacağı belirlenir. Çeşitli tarihlerde güncellenmiştir:

- Beşeri İlaçların Fiyatlandırılmasına Dair Karar, 14.02.2004/25373 Beşeri İlaçların Fiyatlandırılmasına Dair Karar,
- 30.06.2007/26568 Beşeri İlaçların Fiyatlandırılmasına Dair Kararda Değişiklik Yapılmasına Dair Karar, 10.07.2015/29412
- Beşeri İlaçların Fiyatlandırılmasına Dair Karar, 24.02.2017/ 29989

Tebliğ ise, ilaçların fiyatlandırmasında uygulanacak kuralları detaylı açıklamakta, netlik kazandırmaktadır:

- Beşeri İlaçların Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ, 27.09.2007/26656
- Beşeri İlaçların Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ, 11.12.2015/29559
- Beşeri İlaçların Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğ, 29.09.2017/30195

İlacın fiyatı belirlenirken her ilacın kullanım alanı, türü, rolü ve tıbbi özellikleri, fiyatlandırmayı etkiler. Sağlık Bakanlığı'nın öncelikli görevi ve isteği, güvenli ve etkili ilaçları piyasada tutmaktır. İlacın sigorta kapsamında geri ödeme yoluyla karşılanmasına ilişkin ekonomik hususlar ise, Sosyal Güvenlik Kurumu'nun sorumluluğundadır.

TİTCK değerlendirme süreci sonucu ilacın hangi fiyatları belirleniyor?

- KDV hariç depocuya satış fiyatı
- KDV hariç depocu satış fiyatı
- KDV hariç eczacı satış fiyatı
- KDV dahil [%8] perakende satış fiyatı

İlaçların ruhsatlandırma fiyatlandırma ve geri ödeme kararlarının değerlendirme sürecinde aşağıda yer alan hususlar gözetilerek bir karara varılır:

- Klinik etkililik
- Güvenlilik
- Kalite
- Maliyet-etkililik
- Ödenebilirlik
- Hakkaniyet
- Verimlilik
- Sürdürülebilirlik



Bir ilacın fiyatı ilk defa belirlenirken:

- Referans Fiyat Sistemi ile,
- Maliyet Kartı [Üretim esnasındaki harcamaya göre fiyat almak] ile ya da,
- Fiyat Değerlendirme Komisyonu [Diğer iki yöntem uygulanamıyorsa, komisyon tarafından fiyat belirlenebilir] ile fiyat alabilir.
- Sonrasında belirli zamanlarda ve koşullarda ilaç fiyatları güncellenir:
- Fiyat Dönemi başvuruları ile İlaçların referans ülkelerindeki fiyatları değişirse buna yönelik yılda bir kere fiyat güncellenir.
- Fiyat Değerlendirme Komisyonu ile bir ilaç Türkiye pazarında bulunabilirliğinin sağlanması için fiyat değişiklikleri değerlendirmeleri yapılabilir
- İsteğe Bağlı Fiyat Düşüşü ile piyasada rekabet ortamı içerisinde firma isteğine bağlı olarak gerçekleşebilir
- Kur Güncellemesi [Yılda bir kere Sağlık Bakanlığı'nın belirlediği oranlarda güncellemeyle ilaçların fiyatlarının hesaplanmasında kullanılan kur değeri güncellenir

İlaç fiyatlandırılmasında referans alınan ülkeler:

- İtalya
- Yunanistan
- Portekiz
- Fransa
- İspanya
- İmal Edildiği Ülke
- İthal Edildiği Ülkedir.

İlacın bu ülkelerdeki Depocuya Satış Fiyatı takip edilir ve en düşük olan fiyat ilacın referans fiyatı olarak belirlenir. Avro cinsinden elde edilen bu değer her yıl Sağlık Bakanlığınca ilan edilen Avro değeri ile çarpılarak ilacın Türkiye'deki Depocuya Satış fiyatı belirlenir. Sonrasında Depocu, Eczacı karları ve KDV oranı eklenerek Perakende Satış Fiyatı belirlenir.

Hangi ülkelerin referans ülke olarak takip edileceği Beşeri İlaçların Fiyatlandırılmasına Dair Karar ile belirlenir. Dünyadaki pek çok ülke de kendi ilaç fiyatlarını belirlerken Türkiye'yi referans olarak alır.

Fiyat belirlenmesinde ürünün özellikleri ilacın fiyatlandırmasında izlenecek detaylı süreçleri de belirler:

- Referans Ürün mü? İmal veya ithal ediliyor mu?
- Eşdeğer Ürün mü? İmal veya ithal ediliyor mu?
- Ürün, Fiyat Korumalı Ürün mü?
 - 1984 öncesinde piyasa giren ilaçların molekülleri çok eski olduğu için karlılıklarını yitirmiş olan ürünlerdir ve bazı iskontolardan muaf tutulmaktadırlar.
- Özel Şarta Tabi Ürünler
 - Hastane ürünleri
 - Plazma kaynaklı ve rekombinant yöntemle üretilen kan ürünleri
 - Tıbbi mamalar ve enteral beslenme ürünleri
 - Radyofarmasötik ürünler
 - Alerji ürünleri referans fiyatı
 - Yetim ürünler
 - Biyobenzer ürünler
 - Serumlar

Olmasına göre Fiyatlandırma Tebliğinin ilgili maddelerine göre ilaç fiyatlandırma süreçleri yürütülür.

İlaçların kamu fiyatları SGK'da belirlenir. Bu karar süreçleri de Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortaları Genel Müdürlüğü bünyesindeki çeşitli komisyonlarca yürütülür.

Firma tarafından yapılan başvuru, öncelikle Tıbbi Ekonomik Değerlendirme Kurulu [TEDK] tarafından incelenir. TEDK yaptığı teknik değerlendirme kararı sonrasında, İlaç Geri Ödeme Komisyonu [İGÖK] nihai ödeme kararı alır. Referans ürünler için %11, eşdeğer ilaçlar için %28 olarak uygulanan standart kamu kurum iskontoları bulunmaktadır. Bir ilaç geri ödemeye girmek için perakende satış fiyatını aldıktan sonra en az bu iskonto oranlarını vermek durumundadır.

Alternatif Geri Ödeme Kurumu [AGÖK], nadir hastalıklara veya onkoloji gibi alanlarda konu olan pahalı ürünler, özel bir prosedüre tabi tutulur.

Yerel ilaçlar için EK 4/A süreci

1. İlacın Ruhsatlanması
2. İlacın Perakende Satış Fiyatının Belirlenmesi
3. İlacın Geri Ödeme Başvurusunun yapılması
4. İlacın Tıbbi ve Ekonomik Değerlendirme Komisyonunca değerlendirilmesi
5. İlacın Ödeme Komisyonunca geri ödemeye ilişkin nihai kararının verilmesi
6. Kurum Başkanı Onayı ile SUT'un Resmi Gazetede Yayımlanması
7. Ek 4/A Bedeli Ödenecek İlaçlar Listesinin ilanı
8. İlacın Eczane veya Hastanelerden geri ödemeli olarak sigorta kapsamında temini

İlaçlar bazen ruhsat süreçleri dışında erken erişimin sağlanabilmesi için Yutdışı İlaç uygulamaları ile tedarik edilebilir. Bu ilaçları geri ödeme yoluyla tedarik edilebilmesi Sosyal Güvenlik Kurumu bünyesinde farklı komisyonlar ve değerlendirme süreçleri ile değerlendirilir.

Yurt dışından tedarik edilen ilaçlar için EK 4/C süreci

1. TEB'in Geri Ödeme Başvurusu Yapması
2. İlacın Yurt Dışı İlaç Tıbbi ve Ekonomik Değerlendirme Komisyonunda [YİTEDK] değerlendirilmesi
3. Sağlık Hizmetleri Fiyatlandırma Komisyonu'nca Geri Ödemeye esas fiyatının belirlenmesi
4. Kurum Başkanının onayı ile SUT'un Resmi Gazetede Yayımlanması
5. Ek 4/C Yurt Dışı İlaç Listesinde ilacın ilan edilmesi
6. İlacın TEB Vasıtasıyla veya Şahıslarca Temini

Bütçe etkisi yüksek olan, standart kamu kurum iskontosu dışında uygulama gerektiren ve bazen özel tedarik koşulları gerektiren ilaçlar farklı bir komisyonda ve farklı bir süreçle değerlendirilir. Bu sürece Alternatif Geri Ödeme Süreci denir.

Alternatif geri ödeme süreci

1. Firmanın Alternatif Geri Ödeme Başvurusu Yapması
2. İlacın Alternatif Geri Ödeme Komisyonunda değerlendirilmesi
3. Kurum Başkanının onayı ile SUT'un Resmi Gazetede Yayımlanması
4. İlacın Ek 4/A veya Ek 4/C Listesine İlave Edilmesi
5. İlacın Eczane , TEB veya Hastanelerden Temini

Ülkemizde hayati önem arz eden durumlarda hasta bazında değerlendirmelerle ilaca erişimin erken sağlanması için bazı karar mekanizmaları ile değerlendirmeler yapılır.

- Ruhsatlandırmada önceliklendirme yapmak
- Koşullu veya İstisnai Ruhsatlandırma
 - Acil Kullanım Onayı
- Bireysel Değerlendirmeler Yapılarak İlaça Erişim
 - Klinik araştırmalar
 - İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı
 - Endikasyon Dışı ilaç Kullanımı

Ruhsatta önceliklendirme, Karşılanmamış tedavi ihtiyacına çözüm sunan, kamu sağlığına, kamu maliyesine fayda sağlayan ilaçlar olduğunda ilaçların ruhsat süreçlerinde öncelikli olarak değerlendirilmesi gerçekleştirilir.

Koşullu ruhsatlandırma, Etklilik ve güvenlik ile ilgili kapsamlı klinik verilerin henüz sağlanamamış olmasına rağmen; Yarar/risk dengesinin pozitif olması, kapsamlı klinik verileri sağlayabilecek olması, karşılanmamış tıbbi ihtiyacın giderilmesi gibi durumlarda gerçekleşebilir.

İstisnai ruhsatlandırma ise, Özellikle beşeri tıbbi ürünün güvenliliğiyle ilgili belirli koşulların başvuru sahibi tarafından yerine getirilmesi şartıyla; Terapötik endikasyonları için kanıt sunulamayacak kadar nadir görülmesi, Mevcut bilimsel verilerin ışığı altında ayrıntılı bilginin sağlanamaması ve bu gibi bilgileri toplamanın genel kabul görmüş tıbbi etik ilkelerine ters düşmesi durumlarında gerçekleşebilir.

Klinik araştırmaları da kapsayan İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı, "endüstriyel olarak hazırlanmış veya endüstriyel bir proses içeren yöntemle üretilmiş insani amaçlı erken erişim sağlanabilecek ruhsatlandırılmamış, dünyada en az Faz-II araştırmaları tamamlanmış veya Faz II ve III' ün birlikte yürütüldüğü adaptif dizaynli araştırma ilaçların hasta bazlı olarak temini ve tedariki sürecindeki gerçek ve tüzel kişileri kapsar" ve erken erişime fırsat sunar. **Amaç;**

- Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nca ruhsatlandırılmış/izinli tıbbi ürünler ve standart tedavi yöntemleri ile başarısız olmuş,
- Bu tedavileri uygulama imkânı kalmamış, hayatı tehdit edici bir hastalığı olan,
- Hayat kalitesini ciddi şekilde bozan bir hastalığa sahip ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalar kapsamına alınamayan hastalar ile ülkede tedavi seçeneği bulunmakla birlikte ilgili ürünün kullanımı ile beklenen yararın yüksek olmasının beklendiği hastalara;
- Ülkemizde ruhsatlı olmayıp, diğer ülkelerde ruhsatlı olan veya olmayan ilacın, ilacı geliştiren/temin eden Destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından **ilacın insani gerekçelerle ücretsiz temin edilmesidir.**

Bu ve bunun gibi programlara hasta kabulünde;

- Dahil edilecek hastaların uygunluğu hekim tarafından değerlendirilir
- Üniversite hastaneleri, eğitim ve araştırma hastanelerinin yanı sıra, uygulama yapılacak yer yönünden yeterliliği onaylanmış devlet hastaneleri ve özel hastanelerde de uygulanabilir.
- Kurumca onaylı ve devam etmekte olan programların listesi Kurum web sitesinde insani Amaçlı ilaca Erken Erişim Programı Kılavuzu sayfasında yayımlanır.
 - <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/insani-amacli-ilaca-erken-erisim-programi-kilavuzu-27122018172818>
- İlacın kullanımı sırasında yapılacak rutin tetkikler dışında hiçbir tetkik ücreti hastaya veya geri ödeme kurumuna ödettilerilemez
- İlacın etkililiği ve güvenliliği ile ilgili bilgi toplanması amaçlanmaz, hiçbir sağlık otoritesince ilacın ruhsatlandırılmasıyla ilgili prosedürlerde kullanılamaz [Faz araştırma verilerini yansıtmaz]
- Süreç Boyunca Advers Olay Bildirimleri toplanır ve değerlendirilir
- **Bu program aracılığı ile ilaç temin edilen hastalara tedarikçi ilaç ruhsatlanıp pazara sunuluncaya kadar ilacı temin etmekle yükümlüdür**
- Tedarikçi talep ederse geri ödemeye girinceye kadar da temin edebilir

İlaçların önerilen dozlar, şekiller ve koşullar dışında kullanılmasını kapsayan bu terim, aynı zamanda ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamış, yurt dışından getirilip şahsi tedavi süreçlerinde kullanılan ilaçları da kapsıyor.

Endikasyon dışı ilaç kullanım kılavuzu, bu durumlarda sağlıklı ilaç kullanımını desteklemek için yürürlüğe geçmiştir. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzumuz, 08.02.2019 tarihinden itibaren geçerli olmak üzere güncellenmiştir. Ülkemizde onaylı endikasyon dâhilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımı ancak bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri olması durumunda, Kurum tarafından değerlendirilir. Başvurular muhakkak hekim tarafından yapılır.

- Kurum tarafından bilimsel değerlendirme sürecinden geçen başvurular sonucu uygun bulunursa ilaç kullanılabilir
 - Endikasyon Dışı ilaç Talep Formu,
 - Sağlık Kurulu Raporu,
 - Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu,
 - Kanıt düzeyi yüksek literatürler,
 - Hastanın güncel durumunu, aldığı tedavileri ve güncel laboratuvar verilerini içeren epikriz gerekir
- Onay sonrası tedaviye devam edilmek istenilmesi durumunda Etkililik ve Yan etki Bildirim Formu

Endikasyon dışı ilaç kullanımında:

- Hastalığın ilerlemesi,
- Hastanın hayatını kaybetmesi,
- İlaç alerjisi ve ciddi advers etkiler gibi olumsuz bir durum gelişmesine bağlı olarak tedavinin sonlandırılmasını gerektiren hallerde en geç 5 [beş] işgünü içinde Kuruma tedaviyi üstlenen hekim tarafından gerekçesiyle birlikte yazılı bilgi verilmesi zorunludur.

Pazara çıkış sonrası değerlendirmeler: Farmakovijilans

Farmakovijilans; Günlük klinik uygulamada ilaçların güvenliği ile ilgili klinik verilerin toplanması, ilaç uygulamasında karşılaşılan sorunların takibi, sorumlu nedenlerin saptanması, tanınması, araştırılması, kaydedilmesi, duyurulması ve gerekli önlemlerin alınmasıdır. Arkasında hipokrat'ın sağlık konusundaki prensiplerinden “Önce, zarar verme!” bulunmaktadır.

Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevap

- İlacın ruhsat şartlarında kullanımı
- İlacın ruhsat şartları dışında kullanımı
 - Endikasyon dışı kullanım
 - Kötüye kullanım
 - Aşırı doz kullanım
 - Suistimal
 - Kullanım hataları
- Mesleki maruziyet sonucu ortaya çıkabilir

Advers etki: Bir beşeri tıbbi ürünün/ilacın hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etki.

Ciddi advers etki: Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers etki.

Beklenmeyen advers etki: Beşeri tıbbi ürüne/ilaca ait kısa ürün bilgileri ile niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından uyumlu olmayan advers etki.

Advers olay: Bir ilacın uygulanmasının ardından ortaya çıkan istenmeyen ve tedavi ile nedensellik ilişkisinin bulunma şartının aranmadığı olumsuz duruma advers olay denir

Advers olaylar nasıl önlenabilir?

- Hekim ve eczacılar farmakoterapi konusunda tatmin edici bir eğitim alırsa
- Akılcı ilaç kullanımı ilkeleri doğru bir şekilde uygulanırsa
- Hekimler bilimsel veriler ve deneyimleri doğrultusunda reçetelendirme yaparsa
- Kullanılan ilaç kalitesi artırılırsa

Uzun vadeli ilaç güvenliği takibi, 4 temel sebepten dolayı çok önemlidir:

- Hayvan deneylerinin ilacın insandaki güvenliğini tespit etmek için yetersiz kalması
- Klinik araştırmalarda seçilmiş ve sınırlı sayıda hasta ile çalışılması
- Klinik araştırma süreçlerinde sıklıkla görülen advers etkilerin tespit edilebilmesi
- Geç ortaya çıkan ciddi advers etkiler, kronik toksisite, özel hasta grupları ve ilaç etkileşimleri konularında bilginin genellikle yetersiz olması ve kullanım koşullarının günlük hayattan farklılık göstermesi

Avrupa Birliği verilerine göre:

- Hastaneye yapılan başvuruların %5'ini advers ilaç reaksiyonları oluşturmakta
- Hastanede yatan hastaların %5'inde advers ilaç reaksiyonu görülmekte
- Hastanede meydana gelen ölümlerin en sık görülen 5. nedeni
- Avrupa'da her yıl advers ilaç reaksiyonlarına bağlı olarak 197.000 ölümün meydana geldiği tahmin edilmekte
- Avrupa Birliği'nde; %5 advers ilaç reaksiyonlarının Avrupa Birliği'ndeki maliyeti yılda 70 milyar avro maliyet oluşturduğu belirtilmektedir.

Farmakovijilansa olan ihtiyaç ve sonrasındaki gelişmeler, öncelikle insan sağlığını korumak için gerçekleşmiştir.

Tarihsel sürece ilişkin örnekler:

- 1848 yılında 15 yaşındaki bir hastanın kloroform anestezisi sırasında ölümü (1848'de ilk kez kullanım)
- 1893 yılında Lancet'in komisyon kurarak bu alanda yan etki bildirimleri toplanmaya başlaması
- 1937 yılında dietilen glikol içeren sulfonamid eliksirinin bir hafta içinde 353 hastada kullanımı sonucu 34'ü çocuk olmak üzere 105 kişinin ölümüne neden olması
- 1938 yılında ABD'de ilk yasal düzenleme yapılmıştır (Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası)
- 1952 Thalidomid Faciası ve Türkiye
 - İlaç, hamileliğe bağlı bulantı ve kusmaların tedavisinde kullanılan ilacın doğumsal anomalilere neden olduğunun rapor edilmesi.

Farmakovijilans'ın amacı

- Hasta ve halk sağlığını/güvenliğini arttırmak
- İlaçların güvenli ve düzgün kullanımını sağlamak
- İlaçların güvenliğini pro-aktif olarak gözlemleyebilmek ve raporlamak
- İlaçların risk yarar değerlendirmesinin sürekli olarak takibini yapmak

"Advers ilaç reaksiyonlarının %72'sini kesinlikle kaçınılabilen ve kaçınılması mümkün olan reaksiyonlar oluşturmaktadır." Pirmohamed M. ve ark., Br Med J 329:15-19, 2004

İlaç ruhsat aldıktan sonra hangi unsurlar takip edilir?

- Doz ayarlamaları
- Uygunsuz ilaç kullanımı
- Endikasyonlar
- Yaşam kalitesi
- Yan etki değerlendirmeleri
- Maliyet analizleri
- Uzun dönem takipler (güvenlik/toksosite)
- İleri kinetik ve farmakolojik çalışmalar
- Risk gruplarında değerlendirme (Çocukluk çağı, gebelik vb.)
- Farmakötik sorunlar

Advers reaksiyon bildirimi

Yan etki ile karşılaşıldığından şüphe duyduğunuz durumda:

1. İlacınızın kutusuyla beraber gelen kullanma talimatını okuyun, bilinen yan etkilere ve yapılması gerekenlere hakim olun.
2. Hekiminize veya eczacınıza danışın. Ciddi olduğunu düşündüğünüz veya kullanma talimatında ciddi olarak belirtilen bir yan etki görüyorsanız acil olarak hekiminize başvurun.
3. İlacın daha güvenli kullanımına yardımcı olmak için, yaşadığınız yan etkiyi TÜFAM'a bildirin.

Spontan bildirim

İlacın rutin kullanımı esnasında hastada ortaya çıkan advers etkinin, sağlık mesleği mensubu tarafından firmaya ve TÜFAM'a "Advers Etki Bildirim Formu"nu doldurarak veya formun olmadığı halde yazılı olarak bildirmesidir. Rapor, şu bilgileri içermelidir:

- Raporlamayı yapan kimliği tespit edilebilir bir sağlık mesleği mensubu,
- Kimliği tespit edilebilir bir hasta,
- En az bir şüpheli madde/tıbbi ürün,
- En az bir şüpheli advers etki

Ücretsiz 0 800 314 0 08 numaralı hattı sabit hatlardan 09.00-18.00 saatleri arasında arayarak bildirim yapabilirsiniz.

TÜFAM'ın görevleri nedir?

- Türkiye Farmakovijilans Merkezi, ilaçların etkin ve güvenli kullanımını sağlamak için bazı görevler üstlenir:
- Vakanın değerlendirilmesi, varsa eksiklikler için irtibat kurulması
- Vakanın bir bütün olarak değerlendirilmesi ve nedensellik ilişkisinin araştırılması
- Advers reaksiyonların VigiFlow ile DSÖ veri tabanına gönderilmesi

Bildirim sonucunda neler değişebilir?

- İlaç piyasadan çekilebilir
- Bildiri sonucu ilaç, 3 ayrı gruptan birinin kapsamına girebilir:
 - Grup I: ilacın kullanılmasına bağlı olarak sakatlık veya ölüm olasılığı, halka uyarı yapılmasını gerektirebilir.
 - Grup II: ilacın kullanılmasına bağlı olarak geçici veya kalıcı sağlık sorunlarının oluşması
 - Grup III: Sağlık sorunu ilacın kullanılmasından kaynaklanmamaktadır