

Sıkı Prosedürler Karşısında Acil Gereksinimler: İlaç tedarikinde her ihtimale hazır olmak mümkün mü?

Bilindiği üzere beşeri tıbbi ürünler, kural olarak yalnızca ürünün kullanılmasına izin verilen belirli endikasyonlar için ruhsat alınması üzerine piyasaya sürülebilir. Diğer yandan, COVID-19 pandemisi sürecinde de tecrübe edildiği üzere, ruhsatlı bir ürünün bulunmadığı özellikle acil durumlarda ilgili ilaca erişilememesi mağduriyetlere sebep olabilmekte, ruhsat alma süreçlerinin uzunluğu da ilave sorunlara yol açabilmektedir. Dolayısıyla hastaların acil ihtiyaçlarının etkin şekilde karşılanması ile ürünlerin piyasaya güvenli bir şekilde sürülmesi arasındaki dengenin düzgün şekilde kurulması azami önem teşkil etmektedir. Türk mevzuatında, ruhsatsız ürünlerin hastalar tarafından erişimine imkan veren çeşitli metotlar öngörülmüştür. Aşağıda kısaca anlatılmakta olan bu metotlardan yurtdışından ilaç temini programı ile endikasyon dışı ilaç kullanımı, özellikle COVID-19 pandemisi sürecinde hızlı aksiyon alınmasına olanak veren metotlardan olmuştur.

1. İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı

İnsani amaçlı ilaç erken erişim programı Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ("**Bakanlık**") tarafından 1 Ocak 2009 tarihinde yayımlanan İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı Kılavuzu kapsamında düzenlenmektedir. Program, Bakanlıkça ruhsatlandırılmış ve ulaşılabilir mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş ciddi veya acil, hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalar kapsamına alınamayan hastalara yöneliktir. Program kapsamında Türkiye'de ruhsatlı olmayan bir ilaç, ilacı geliştiren veya tedarik eden şirket tarafından insani gerekçelerle ücretsiz olarak temin edilmekte ve hasta bazında uygulanmaktadır. Hekimin hasta veya hastaların programa katılımının uygunluğu yönündeki görüşüne, ilgili şirketin bilimsel hizmet ünitesinin değerlendirmesine ve mevcut olması durumunda program kontenjanına bağlı olarak bir programa birden fazla hasta katılabilmektedir. Programın başlatılması ve hastanın (veya hastaların)

Strict Procedures vs Urgent Needs: Is it possible to be equal to the occasion?

As known, pharmaceutical products for human use can in principle only be placed on the market upon obtaining a licence for the specified indications for which the product is allowed to be used. On the other hand, as experienced during the COVID-19 pandemic, not being able to access pharmaceutical products particularly in cases of emergency where a licensed product is unavailable can lead to aggrievements and the lengthiness of the process of obtaining a licence for a pharmaceutical product can cause additional problems. Hence it is of utmost importance to properly set a balance between satisfying the urgent needs of patients in an efficient manner and safely placing the products on the market. Various methods enabling patients to access unlicensed products are available under Turkish law. Amongst these methods which are briefly described below, named patient programme and off-label use have enabled rapid actions to be taken in particular during the COVID-19 pandemic.

1. Compassionate Use Programme

Compassionate use programme is regulated under the Guideline on the Compassionate Use for Humanity Programme, which was published by the Ministry of Health of the Republic of Turkey (the "**Ministry**") on 1 January 2009. The programme is intended for patients who have a serious or urgent, life-threatening disease, whose treatment under the available pharmaceutical products licensed by the Ministry has been unsuccessful and who cannot be involved in the related clinical trials. Within the scope of the programme, a pharmaceutical product which is not licensed in Turkey is procured free of charge for humanitarian reasons by the company that develops or supplies the product, and is applied on a patient-specific basis. There may be more than one patient participating in a programme depending on the opinion of the physician in favour of inclusion of the patient(s) to the programme, the assessment of the science service unit of the

programa dahil edilmesi için bir hekim veya hekim adına ilgili firma tarafından yapılacak bir başvuru ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan ("**Kurum**") izin alınması gerekmektedir. Olağandışı ve çok istisnai durumlar haricinde, yalnızca başka bir ülkede en az Faz-II çalışmaları tamamlanmış ve Faz-III çalışmaları başlamış olan ilaçların insani amaçlı ilaca erken erişim programı kapsamında temin edilmesi mümkün olup; program yalnızca eğitim ve araştırma hastaneleri, uygulama yapılacak yer yönünden yeterliliği onaylanmış devlet hastaneleri ile özel hastanelerde uygulanabilir.

2. Yurt Dışından İlaç Temini Programı

Yurt dışından ilaç temini programı, güncel hali Bakanlık tarafından 25 Eylül 2020 tarihinde yayımlanmış olan Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu tahtında düzenlenmekte olup; programdan Türkiye'de ruhsatlandırılmamış ve/veya ruhsatlandırıldığı halde piyasada bulunmayan ilaçların yurtdışından temin edilmesinde faydalanılmaktadır. Bu kapsamda ilgili ilaç yurt dışından reçete bazında (veya acil durumlarda toplu olarak) temin edilmektedir.

Yurt dışından temin edilebilecek ürünlerin listesi ("**Liste**") haftalık olarak Kurum'un resmi internet sitesinde duyurulmaktadır. Liste'de bulunmayan ilaçların kullanım başvuruları, Bakanlığa bağlı eğitim ve araştırma hastaneleri ile tıp fakülteleri hastanelerinde görevli ilgili branş hekimleri tarafından düzenlenen sağlık kurulu raporu sunulması şartı ile, tedavi seçeneklerinin tümünü tüketmiş veya bunları uygulamaya engel durumu olan hastanın hekimi tarafından yapılmaktadır. Ardından, Kurum tarafından uygun görülen ürünlerin aktif etkin maddesi ("**AEM**"), kullanım ve ithalat şekli Liste'ye eklenir. Sonrasında Uluslararası Sağlık Hizmetleri A.Ş. ("**USHAŞ**"), Türk Eczacıları Birliği ("**TEB**") veya Sosyal Güvenlik Kurumu ("**SGK**"), Kurum'un ilgili ilacın yurt dışından temininin uygun olup olmadığına

relevant company and the vacancy, if any. In order for the programme to be initiated and for the patient(s) to be included therein, the approval of the Turkish Medicines and Medical Devices Institution (the "**Institution**") must be obtained upon application to be made by the physician or the relevant company on behalf of the physician. Other than under unusual and very exceptional circumstances, only pharmaceutical products for which at least Phase II studies have been concluded and Phase III studies have been initiated in another country can be included in the programme and the programme can only be implemented in training and research hospitals as well as state and private hospitals, the competence of which has been approved in terms of venue of implementation.

2. Named Patient Programme

The named patient programme, which is regulated under the Guideline for Procurement from Abroad and Use of Medicines, the latest version of which was published by the Ministry on 25 September 2020, is benefitted from in procurement from abroad of medicinal products which are not licensed in Turkey and/or which are licensed but unavailable in the Turkish market. In this context, the relevant product is procured from abroad on prescription basis (or on collective supply basis in case of emergency).

The list of products, which can be procured from abroad (the "**List**") is announced on weekly basis on the official website of the Institution. Applications for the use of products which are not included in the List should be made by the physician of the patient who has exhausted all treatment options, or who has a condition preventing the implementation of other treatment options, provided that a health board report obtained from the physicians in the relevant field working in training and research hospitals of the Ministry or faculty hospitals is submitted along with the application. Thereafter, information on the active pharmaceutical ingredient ("**API**") of the products that are deemed appropriate by the Institution as well as the information on their usage and importation shall be included in the

dair değerlendirme yapma konusunda görevli ilgili komisyonuna (“Komisyon”) belgeleri sunmaktadır. Komisyonun değerlendirmesinin ardından, Liste’ye eklenen ilaçlar haftalık olarak kamuya ilan edilmektedir. Liste’ye eklenmiş olan ilacın temininde, hastanın hekimi tarafından Kurum’a başvuruda bulunmaktadır. Başvurular hasta bazında ilgili bilimsel komisyonca değerlendirilmekte ve kullanım ve ithalat şekilleri uygun görülen ürünler, USHAŞ, TEB veya SGK tarafından temin edilmektedir.

Yurt dışından temin edilebilecek ürünlerin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (“FDA”), Avrupa İlaç Kurumu (“EMA”) veya İlaç Denetim Sözleşmesi ve İlaç Denetim İşbirliği Programı (“PIC/S”) üyesi bir ülke tarafından ruhsatlandırılmış ve bu ülkelerde piyasaya sürülmüş olması gerekmektedir. Bu koşullara uygun ilaç bulunamaması durumunda Kurum veya PIC/S üyesi ülkeler tarafından İyi Üretim Uygulamaları (“GMP”) denetimi yapılarak uygunluk sertifikası verilmiş tesislerde üretilmiş ilaçlar temin edilmeli ve bu ürünler temin edilecek ülkede piyasada bulunmalıdır. İlâveten, ürünlerin Türkiye’de kullanımını talep eden hekimin belirttiği endikasyon ile aynı endikasyonda ruhsatlı olması ya da ilgili ülke veya ülkelerin yetkili resmi otoriteleri tarafından aynı endikasyon için kendi ülkesinde kullanımına izin verilmiş olması gerekmektedir.

3. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı

Endikasyon dışı ilaç kullanımı Bakanlık tarafından yayımlanan ve güncel hali 8 Şubat 2019 tarihinden itibaren yürürlükte olan Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu’nda düzenlenmektedir. Endikasyon dışı ilaç kullanımı kılavuzda “*ilacın ülkemizde onaylanmış endikasyonu dışındaki her*

List. Subsequently, Uluslararası Sağlık Hizmetleri A.Ş. (“USHAŞ”), the Turkish Pharmacists’ Association (“TPA”) or the Social Security Institution (“SSI”) shall submit the documentation to the relevant commission of the Institution (the “Commission”), which is in charge of assessing whether or not procurement from abroad is appropriate for the procurement of the relevant medical product. Upon assessment by the Commission, medical products that are added to the List shall be announced on weekly basis. For the procurement of products that are added to the List, the physician of the patient shall apply to the Institution. Applications are evaluated by the relevant scientific commission on patient specific basis and the products, the use and importation of which are deemed as appropriate shall be procured by USHAŞ, TPA or SSI.

Products to be procured from abroad should be licensed from the U.S. Food and Drug Administration (“FDA”), the European Medicines Agency (“EMA”) or the competent authority in a country which is a member of the Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (“PIC/S”) and released to the market in such countries. In case there is no available medical product satisfying the criteria, products which are manufactured in facilities that have been awarded a certificate of compliance upon Good Manufacturing Practices (“GMP”) inspections by the Institution or PIC/S member countries, and which are available on the market in the country of origin should be procured. In addition, the products should be licensed or authorised by the competent authority of the country from which they are procured, to be used for the same indication which is specified by the physician that has requested the use of the products in Turkey.

3. Off-label Use

Off-label use is regulated under the Guideline for Off-Label Use of Drugs published by the Ministry, the current version of which is in force as of 8 February 2019. Off-label use is defined under the guideline as “*any kind of use of a medicinal product for an indication that has not*

türlü kullanımı” olarak tanımlanmaktadır. Endikasyon dışı kullanım, ruhsatsız ürünlerin kullanımı, onaylanmamış endikasyon için veya endikasyonun onaylandığı yaş grubu dışında kullanımı veya farklı dozajlarda kullanımını içermektedir. Endikasyon dışı ilaç kullanımı hasta bazlı uygulanmakta olup, bunun için Kurum’dan izin alınması gerekmektedir. Türkiye’de onaylı endikasyon dahilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu, ancak bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri olması durumunda Kurum tarafından değerlendirilir.

Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuruları yalnızca ilgili hastanın hekimi tarafından online sistem (*Ruhsatsız ve Endikasyon Dışı İlaç Yönetim Sistemi*) üzerinden veya posta ile kılavuzda belirtilen belge ve bilgilerin Kurum’a sunulması ile yapılmaktadır. Kurum, ilgili ilaç için endikasyon dışı kullanımın bilimsel yönden uygun olup olmadığını değerlendirir ve uygunluk onayından sonra ilaç kullanılabilir.

Özetle Türk mevzuatı tahtında ruhsatlandırılmamış ürünlerin tedariki ve ilaçların onaylanmamış endikasyonlarda kullanımı mümkün olmakla birlikte, hasta ihtiyaçları ve güvenliği arasında denge kurmak adına ilgili programların başlatılması için ayrıntılı prosedürler öngörülmektedir. İlgili hastaların tedavisi esnasında ürünleri temin eden sponsor ilaç firmaları ve programları yürüten hekimler tarafından yerine getirilmesi gereken birçok yükümlülüğün olduğu da unutulmamalıdır. COVID-19 pandemisine ilişkin olarak ise halihazırda spesifik bir tedavi bulunmaması nedeniyle, Bakanlık’ın 2020/2 numaralı ve 16 Nisan 2020 tarihli genelgesi uyarınca bilim kurulu tarafından belirlenen ilaçlardan Türkiye’de ruhsatlı olan ilaçlar Kurum’un ek onayı alınmadan kullanılacak endikasyon dışı ilaç listesine eklenmek suretiyle hasta bazında endikasyon dışı olarak kullanılmakta, Türkiye’de ruhsatlı olmayan ilaçlar ise yurt dışından temin edilebilecek ürünlerin listesine eklenmek suretiyle hasta bazında yurtdışı ilaç kullanım onayı ile kullanılmaktadır.

been approved in Turkey”. It includes the use of unlicensed products, use for unapproved indication or in an age group, which is outside an approved indication, or use in different dosages. Off-label use is applied on a patient specific basis and must be approved by the Institution. Off-label use applications for diseases, which can be treated by products within the approved indication in Turkey shall be evaluated by the Institution only if the treatment options provided by the off-label use provides significant advantages in line with the scientific data.

Applications for off-label use can only be made by the physician of the relevant patient through the online system or via mail by submitting the relevant information and documents listed under the guideline. The Institution shall assess whether the off-label use of the relevant product is scientifically appropriate and the product can be used following the approval of the Institution.

In summary, although it is possible under Turkish law to procure unlicensed products and to use the same for the indications which have not been approved, detailed procedures have been set forth to initiate the related programmes with a view to setting a balance between the needs and the safety of the patients. It should also be kept in mind that there are numerous obligations, which should be performed by the sponsor pharmaceutical companies procuring the products and the physicians conducting the programmes during the treatment of the relevant patients. With regard to the COVID-19 pandemic, since there is no specific treatment for the time being, according to the Ministry’s circular numbered 2020/2 and dated 16 April 2020, the licensed products determined by the science committee are included in the list of off-label products that can be used without the additional approval of the Institution and are used in accordance with off-label use on patient specific basis, and products that are not licensed in Turkey are added to the list of products that can be procured from abroad and are used on patient specific basis as per the medical product

use approval that has been granted abroad.