

**AVRUPA BİRLİĞİ'NE ADAY ÜLKELERİN İLAÇ İDARİ OTORİTELERİ
ARASINDA İŞBİRLİĞİ ANLAŞMASI (CADREAC) NEDİR ve TÜRKİYE'DE
NASIL UYGULANMAKTADIR ?**

WHAT IS THE COLLABORATION AGREEMENT BETWEEN DRUG
REGULATORY AUTHORITIES IN EUROPEAN UNION ASSOCIATED COUNTRIES
(CADREAC) AND THE CADREAC PROCEDURE IN TURKEY?

Derya ERTURUN, Sevgi ŞAR

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacy Management, 06100

Tandoğan-Ankara, TURKEY

ÖZET

CADREAC, Avrupa Birliği'ne aday ülkelerin birliğe girmeden önce, Avrupa Birliği'nde ruhsatlandırılmış olan beşeri tıbbi ürünlere CADREAC İlaç Otoriteleri tarafından basitleştirilmiş bir prosedürle, Pazarlama Ruhsatının verilmesi, bu tür ruhsatların varyasyonlarının değerlendirilmesi ve ruhsat geçerlilik sürelerinin yenilenmesidir.

Türkiye, Avrupa Topluluğu ile aralarında ortaklık yaratan 1963 yılında imzalanan "ANKARA ANLAŞMASI"nın sonucunda 1-2 Nisan 2001 tarihlerinde Prag'da yapılan toplantıda, CADREAC'a, gözlemci olmaksızın doğrudan 12 ci üye olarak kabul edilmiştir. Bu tarihte CADREAC üyesi ülkeler Bulgaristan, Çek Cumhuriyeti, Estonya, Güney Kıbrıs, Litvanya, Letonya, Macaristan, Polonya, Romanya, Slovenya, Slovakya ve Türkiye'dir.

CADREAC'ın amacı, AB'ne aday ülkelerin ilaçla ilgili idari düzenlemelerini ve koşullarını, yumuşak bir geçişle AB müktesebatının öngördüğü idari standartlara ulaşmasını sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: CADREAC, İlaç Ruhsatı, Avrupa Birliği, Türkiye, T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü.

ABSTRACT

CADREAC is the simplified procedure for EU Candidate Countries on the granting of marketing Authorisations by Cadreac Drug Regulatory Authorities for medicinal products for human use authorized in the European Union Following the Centralised Procedure and the Variation and Renewal of such marketing Authorisations.

Turkey joined the CADREAC procedure in Cadreac Annual Assembly, which was held on April 1-2, 2001 in Prag, as a twelfth member without being an observer, as a result of Ankara Association Agreement which was signed between Turkey and European Community in 1963. Cadreac members are Bulgaria, Czech Republic, Estonia, South Cyprus, Lithuania, Latvia, Hungary, Poland, Romania, Slovenia, Slovak Republic and Turkey on April 2001.

The aim of the CADREAC is to facilitate implementation of EU standards which has been settled by EU Acquis Communautaire and professional obligations to drug regulation into practice among the EU candidate countries.

Key Words: CADREAC, Drug Registration, European Union, Turkey, Turkish Republic Ministry of Health General Directorate of Pharmaceuticals and Pharmacy.

GİRİŞ

CADREAC, Avrupa Birliği'ne aday ülkelerin birliğe girmeden önce, Avrupa Birliği'nde ruhsatlandırılmış olan beşeri tıbbi ürünlere *CADREAC İlaç Otoriteleri* tarafından basitleştirilmiş bir prosedürle, Pazarlama Ruhsatının verilmesi, bu tür ruhsatların varyasyonlarının değerlendirilmesi ve ruhsat geçerlilik sürelerinin yenilenmesidir **(1, 2)**.

Türkiye, Avrupa Topluluğu ile aralarında ortaklık yaratan 1963 yılında imzalanan “*ANKARA ANLAŞMASI*”nın sonucunda 1-2 Nisan 2001 tarihlerinde Prag'da yapılan toplantıda, *CADREAC*'a, gözlemci olmaksızın doğrudan 12 ci üye olarak kabul edilmiştir **(2)**. Bu tarihte *CADREAC* üyesi ülkeler Bulgaristan, Çek Cumhuriyeti, Estonya, Güney Kıbrıs, Litvanya, Letonya, Macaristan, Polonya, Romanya, Slovenya, Slovakya ve Türkiye'dir **(2)**. Daha sonra Çek Cumhuriyeti, Estonya, Güney Kıbrıs, Litvanya, Letonya, Macaristan, Polonya, Slovenya ve Slovakya'nın Mayıs 2004 tarihinde Avrupa Birliği'ne tam üye olmasıyla birlikte bu ülkelerde Avrupa Birliği müktesebatı geçerli hale gelmiştir.

CADREAC Tarihçesi

Merkezi ve Doğu Avrupa ülkelerinde (MDAÜ) farmasötik ürünlerden sorumlu idari otoriteler, Avrupa Birliği Komisyonu İşletmeler Genel Müdürlüğü'nün girişimi ile ilk kez Brüksel'de 1995 yılında toplanmışlardır. Daha sonra bu ülkelerdeki beş İlaç İdari Otoritesi, Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı (EMA) ile 1996 yılı sonlarında tekrar Londra'da bir araya gelmişlerdir (2).

Merkezi ve Doğu Avrupa ülkeleri, kendi aralarında Sofya'da 12- 13 Haziran 1997 tarihlerinde toplanarak İşbirliği Anlaşması'nın taslağını oluşturmuşlar (3) ve bunun sonucunda CADREAC Eylül 1997 tarihinden itibaren Budapeşte'de resmen çalışmalarına başlamıştır (2).

Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı ve Komisyon yetkilileri 25- 26 Kasım 1997'de Londra'da yaptıkları toplantıda İşbirliği Anlaşması (CADREAC) konusunda bir memorandum yayımlayarak, AB ve Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı Komitelerine, Merkezi ve Doğu Avrupa ülkelerinin "gözlemci" statüsü ile katılmaları kararını almış ve PERF (Pan - European Regulatory Forum on Pharmaceuticals) fikri ortaya atılmıştır (2).

CADREAC, 10 üye ülke ile 8- 9 Mart 1998 tarihinde Talin'de ilk asamblesini yapmıştır. Bu toplantıda AB ve Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı komiteleri için "gözlemciler" tespit edilmiş ve AB'nin Merkezi Prosedür ile ruhsatlandığı ürünlerin tanınmasına yönelik kararlar alınmış ve alınan bu kararlar 1 Ocak 1999 tarihinden itibaren de uygulanmaya başlanmıştır (2). Slovakya'da 28- 29 Mart 1999 da yapılan toplantıda ise idari sekreteryaya oluşturulmuş ve Güney Kıbrıs Rum Yönetimi'nin üyeliği kabul edilmiştir (2).

26- 27 Mart 2000 de Budapeşte'de yapılan toplantıda ise İşbirliği Anlaşması kabul edilmiş ve bu doğrultuda ürünlerin karşılıklı tanınması için ortak CADREAC prosedürü taslağı ile birlikte AB tarafından merkezi prosedür kapsamında olan ürünlerde geriye dönük tanıma için de bir taslak hazırlanmıştır (2).

Türkiye'nin üyeliğinin de kabul edildiği 1-2 Nisan 2001de Prag'da yapılan toplantıya Hırvatistan, Moldavya, Beyaz Rusya ve Bosna- Hersek gözlemci statüsü ile katılmış, Rusya ise misafir olarak davet edilmiştir (2).

Türkiye'nin CADREAC Tarihçesi ve Amacı

Bulgar İlaç Ajansı Başkanı *Borislav BORISSOV*, Mayıs 2000 de yapılan uluslararası bir toplantıda, Türkiye'yi CADREAC'a davet ederek desteklemiştir (2). Bunun sonucunda Bulgar İlaç Ajansı'nın girişimi ve Dışişleri Bakanlığının kanalıyla Türkiye, CADREAC'a Temmuz 2000'de resmen davet edilmiştir (2). Kasım 2000 de CADREAC Sekreterliği'ni sürdüren Macaristan Ulusal Eczacılık Enstitüsü Başkanı *Tamas PAAL* ile temasa geçilmiş, Ocak 2001 tarihinde ise İlaç ve

Eczacılık Genel Müdüğüne Bakanlar Kurulu tarafından resmi başvuru için imza yetkisi verilmiş ve Nisan 2001 tarihinde de Türkiye'nin CADREAC'a üyeliğı kabul edilmiştir (2).

CADREAC'ın amacı, AB'ne aday ülkelerin ilaçla ilgili idari düzenlemelerini ve koşullarını, yumuşak bir geçişle AB müktesebatının öngördüğü idari standartlara ulaşmasını sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için, AB ile işbirliğini güçlendirmek, AB'ne giriş sürecini CADREAC ülkelerinin aralarında sağlayacakları dayanışma ile kolaylaştırmak, AB Mevzuatına uyum ve bilgi değişimini sağlamak, ortak yaklaşımlar ve basitleştirilmiş prosedür için "Standart İşleyiş Prosedürleri" oluşturmak, karşılıklı olarak idari personel değişimini gerçekleştirmek ve karşılıklı güven oluşturmak gibi hususlar öngörülmüştür (3). CADREAC prosedürlerine katılım ise İşbirliği Anlaşması'nın 2. madde, 2. fıkrası uyarınca, *isteğe bağlı* bırakılmıştır (1,4).

CADREAC'ın gündemindeki konular şu başlıklar altında toplanmaktadır (2,5).

- ✓ AB Müktesebatı'nın uygulanması
- ✓ "Tarama" dan elde edilen tecrübeler
- ✓ Karşılıklı bilgi değişimi
- ✓ Ortak yaklaşım ve prosedürler için öneriler
- ✓ Jenerik ürünlerin ruhsatlandırılması
- ✓ AB gereklerinin nasıl karşılanacağı
- ✓ GMP denetimi
- ✓ Mevzuatın uyumlaştırılması
- ✓ Karşılıklı güven
- ✓ Ortak denetimler
- ✓ AB Merkezi Ruhsatlandırma Prosedürü
- ✓ Tüm üyelerin bu prosedürü değerlendirmesi
- ✓ "Basitleştirilmiş Prosedür" için Standart İşleyiş Prosedürü'nün oluşturulması
- ✓ Elektronik başvuru
- ✓ AB Karşılıklı Tanıma Prosedürü

TÜRKİYE CUMHURİYETİ SAĞLIK BAKANLIĞI İLAÇ VE ECZACILIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ'NÜN CADREAC PROSEDÜRLERİ İLE İLGİLİ TAAHHÜTLERİ

CADREAC Sekreteryası, mevcut olan CADREAC Prosedürlerinin Türkiye tarafından kabul edilip uygulanması için belli bir süre tanımıştır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü 14 Ağustos 2001 tarihinden itibaren CADREAC Prosedürleri hakkında CADREAC Sekreteryası'na aşağıdaki hususlar konusunda bildirimde bulunmuştur (2).

Öncelikle, yürürlükte bulunan üç prosedürden ikisinin uygulanacağı belirtilmiştir. Türkiye Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün çalışma alanına giren kanun ve yönetmeliklerin ışığı altında, söz konusu prosedürler şu şekilde değerlendirilmiştir:

Merkezi Ruhsatlandırma Prosedürü İzlenerek Avrupa Birliğinde Ruhsatlandırılmış Olan Beşeri Tıbbi Ürünler İçin CADREAC İlaç İdari Otoriteleri Tarafından Pazarlama Ruhsatı Verilmesine ve Bu Tür Ruhsatların Varyasyonları ve Yenilenmesine İlişkin Prosedür ile ilgili olarak (2):

- ✓ 1 Ocak 2002'den itibaren uygulamaya başlanacağı,
- ✓ Sadece biyoteknoloji ürünlerinin bu prosedür kapsamında değerlendirileceği,
- ✓ Kan ürünleri ve immünolojik ürünlerin Sağlık Bakanlığının farklı genel müdürlüklerinin çalışma alanına girmesi nedeni ile şimdilik prosedür kapsamı dışında bırakılacağı,
- ✓ Başvuruların değerlendirilmesi için, fiyatlandırma dahil yedi aylık bir sürenin öngörüldüğü,
- ✓ Avrupa Birliği Komisyonu'nun ürün için, ruhsat verildiğine dair kararı Avrupa Toplulukları Resmi Gazetesi'nde yayımlandıktan sonra firmaların bu prosedür için, başvuruda bulunabileceği,
- ✓ Dosyanın iki kopya Türkçe, bir kopya İngilizce olarak sunulacağı,
- ✓ Aynı zamanda başvuru dosyasının bilgisayar disketiyle veya CD ile de sunulabileceği,
- ✓ Ürünün pazarlama ruhsatı başvurusunda bulunulabilmesi için, firmaların Türkiye'de yerleşik yetkili temsilcilerinin olması gerekliliği,
- ✓ 5 numune ile başvuru yapılacağı,
- ✓ Sadece analiz ücreti talep edileceği (ruhsatlandırma prosedüründe harçların alınması uygulamasına devam edilecektir)

gibi hususlar belirtilmiştir.

Ortak Basitleştirilmiş CADREAC Sisteminde Merkezi Olarak Ruhsatlandırılmış Tıbbi Ürünler İçin Geriye Dönük Ortak CADREAC Prosedürü ile ilgili olarak da:

- ✓ 1 Ocak 2002'den itibaren uygulamaya başlanacağı,
- ✓ Yukarıda belirtilen tüm hususların bu prosedür için de geçerli olduğu belirtilmiştir (2).

Ayrıca, *AB Ülkelerinde Merkezi Olmayan Prosedürle Ruhsatlandırılmış Beşeri Tıbbi Ürünler CADREAC İlaç İdari Otoriteleri tarafından Pazarlama Ruhsatı Verilmesine Dair Prosedürün* şimdilik uygulanmayacağı, diğer iki prosedürde edinilen tecrübe çerçevesinde daha sonraki tarihlerde durumun değerlendirileceği belirtilmiştir.

Bu kapsamda:

✓ Avrupa Birliği Komisyonu'nun ürün için ruhsat verildiğine dair Karar'ı Avrupa Toplulukları Resmi Gazetesi'nde yayımlandıktan sonra, firmalar bu prosedür için başvuruda bulunabilecektir. Bu karar olmadan yapılan başvurular kabul edilmeyecektir.

✓ Şu anda başvurusu kabul edilmiş ve aynı zamanda, Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı'na ruhsatlandırma başvurusunda bulunulmuş, ancak Avrupa Komisyonu'nun ruhsatlandırmaya dair kararı henüz yayınlanmamış olan mevcut başvuruların bu prosedürde değerlendirilmesi talebi kabul edilmeyecektir.

✓ Şu anda başvurusu kabul edilmiş, Avrupa Komisyonu Kararı olan ve halen değerlendirme süreci devam eden ürünler için prosedür kapsamında Bakanlıkça talep edilen bilgi ve belgeleri tamamlanması ve firmanın, başvurunun bu prosedürde değerlendirmesine dair yazılı dilekçesi olması halinde, başvuru tarihleri göz önünde bulundurularak öncelik tanınacaktır.

✓ Kabul edilen başvuruların değerlendirilmesi sürecinde, tespit edilen eksiklikler başvuru sahibine bildirilecek ve saat durdurma yöntemi izlenecektir. Eksikliklerin tamamlanması ile sürenin işletilmesi tekrar başlayacak ve değerlendirme saat durdurma hariç, yedi ayda tamamlanacaktır.

✓ AB merkezi ruhsatlandırma prosedürü ile ruhsat almış ve Türkiye'de hali hazırda ruhsatlı olan biyoteknolojik ürünlerin ruhsat sahipleri, ürünlerinin yukarıda belirtilen "*Merkezi Ruhsatlandırma Prosedürü İzlenerek Avrupa Birliğinde Ruhsatlandırılmış Olan Beşeri Tıbbi Ürünler İçin CADREAC İlaç İdari Otoriteleri Tarafından Pazarlama Ruhsatı Verilmesine ve Bu Tür Ruhsatların Varyasyonları ve Yenilenmesine İlişkin Prosedür*" kapsamında değerlendirilmesi

için dilekçe ile müracaat edebilecek ve Bakanlıkca hazırlanacak olan standart işleyiş prosedürüne uygun olarak başvuruda bulunabileceklerdir.

✓ AB'de uygulanan ruhsatlandırma prosedürlerinde olduğu gibi, başvuru sahipleri başvuruları hakkında iki ay önceden, ürünün niteliği ve başvurunun söz konusu prosedür kapsamında değerlendirme gerekçesini de içeren bir dilekçe ile başvurarak, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nü bilgilendirirler. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü 1 Ocak 2002 tarihi itibarı ile uygulamaya konulan CADREAC Prosedürleri için uygun görülen standart işleyiş prosedürlerini geliştirmiş ve bu prosedürleri yürürlüğe girmeden önce de yayımlamıştır (2).

MERKEZİ RUHSATLANDIRMA PROSEDÜRÜ İZLENEREK AVRUPA BİRLİĞİNDE RUHSATLANDIRILMIŞ OLAN BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN CADREAC İLAÇ İDARİ OTORİTELERİ TARAFINDAN PAZARLAMA RUHSATI VERİLMESİNE VE BU TÜR RUHSATLARIN VARYASYONLARI VE YENİLENMESİNE İLİŞKİN PROSEDÜR

CADREAC İlaç Otoriteleri kendi bölgelerinde, Pazarlama Ruhsatı verirken Basitleştirilmiş Ruhsatlandırma prensiplerini tamamiyle kabul edebilmekte ya da ulusal yasa ve ihtiyaçlara göre ek isteklerde bulunabilmektedirler, ancak bu durum açıklıkla ayırt edilmelidir (4).

CADREAC İlaç Otoritesi, Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı Bilimsel Komite Kararı hakkında herhangi bir şüphe ya da soru olması durumunda, ek bilgiler isteyebilmekte ve ulusal değerlendirme yapabilmektedir. Eğer, halk sağlığını tehdit edici ciddi bir sonuca varılıyorsa tanıma yapılmayarak, Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı ile ruhsat başvuru sahibi konu hakkında bilgilendirilmektedir (4).

1. Prosedürün Başlaması

Avrupa Birliği Ruhsat Sahibi, bir ya da daha fazla CADREAC İlaç Otoritesine başvurusunu göndererek prosedürü başlatmakta ve Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı'na da aşağıdaki hususları kapsayan bilgileri sunmaktadır.

- ✓ İlgili CADREAC ülkeleri,
- ✓ Ürünün Avrupa Birliği'ndeki adı, farmasötik şekli, Avrupa Birliği'ndeki ruhsatlı formları,
- ✓ Etken madde ismi,
- ✓ Avrupa Birliği ruhsat numarası,
- ✓ Avrupa Birliği ruhsat sahibi,

- ✓ Başvurulan CADREAC ülkesindeki ruhsat sahibi,
- ✓ Başvurulan CADREAC ülkesindeki ürün ismi

Buna ek olarak Avrupa Birliği Ruhsat Sahibi, Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı Avrupa Komisyonu ve CADREAC Ülkeleri İlaç Otoriteleri arasındaki kalite, güvenilirlik ve etkinlikle ilgili Bilginin Paylaşımı Formunu doldurarak beyan etmekte ve beyan edilen bu bilgiler de Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı verilerinde saklanmaktadır (4).

2. Başvurunun Gönderilmesi

Başvurulan ülkedeki Ruhsat Sahibi, başvurusunu ilgili CADREAC İlaç Otoritesine göndermektedir. Başvurunun gönderilme zamanı ise (Avrupa Birliği Komisyonu nihai kararından önce yada sonra), her ülke için belirlenmiştir. Ayrıca başvuru ülkesindeki Ruhsat Sahibi başvurunun aşağıdaki hususlar dışında aynı olduğunu beyan etmesi gerekmektedir.

- ✓ Ruhsat Sahibi,
- ✓ Ürünün, Avrupa Birliği'nde onaylı tüm ambalaj formları başvuru ülkesinde de ruhsatlanmak zorunda değildir. Ayrıca değişik ambalaj formu için terapötik değerinin değişmemesi ve ürünün stabilitesine etkisi olmaması koşuluyla başvuru yapılabilir.
- ✓ Ürün ismi (değişme sebepleri gerekçelerle sunulmalı),
- ✓ Ürünün CADREAC ülkesindeki kalite sorumlusu ya da ürünün yeniden paketlenmesi (GMP koşullarına uygun olduğunun ispatlanması koşuluyla),

Başvuru her farklı farmasötik şekil ve form için ayrı yapılmaktadır. Bu başvuruların her birinin ilaç otoritesine sunulup sunulmaması başvuranın inisiyatifinde olmaktadır. Burada önemli olan CADREAC ülkesindeki ruhsat sahibinin ürünün ruhsat esnasında ve ruhsat sonrası harmonizasyonunu sağlayacağını taahhüt etmesidir. Cadreac İlaç Otoritesi her bir başvuru için isteklerini (dil, kopya sayısı, başvurunun gönderilme zamanı, numune gönderilmesi, elektronik başvuru ve ücret) belirtmişlerdir (4).

3. Prosedürün Sonuçlandırılması

Prosedürün sonucunda Avrupa Birliği Komisyon Kararı kabul edilmişse;

- ✓ Ürünün Avrupa Birliği'ndeki adı, ruhsat sahibi, ruhsat numarası, etken madde adı,
- ✓ İlgili CADREAC ülkesindeki adı,
- ✓ Ulusal ruhsat numarası,

- ✓ CADREAC ülkesindeki ruhsat sahibinin adı,
- ✓ Ulusal ruhsat tarihi,
- ✓ Kısa ürün bilgisi, prospektüs ve varsa kutu bilgilerinde yapılan değişiklikler,
- ✓ Ürünün kalite sorumlusu ve varsa paketlemede yapılan değişiklikler,

gibi hususlar gerekli formda bildirilmelidir. CADREAC İlaç Otoritesi, daha sonra Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansını ve başvuru sahibini de konuyla ilgili olarak bilgilendirmektedir.

Eğer Avrupa Birliği komisyonu ruhsatlandırma kararı kabul edilmemişse, kabul edilmediğini gösteren bilimsel karar aynı form kullanılarak sunulmaktadır. CADREAC İlaç Otoritesi, komisyon kararıyla uyuşmazlık ya da kararda değişiklik olması durumunda, diğer CADREAC İlaç Otoritelerini de bilgilendirmektedir (4).

4. Prosedürün Takibi

Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı yukarıda belirtilen şekilde başlatılan prosedürlerde, ilgili Bilimsel Komitesini (CPMP) bilgilendirmekte ve gerektiği zaman da CADREAC İlaç Otoritelerine bu komitenin konu ile ilgili görüşlerini de sunmaktadır (Özellikle komisyon kararıyla uyumsuzluk olması durumunda) (4).

5. Ruhsatlandırma Sonrası Aktiviteler

5.1 Değişiklikler (Varyasyonlar)

CADREAC ülkesi ruhsat sahibi, Avrupa Birliği'nde değişikliklerin kabul edilmesinden sonar, bu durumu üç ay içinde CADREAC İlaç Otoritesine bildirmelidir. Prosedürün sonunda CADREAC İlaç Otoritesi, Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı'nı;

- ✓ Varyasyonların reddi halinde, bilimsel raporla birlikte,
- ✓ Varyasyonlar için Avrupa Birliği komisyon kararında değişiklik istenmesi durumunda, bilimsel raporla birlikte,
- ✓ Verilerde bir değişiklik olması durumunda (ürün ismindeki değişiklik, ruhsat sahibi ismindeki değişiklik, ambalaj boyutundaki değişiklik, daha önceden belirlenen KÜB, prospektüs ya da ambalaj değişikliği) bilgilendirmelidir.

Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı, ilgili yerlerde varyasyonların prosedürlerinin sonucunu bilimsel komisyonuna bildirmekte ve bu komisyonun görüşlerini de (özellikle uyuşmazlık durumunda) gerekli gördüğünde CADREAC İlaç Otoritelerine bildirmektedir.

Uyuşmazlık ya da komisyon kararında yapılan değişiklikler de CADREAC İlaç Otoritesi tarafından diğer CADREAC İlaç Otoriteleri'ne iletilmektedir. Uyuşmazlık durumunda ayrıca CADREAC ülkesi ruhsat sahibi de bilgilendirilmektedir.

Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı, ilgili ürüne ait sonuçlanan tüm varyasyonları da CADREAC İlaç Otoritelerine her yıl bildirmektedir (4).

5.2 Ruhsat Süresi Yenileme

CADREAC ülkesi ruhsat sahibi ruhsat süresini yenilemek için başvurduğunda, CADREAC İlaç Otoritesi, sonuç hakkında Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı ve bir kopya ile de CADREAC ülkesi ruhsat sahibini bilgilendirmektedir. Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı da bilimsel komiteyi ruhsat süresi yenileme hakkında bilgilendirmenin yanı sıra, gerekli ise bilimsel komite kararını da CADREAC İlaç Otoritesine bildirmektedir (özellikle uyuşmazlık durumunda) (4).

5.3 Farmakovijilans Bilgileri

Farmakovijilans bilgilerinin etkili bir biçimde paylaşılması için gerekli sistem de kurulmuştur. Acil Farmakovijilans yada diğer güvenilirlik bilgileri, ilgili CADREAC İlaç Otoritesi tarafından Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansına hemen bildirilmektedir.

Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı, ruhsatın geri çekilmesi, askıya alınması ya da ürün bilgilerinde değişiklik olup olmayacağı ile ilgili bilgiyi, bilimsel komisyonunun verdiği karara göre CADREAC İlaç Otoritesine iletmektedir.

Acil emniyet kısıtlamasında da, Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı, CADREAC İlaç Otoritesini bilgilendirmektedir (4).

CADREAC ÜLKELERİNDEKİ UYGULAMALAR (6)

CADREAC üyesi ülkeler arasında yapılan, CADREAC Prosedürünün 1 Ocak 1999 – 31 Aralık 1999 tarihleri arasındaki değerlendirme sonuçları Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1: Ruhsatlandırma Süreleri İçin 1 Ocak 1999 – 31 Aralık 1999 Tarihleri Arasında Yapılan Değerlendirme,

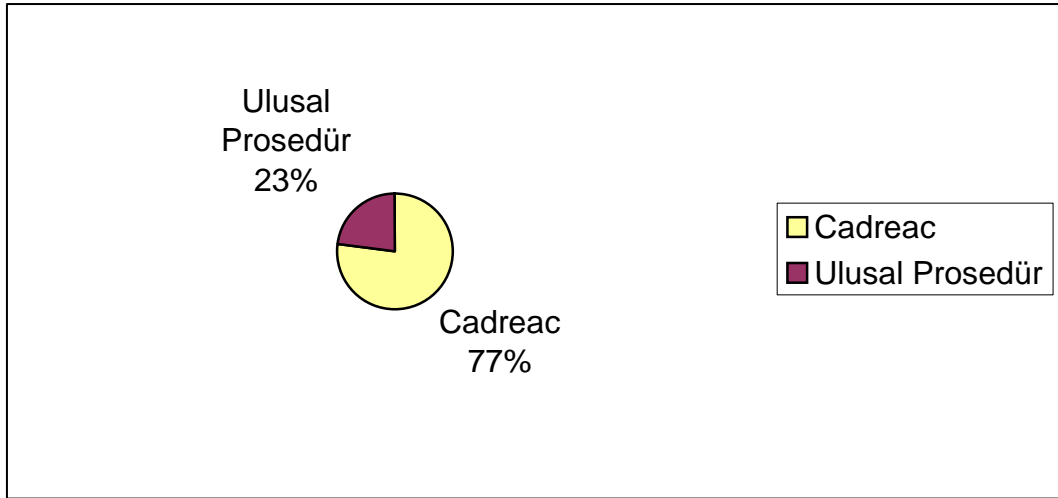
CADREAC Ülkeleri	CADREAC Öncesi Ortalama Ruhsatlandırma Süreleri (ay)	CADREAC Süreciyle Ruhsatlandırma Süreleri (ay)	Teoride CADREAC Öngörülen Ruhsatlandırma Süreleri (ay)
Bulgaristan	13.0	6.0	3.0

Güney Kıbrıs	Veri yok	Veri yok	Veri yok
Çek Cumhuriyeti	24.0	2.16	3.0
Estonya	3.0	2.58	2.0
Macaristan	30.0	4.46	3.0
Litvanya	27.0	6.06	3.0
Letonya	12.0	3.15	3.0
Polonya	36.0	9.49	6.0
Romanya	24.0	7.02	3.0
Slovakya	18.0	7.01	4.0
Slovenya	24.0	3.73	4.0

Türkiye'nin CADREAC için öngördüğü ruhsatlandırma süresi ise, fiyat dahil *yedi* aydır (saat durdurmalar dışında).

Başvuruların Dağılımı

CADREAC üyesi ülkelerde Ocak 1999 – 31 Aralık 1999 arasında, 158 CADREAC Prosedürü ile başvuru olurken, 48 ulusal yöntemle başvuru olmuştur.



Şekil 1: CADREAC üyesi ülkelerde Ocak 1999 – 31 Aralık 1999 arasında yapılan ilaç ruhsat başvuruları

CADREAC'ın bugüne kadar ulaştığı sonuçlar şunlardır **(1,2,7)**:

- ✓ CADREAC ülkeleri arasında daha iyi bir iletişim sağlanmıştır,
- ✓ AB'nin ilgili organları ile işbirliği sağlanmıştır,
- ✓ AB'ne uyum için bir basamak teşkil etmiştir,
- ✓ AB ve Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı komitelerinde "gözlemci" statüsü ile katılım imkanı sağlanmıştır,

- ✓ Belli başlı sorunlar için ortak yaklaşım sergilenmesi sağlanmıştır,
- ✓ Ortak “Standart İşleyiş Prosedürleri” oluşturulmuştur,
- ✓ Bilginin paylaşımı ve yayılması sağlanmıştır,
- ✓ AB prosedürlerine daha iyi bir katılım sağlanmıştır,
- ✓ Çalışma grupları oluşturulmuştur.

CADREAC’ın gelecekte beklenenleride şu şekildedir **(1, 2, 5)**:

- ✓ Karşılıklı tanınmanın sağlanması,
- ✓ Uyumun yüksek düzeyde sağlanması,
- ✓ AB müktesebatı açısından ortak uygulama prosedürlerinin geliştirilmesi,
- ✓ AB komitelerine daha resmi bir katılımın sağlanması,
- ✓ AB telematik ağını da kapsayacak biçimde CADREAC bilgilendirme ağının oluşturulması,
- ✓ AB ve Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı’ndakine benzer çalışma gruplarının CADREAC içerisinde kurulması.

AB ve Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansın’daki komite ve çalışma gruplarına katılım, sadece “İlaç İdari Otoriteleri”ne açıktır.

SONUÇ

CADREAC üyeliğinin Türkiye’ye sağlayacağı faydalar maddeler halinde şöyle sıralanabilir: **(2, 8)** :

- ✓ AB ile işbirliğini güçlendirecek,
- ✓ Farmasötik mevzuat ve uygulamaları açısından AB’ne daha rahat uyum sağlanabilecek,
- ✓ CADREAC kapsamında, ilaçla ilgili AB Komisyonu/ Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı Komitelerine/ Çalışma Gruplarına gözlemci statüsüyle katılım sağlanabilecek,
- ✓ Bu sayede, AB’deki gelişmeler daha yakından izlenebilecek,
- ✓ Karşılıklı olarak idari personel değişimi gerçekleştirilebilecek,
- ✓ AB’ne aday diğer ülkelerin ilaç konusundaki tecrübelerinden ve karşılıklı bilgi değişiminden faydalanılacak,

✓ CADREAC çerçevesinde yapılan çalışmalar ve uygulamalar İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün yeniden yapılanması konusunda destek sağlayacaktır.

✓ Gelecekte AB üyesi olma niyetini ifade etmiş CADREAC ülkelerine, prosedürlere tam katılım olanağının verilmesiyle, uzun vadede elde edilecek yararlarından daha erken istifade etme olanağı sağlayacaktır.

✓ Avrupa Tıbbi Ürün Değerlendirme Ajansı uzmanlığı ve Avrupa Komisyonu kararlarının getirdiği ortak uygulamalar ve mekanizmaları tanımak, CADREAC ülkesi olarak Türkiye için bir avantaj oluşturacak, AB otoriteleri ve aday ülkeler için ortak standartların tanınması, adayların AB'ne katılım sürecini hızlandıracaktır.

✓ Dünyada piyasaya çıkan ürünler, beklemeden hastaya ulaşacaktır.

KAYNAKÇA

1. EMEA/42968/98, Rev.5 Procedure on the Granting of Marketing Authorisations by CADREAC Drug Regulatory Authorities For Medicinal Products For Human Use Authorised in The European Union Following the Centralised Procedure and the Variation and Renewal of Such Marketing Authorisations.
2. Mutual Recognition Facilitation Group, April 2004.
3. PERF III website: Phasing-in EU Procedures: Mutual Recognition Procedure and referrals, Final Version September 23 rd, 2003, <http://perf.eudra.org/perf3/perf1.html>, Erişim Tarihi:17.06.2004.
4. www.saglik.gov.tr –Haberler, Erişim Tarihi: 21.05.2002.
5. www.cadreac.org., Erişim Tarihi: 01.03.2004..
6. EMEA, Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries, revised on March 2000.
7. İEİS, 2001 Yılı Faaliyet Raporu.
8. **Juillet, Y.**, EFPIA Survey on the use of the CADREAC Procedure, Feb 2000.www.perf.eudra.org/perf1/PDFs/Confrence/co6dec1/juillet.pdf. Erişim Tarihi: 18.05.2004.

Received: 25.02.2005

Accepted: 17.05.2005