

Türkiye’de Biyoteknolojik İlaçlara İlişkin Ruhsatlandırma Süreci

Biotechnological Medicines Licensing Process in Turkey

Elif Hilal Vural¹, Ahmet Özet²

¹ T.C. Ankara Sosyal Güvenlik İl Müdürlüğü Kocatepe Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Ülkemizde ilaçların pazara girişi Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sorumluluğunda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde değerlendirilmektedir. İlaçların pazara ruhsatlandırma süreçleri değerlendirilirken etkililik, güvenlilik ve kalite standartları üzerinden uluslararası kabul kriterleri ve en son bilimsel gelişmeler dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır. Son yıllarda giderek önemi artan ve biyolojik/biyoteknolojik ürünlerin ruhsatlandırma süreçleri temelde mevzuat bilgileri dikkate alınarak derlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Biyoteknoloji, ruhsatlandırma, mevzuat

Geliş Tarihi: 10.08.2018

Kabul Tarihi:04.12.2018

ABSTRACT

In our country, medicines entry to the market are evaluated by the Turkish Pharmaceutical and Medical Devices Agency under the responsibility of the Republic of Turkey Ministry of Health. While the medicines market licensing processes of are evaluated, they are evaluated by taking into consideration the international acceptance criteria and the latest scientific developments on effectiveness, safety and quality standards. The licensing processes of biological/biotechnological products, which have importance gradually increased in recent years, have been reviewed taking into account basically the legislative information.

Key Words: Biotechnology, licencing, regulations

Received: 08.10.2018

Accepted:12.04.2018

Giriş

Ülkemizde de dünyada olduğu gibi biyoteknolojik ürünlerin tüketim alanları ve buna ilişkin mali bulgular her geçen gün artmaktadır. 2017 yılında 4,1 milyar TL 'lik reçeteli ilaç pazarı içinde biyoteknolojik ürünler %20'lik bir paya sahip olmuştur. Biyobenzer ürünlerin de biyoteknolojik ürünlerin oluşturduğu pazar içindeki rolü de giderek artmaktadır. 2018-2024 yılları arası dönemde 2 adet referans biyoteknolojik, 39 adet biyobenzer, 1adet biyoüstün ilacın ülkemizde üretiminin gerçekleştirilmesi için hazırlıkların yürütüldüğü ilaç Endüstrisi İşverenler Sendikası'nın hazırladığı Türkiye İlaç Sektörü 2017 yılı raporunda belirtilmiştir (1).

Ülkemizde 2017 rakamlarına göre 493 adet ruhsatlı biyolojik ürün bulunmaktadır. Bunlardan 460 tanesi ithal, 33 tanesi imal edilmektedir. Biyoteknolojik ürünlerin % 63'ünün AB ülkelerinden, %12'sinin ABD'den geri kalan % 25'i ise diğer ülkelerden ithal edilmektedir. Ruhsatlı 261 adet biyobenzer ürünün 218 tanesi rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş protein ürünüyken, 43 tanesi monoklonal antikor yöntemiyle üretilmektedir. Bu ürünlerden 261 tanesi biyobenzer üründür. 261 adet biyobenzer ürünün 245 tanesi ithal, 15 tanesi imaldir (2).

Ülkemizde kullanıma girecek tüm ilaçların imal veya ithal olsun ruhsat alma zorunluğu bulunmaktadır. Bu durum İspençiyari Ve Tıbbi Müstahzarlar Kanununun 3. Madde'sinde "Dahilde imal olunan ispençiyari ve tıbbi müstahzarların ticarete çıkarılmasından ve hariçte yapılanların memlekete ithalinden evvel Sıhhiye ve Muaveneti İçtimaiye Vekaletinden müsaade alınması meşrutur" ifadesi ile belirtilmiştir. Bu Kanun 1928'de yürürlüğe girmiş olup halen uygulanmaktadır (3). 02.11.2011 tarihli ve 28103 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile" Türkiye'de ilaçların ruhsatlandırılması, üretimi, depolanması, satışı, ithalatı, ihracatı, piyasaya arzı, dağıtımı, hizmete sunulması, toplatılması ve kullanımları ile ilgili kural ve standartları belirlemek, bu faaliyetleri yürütecek kamu ve özel hukuk tüzel kişileri ile gerçek kişilere izin vermek, ruhsatlandırmak, denetlemek ve gerektiğinde yaptırım uygulamak, laboratuvar analizlerini yapmak veya yaptırmak üzere yetkili makam "Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu olarak belirlenmiştir (4). Verilen bu görev 15 Temmuz 2018 Tarihli ve 30479 Sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Bakanlıklara Bağlı, İlgili, İlişkili Kurum ve Kuruluşlar ile Diğer Kurum ve Kuruluşların Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi (Kararname Numarası: 4) ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu uhdesinde devam etmektedir (5). Halk sağlığını korumak ve yüksek kaliteli, güvenli ve etkili ilaçların bulunmasını sağlamak için, tüm ilaçlar Avrupa Birliği Bölgesinde de piyasaya sürülmeden önce Avrupa İlaç Ajansı tarafından yetkilendirilmektedir. Avrupa İlaç Ajansı 1995 yılında bilimsel kaynakların etkin şekilde kullanılması, ilaçların etkin şekilde değerlendirilmesi ve farmakovijilans takiplerinin yapılabilmesi ve mevcut ulusal düzenleyici kurumların çalışmalarını uyumlaştırmak için kurulmuştur (6).

Amerika Birleşik Devletlerinde de 1906'da Gıda ve İlaçlara ilişkin yanlış markalanmış ve katkılı gıdaları, içecekleri ve eyaletler arası ticaretteki uyuturucuları yasaklayan yasa, Amerikan Tarım Dairesi Altındaki Kimya Bürosu tarafından uygulanmıştır sonrasında Büro 1930'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi olmuştur (7). Bugün de, Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı halk sağlığı korumak üzere insan ve veteriner ilaçlarının, aşılarının ve diğer biyolojik ürünlerin ve tıbbi cihazların etkinlik, kalite ve güvenliğinden sorumludur (8). Her ilaç pazara çıkmadan önce etkililik ve güvenliğe ilişkin verilerini sunar kabul edilmesi halinde satışa sunulabilir (9).

Biyolojik ilaçlar kimyasal orijinli ilaçlardan temelde iki önemli özellikleri ile ayrılmaktadır. Sadece canlı sistemlerde üretilebilmektedirler ve yüzlerce aminoasit içerebilen doğal olarak heterojen yapıda ve büyük moleküllerdir. Kimyasal ilaçlar, biyolojik ilaçlara göre safıkları yüksek ve analitik metodlarla daha iyi karakterize edilebilen moleküllerdir. Biyolojik ajanın aktivitesi üretildikleri hücre sisteminden fermentasyon ortamından veya çalışma ortamından etkilenebilir. Bu farklılıklar biyoteknolojik/biyolojik ürünlerin değerlendirme süreçlerini de etkiler FDA bünyesinde biyoteknolojik/biyolojik ürünlere ilişkin değerlendirmeler

Biyolojik Değerlendirme ve Araştırma Merkezinde yapılmakta ve değerlendirmeye ilişkin kurallar da bilimsel veriler ışığında geliştirilmektedir (10). 2006'dan beri EMA tarafından onaylanmış ve klinik kullanımda olan 20 den fazla biyobenzer ilaç bulunmakla birlikte, biyobenzer ilaçlar için düzenleyici ortam da teknolojik ve analitik metodlardaki ilerlemelerle biyobenzer geliştirilmesinde yeni hedeflerin belirlenmesi nedeniyle gelişmektedir (11).

Ülkemizde Ruhsat Süreçleri

İlaçların ruhsatlandırmaya ilişkin süreçleri Beşeri Tıbbi Ürünler ruhsatlandırma yönetmeliğine göre yürütülmekte olup çeşitli tarihlerde güncellenmiştir. Ruhsata ilişkin iş ve işlemler Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Çalışma Usul ve Esasları Yönergesi gereğince İlaç ve Eczacılık Başkan Yardımcılığı altında Ruhsat Dairesince yürütülmektedir. İlaç Ruhsatlandırma Dairesi Başkanlığı on dört birimden oluşmaktadır. Bunlar; Ruhsat Öncesi Teknolojik Değerlendirme Birimi, Ruhsatlı İlaçlar Teknolojik Değerlendirme Birimi, Farmakolojik Değerlendirme Birimi, Klinik Değerlendirme Birimi, Biyoyararlanım ve Biyoşekerlik Değerlendirme Birimi, Ruhsatlandırma Birimi, Ruhsatlı İlaçlar Birimi, Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi, Ruhsat Kontrol Birimi, Koordinasyon Birimi, Ön İnceleme (CTD) Birimi, İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri Birimi, Öncelik Değerlendirme Birimi, Destek Hizmetleri Birimi'dir (12) İlaçların ruhsat değerlendirme süreçleri içinde ilaç üretiminde gerek etkin gerekse yardımcı maddelere ilişkin ilgili uluslararası gelişmeler de takip edilmek suretiyle ilaçların kalitesi ile ilgili olan bilgiler ve varyasyonları içeren teknolojik değerlendirme, kısa ürün bilgisi ve kullanma talimatlarının kontrol edildiği farmakolojik değerlendirme yapılmaktadır (13). Süreç Şekil1. de şematize edilmiştir.

İlaçların ruhsat sürecine başvurulmasından ürünün değerlendirme süreci boyunca aşağıda belirtilen mevzuat dikkate alınır:

İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu (26.05.1928 tarih ve 898 sayılı Resmi Gazete), Kan ve Kan Ürünleri Kanunu (02.05.2007 tarih ve 26510 sayılı Resmi Gazete), Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği (tarih, sayı), Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı Ve Takibi Yönetmeliği (sayı tarih), Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılmasına Dair Yönetmelik (17.02.2005 tarih ve 25730 sayılı Resmi Gazete), Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoşekerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik (27.05.1994 tarih ve 21942 sayılı resmi Gazete)

Ülkemizdeki ruhsat başvuruları 2005 yılından itibaren Ortak Teknik Doküman (Common Technical Document, CTD) formatında yapılmaktadır. Bu format Avrupa, ABD ve Japonya otoriteleri tarafından da kullanılan ve uluslararası uzlaşının olduğu bir doküman şeklidir (2). (TİTCK strateji belgesi 2018-2022). Ülkemizdeki başvurular 2011 yılından beri dijital ortamda kabul edilebilmektedir (13).

İlaç Ruhsatlandırma İşlemleri için istenen belgeler Ortak Teknik Doküman halinde yönetmelikte belirtilen beş modülden oluşmaktadır.

Modül 1: İdari Bilgiler,

Modül 2: Kalite Bilgileri, Klinik Dışı ve Klinik Özetler,

Modül 3: Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik Bilgiler,

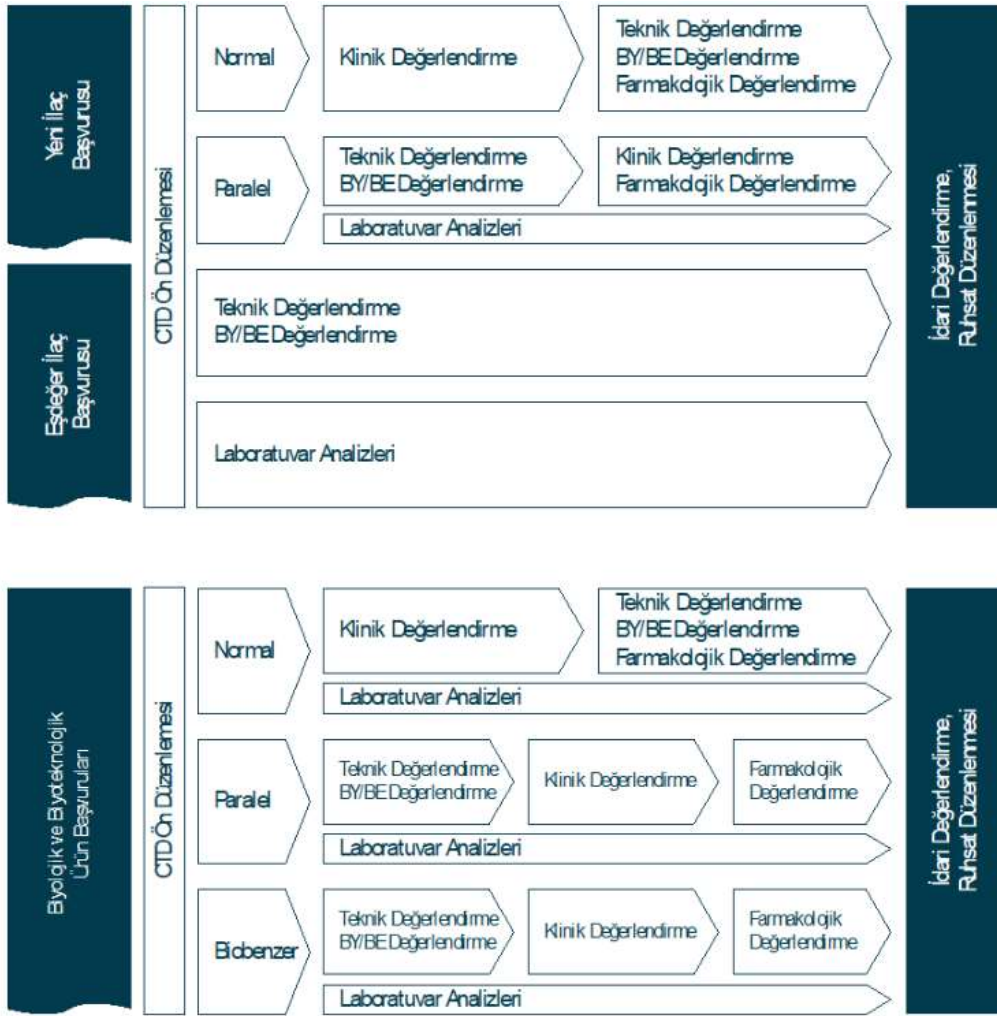
Modül 4: Klinik Dışı Raporlar,

Modül 5: Klinik Çalışma Raporları

Başvuru sahibi Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği gereğince gerek ürüne ait kalite güvenlik ve klinik etkililiğine ait bilgi ve belgeleri gerekse başvuru sahibine ait yetki ve iletişim bilgilerini sunmakla yükümlüdür. Süreç boyunca otorite incelemede ihtiyaç duyulması halinde her türlü ilave bilgi ve belgeyi talep etmeye yetkilidir.

Ön inceleme ile başvuru dosyasının Bakanlığa ulaşmasından itibaren 30 (otuz) gün içinde sunulması gereken belgelerin tam olup olmadığı değerlendirilerek sonuç başvuru sahibine bildirilir. Başvuruda eksiklikler tespit edilmesi halinde başvuru sahibi eksiklerini 30 gün içinde otoriteye bildirmekle yükümlüdür (14).

Ülkemizde 2016 yılında Ön inceleme birimine 678 ruhsat başvurusu yapılmış olup, 94 başvuru reddedilmiştir (12), 2017 yılında ise 729 başvuru yapılmış olup 105'i reddedilmiştir (15). Yine faaliyet raporlarına göre 2017 yılında 561 imal ilaç ruhsatı aldığı, 108 ilacı ise ithal ruhsatı aldığı belirtilmektedir (15).



Şekil 1. Genel Ruhsatlandırma Süreci (16)

Eşdeğer ürün başvurularında yeniden bir klinik değerlendirme yapılmazken biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerde ister referans ister biyobenzer ürün olsun klinik değerlendirmeye tabi tutulmaktadır. Biyobenzer ürünler değerlendirilirken temel mevzuat gereklilikleri dışında Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz gerekliliklerini de başvuru ve değerlendirme sürecinde yerine getirmelidir. Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz" 19/01/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği"ne dayanılarak hazırlanmış ve 07.08.2008 tarihli ve 5285 sayılı Bakan Olur'u ile yürürlüğe konulmuştur.

Buna göre: "Kalite, etkinlik ve güvenliğinin kanıtlanması ile ilgili veriler açısından biyobenzer ürün Beşeri Tıbbi Ürünler Yönetmeliğinin Ek 1'inde tanımlanmış tüm gereklilikleri yerine getirmeli, Avrupa Farmakopesindeki Monograflarda bulunan teknik gereklilikleri ve genel ve ürünlere özgü ilgili güncel CHMP (Committee for Human Medicinal Product) ile ICH (Internatiale

Cometee for Harmonisation) kılavuzlarında tanımlanan herhangi bir ek gerekliliği de karşılamalıdır.

Bir biyobenzer ürünün etkin maddesi referans tıbbi ürünün etkin maddesine moleküler ve biyolojik açıdan benzerlik göstermelidir.

Biyobenzer tıbbi ürünün farmasötik formu, gücü ve uygulama yolu referans ürün ile aynı olmalıdır.

Farmasötik formu, gücü ve uygulama yolunun aynı olmaması halinde karşılaştırma çalışmaları kapsamında ek veriler sunulmalıdır.

Biyobenzer tıbbi ürün ile referans tıbbi ürün arasındaki herhangi bir farklılığın uygun çalışmalarla vaka bazında değerlendirilmesi gerekir.

Biyobenzer ürün başvurularında referans ürün ile benzerliği kanıtlayan kalite, klinik öncesi ve klinik çalışmalara ilişkin Kılavuzda yer alan aşağıdaki tabloda belirtilen gereklilikleri yerine getirmelidir (17).

	Klasik Eşdeğer Ürün	Biyobenzer Ürün	Yeni Ürün (Tam Dosya)
Kalite	“Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri ” Referans ürünle karşılaştırması	“Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri” Referans ürünle <u>kapsamlı olarak karşılaştırılması</u>	Tam ve Bağımsız ürünün dosya bilgileri
Klinik Öncesi	-----	Kısaltılmış program, molekülün karmaşıklığına bağlı olarak subkronik toksisite çalışması (4 hafta), Lokal tolerans, PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik)	Klinik Öncesi Tam çalışma
Klinik	Bioeşdeğerlik çalışması	Faz I;PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik) Faz II çalışması <u>gerekmemektedir.</u> Gerektiğinde her bir endikasyonda faz III çalışması Risk Yönetim Planı	Faz I Faz II Tüm endikasyonlarda faz III çalışması Risk Yönetim Planı

Şekil 2. Biyobenzer Ruhsat Dosyası (17)

Biyobenzer ürünlerin gerek geliştirme gerekse üretiminde yıllar içinde gözlenen gelişmeler ışığında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde biyobenzer ürünlere ilişkin kılavuzda güncelleme çalışmaları yapılmış olup taslak mevzuata <https://www.titck.gov.tr/Mevzuat/MevzuatGetir?id=3007> adresinden erişilebilir.

Ruhsatlandırma süreci mevzuatta 210 gün olarak tanımlanmıştır. Bu süre değerlendirme süreci içinde başvuru sahibinden ilave bilgi ve belde talep edilmesi halinde durdurulur. Ayrıca Beşeri Tıbbi Ürünler Öncelik Değerlendirme Kılavuzuna göre ürünün öncelikli ürün olarak değerlendirilmesi halinde 1. Öncelik alan ürünlerde sürecin 150 gün içinde tamamlanmasına, 2. Öncelik alan ürünlerde 180 günde tamamlanmasına özen gösterilir. Bu süreler CTD ön değerlendirme ve laboratuvar analiz süreçleri dahil değildir. Ayrıca 1. Öncelik alan ürünlerin GMP denetim ve ruhsatlandırma süreçlerine eş zamanlı olarak başvuruda bulunabilirler.

Ülkemizde Önceliklendirme uygulaması 13/04/2016 tarih ve 2165621 sayılı Bakan Olur'u ile belirlenen ürün gruplarına ilişkin başvuruların değerlendirilmesi ile uygulanmaktadır. Belirlenen ürün grupları; yenilikçi ürünlere ilişkin başvurular, biyobenzer ürünlere ilişkin başvuruları, birinci eşdeğer ürünler veya piyasada bulunabilirliğin sağlanmasına ilişkin başvuruları, ithal edilen ürünlerin imali ya da ihracat amaçlı ürün başvurularını içermektedir. Ayrıca diğer kamu kurumları tarafından üretilmesi konusunda teşvik edilmiş veya fonlar aracılığı ile desteklenmiş kamu sağlığı açısından önem arz eden aşı gibi stratejik öneme haiz ürünleri de kapsamaktadır. İyi İmalat Uygulamaları denetimi başvuruları da Öncelik Değerlendirme Komisyonunca ve yukarıda belirtilen kapsam dikkate alınarak yapılmaktadır (18). Önceliklendirme değerlendirmelerinde gerek karşılanmamış tedavi ihtiyacı konusunda yenilik getiren biyoteknolojik ürünler, gerekse pazarda erişilebilirliğin artması konusunda olanak sunan biyobenzer ürünler önemli yer almaktadır.

2016 yılında yapılan öncelik değerlendirmelerinde tüm formları içerecek şekilde 114 ürün yüksek öncelik almış olup, 322 ürün de öncelikli olarak değerlendirilmiştir (12).

Öte yandan ülkemizdeki önceliklendirme uygulamasına ilişkin benzer bir faaliyet EMA bünyesinde Mart 2016 dan beri uygulanmakta ancak kapsamı sadece karşılanmamış tedavi ihtiyacı olan alanlarla sınırlı tutulmaktadır. Burada ülkemizdeki önceliklendirme uygulamasından farklı olarak ruhsat sürecine karşılanmamış tedavi ihtiyacına ilişkin önemli bir potansiyel oluşturması durumunda ön klinik kanıtlarla başvuruda bulunabilmektedir. Mart 2016 ve Şubat 2018 tarihleri arasında alınan 169 başvurunun %25'i biyolojik ürünler (43 ürün) grubundan olmuştur. Başvuruların geniş bir tanı grubunu içerdiği ancak başlıca onkoloji ve hematoloji alanlarında olduğu belirtilmektedir. Uygulamaya girdikten sonraki yaklaşık iki yıllık süreçte PRIME Scheme kabul edilen 36 ilaçtan 30 tanesinin nadir hastalık grubunda olduğu belirtilmektedir (19).

SONUÇ

Ülkemizde ilaçlara ilişkin ruhsatlandırma süreçleri halk sağlığını korumak üzere etkililik, kalite, güvenliliği kapsayacak şekilde Sağlık Bakanlığı sorumluluğu altında yürütülmektedir. İşleyişteki iş ve işlemler gerek Avrupa gerekse Amerika otoriteleri ile benzer niteliktedir. Başvuru sahibi tarafından sunulan ve incelenen dokümanlar uluslararası norm ve kurallara uygunluk göstermektedir. İncelemeler, alanında uzman akademisyenleri içerecek şekilde danışma komisyonlarının vasıtasıyla ve en son literatür bilgisinin takibi yapılarak gerçekleştirilmektedir. Amaç, ilacın imalinden veya ithalinden itibaren son kullanıcıya ulaşmaya kadar etkili, kaliteli ve güvenli ürünün erişiminin sağlanmasıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye İlaç Sektörü 2017 Raporu, Yayın Tarihi:25.07.2018. İlaç Endüstrisi İş Verenler Sendikası. Available from: <http://ieis.org.tr/ieis/tr/sektorraporu2017/>
2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2018-2022 Stratejik Planı. Available from: <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Kurumsal/StratejikPlan.pdf>
3. İspençiyari Ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu. 26/5/1928 tarihli 898 sayılı Resmî Gazete.
4. Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname, 02.11.2011 tarihli ve 28103 sayılı Resmî Gazete.
5. Bakanlıklara Bağlı, İlgili, İlişkili Kurum ve Kuruluşlar ile Diğer Kurum ve Kuruluşların Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi (Kararname Numarası: 4) 15 Temmuz 2018 Tarihli ve 30479 Sayılı Resmî Gazete.
6. The European regulatory system for medicines and the European Medicines Agency - A consistent approach to medicines regulation across the European Union (19/12/2017) Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000628.jsp&mid=WC0b01ac058087add.
7. Michelle Meadows M. Promoting Safe & Effective Drugs for 100 Years FDA. Consumer magazine. The Centennial Edition/January-February 2006.
8. About FDA, FDA Fundamentals. Available from: <https://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm192695.htm>.

9. Approved Drugs: Questions and Answers. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm054420.htm>
10. Morrow T and Felcone LH . Defining the difference: What Makes Biologics Unique Biotechnol Healthc. 2004 Sep; 1(4): 24-26,28-29.
11. Schiestl M, Zabransky M and Sörge F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways .Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 1509–1515.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İdare Faaliyet Raporu 2016. yayım tarihi 2017). Available from: <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/Titck/Dynamic/FaaliyetRaporu2016.pdf>
12. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İdare Faaliyet Raporu 2015. Yayım Tarihi Şubat 2016. Available from: <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/Titck/Dynamic/FaaliyetRaporu2015.pdf>.
13. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği. 19.01.2005 Tarihli, 25705 sayılı Resmi Gazete.
14. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İdare Faaliyet Raporu 2017 Yayım Tarihi: Şubat 2018. Available from: <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/Titck/Dynamic/2017%20İdare%20Faaliyet%20Raporu%20Makam.pdf>
15. İlaç Ruhsatlandırma. Available from: <https://www.titck.gov.tr/Ilac/IlactaRuhsatlandırma>
16. Biyobenzer Tıbbi Ürünler İlişkin Kılavuz. Available from: <http://www.tisd.org.tr/mevzuatDetay.asp?yonid=79>
17. Beşeri Tıbbi Ürünler Öncelik Değerlendirme Kılavuzu Available from: <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPageAttachment/WOCRvdb1.pdf>
18. PRIME:a two-year overview . Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/05/WC500248828.pdf