

# Türkiye Perspektifinden Biyobenzer İlaçlar

Doç. Dr. M. Cem Ar

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı



## Abstract

*Turkey has an important place among the developing countries with rapidly growing young and dynamic population. In the last quarter century, critical administrative, legal and economic regulations have been made in Turkey. These structural changes have significant reflections not only socially but also in the field of health. Considerable reduction has been achieved in drug costs due to the regulations and proper policies made in the last decade and unnecessary drug utility has been decreased by encouraging rational drug use. In addition to other factors, transferring the savings from drug allowance to the development and extension of health services has provided effective usage of available means. As the consequence, the quality of health services has been improved, access to the drugs has become easier, and access to the new diagnostic and therapeutic facilities has been increased. Within this context, generic and biosimilar drugs have great place and importance in terms of drug pricing policy in Turkey. The role of generic drugs and the biosimilars in reducing increasingly growing health expenditure and widespread access to a drug of good quality by means of effective use and fair distribution of available sources is undeniable. Within this context, higher number of biosimilar drugs is expected to break into the markets. Well-defined and product-specific guidelines are required to ensure the quality and safety of the drugs in point. It is very critical for Turkey to move rapidly in this direction and put the assessment processes consistent with the global norms into use and begin to manufacture own products in terms of having a share in biosimilar market.*

Türkiye hızla artan genç ve dinamik nüfusu ile gelişmekte olan ülkeler arasında önemli bir yere sahiptir. Son 25 yıl içinde ülke nüfusu 56 milyondan 77 milyona yükselmiştir. Türkiye’de nüfusun % 25’i 14 yaş altında; % 11’i 60 yaş üzerinde iken bu oranlar katılmayı hedeflediğimiz Avrupa Birliği’nde sırasıyla % 15 ve % 23’tür. Son çeyrek yüzyıl içinde Türkiye’de önemli idari, hukuki ve ekonomik düzenlemeler yapılmıştır. Bu yapısal değişikliklerin sadece sosyal değil sağlık alanında da önemli yansımaları olmuştur.

2002 yılında 72 yıl olan ortalama yaşam beklentisi sağlık hizmetlerinde zaman içinde sağlanan ilerlemeler doğrultusunda 2012 yılında 77 yıla çıkarak 80 yıl olan Avrupa Birliği ve Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (*Organisation for Economic Co-operation and Development-OECD*) ülkeleri düzeyine yaklaşmıştır. 2004 - 2014 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde 2 kat artışla 400 milyon ABD dolarından 800 milyon ABD dolarına yükselen gayri safi yurtiçi hasıla (GYİH) Türkiye’nin ekonomik gücünü göstermektedir. Bu potansiyel ile Türkiye dünyanın en önemli 20 ekonomisi arasında yer almaktadır. Ekonomik düzelmeye ve GYİH’da görülen belirgin artışa karşın sağlık harcamalarına bütçeden ayrılan payda aynı oranda bir değişiklik olmamış ve son yıllarda 50 milyon ABD doları civarında kalmıştır. Bu miktar GYİH’nin yaklaşık %

5,4’üne denk gelmektedir. Toplam sağlık harcamalarının GYİH’den aldığı pay temelinde bakıldığında Türkiye % 10’luk ortalamanın epey altında kalarak tüm OECD ülkeleri arasında sonuncu sırada yer almaktadır. Benzer durum kişi başına düşen sağlık harcamalarında da görülmektedir. 2000 yılında yaklaşık 457 ABD doları olan kişi başı sağlık harcamaları 2012’de 981 ABD dolarına yükselmiştir. OECD ülkeleri ortalamasının 3.500 ABD doları olduğu listede Türkiye kişi başına yaptığı 1.000 ABD dolarının altındaki sağlık harcaması ile yine son sırada görünmektedir. Ancak tüm bunlara rağmen OECD’ye üye ülkelerde yapılan Sağlık Hizmetlerinden Memnuniyet anketi sonuçları şaşırtıcıdır. Ankete göre Türkiye’de halkın % 75’i verilen hizmetlerden memnundur. Bu oran kişi başına 3.000 ABD doları sağlık harcaması yapan Avrupa Birliği ortalamasından yüksektir.

Peki, sağlığa ayrılan bütçede belirgin artış sağlanamaması ve kişi başına düşen sağlık harcamalarında gelişmiş ülkelerin gerisinde olunmasına karşın verilen hizmet kalitesinde ve dolayısıyla hasta memnuniyetinde artış nasıl sağlanabilmiştir? Sağlık giderlerinin kabaca tedavi giderleri, ilaç harcamaları ve geliştirme/yenileme yatırımları olmak üzere 3 kalemden ibaret olduğunu söyleyebiliriz. Türkiye’de uzun yıllar sağlık bütçesinde en önemli bütçe kalemini ilaca harcanan para oluşturmuştur.



Söz konusu tespit halen doğruluğunu korumakla birlikte son 10 yıl içinde yapılan düzenlemeler ve uygulanan doğru politikalar ile ilaç fiyatlarında büyük indirimler sağlanmış, akılcı ilaç kullanımı özendirilerek gereksiz ilaç tüketimi azaltılmıştır. Diğer etkenlerin yanında ilaca ayrılan paradan yapılan tasarrufun sağlık hizmetlerinin geliştirilmesine ve yaygınlaştırılmasına aktarılması eldeki imkanların etkin kullanımını sağlamıştır. Sonuç olarak, sağlık hizmetlerinin kalitesi yükselmiş, ilaca erişim kolaylaşmış, yeni tanı ve tedavi olanaklarına erişim artmıştır. Bugün Türkiye’de halkın % 98’i sosyal güvenlik şemsiyesi altında sağlık hizmeti almaktadır. Tüm bu gelişmeler halkın büyük çoğunluğunun sağlık hizmetlerinden memnun olmasına yol açmaktadır.

Bu bağlamda jenerik ve biyobenzer ilaçların Türkiye’de uygulanan ilaç fiyatlandırma politikası açısından yeri ve önemi büyüktür. Mevcut hükümet, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun (TİTCK) ön gördüğü ruhsatlandırma koşullarını karşılamak şartıyla Türkiye’de jenerik veya biyobenzer ilaç üretimini desteklemekte hatta teşvik etmektedir.

Bu sayede özellikle kanser tedavisinde kullanılan çok pahalı tıbbi ürünlerin patent sürelerinin dolmasıyla birlikte jeneriklerinin veya biyobenzerlerinin üretilmesi ve bu yolla ilaç gereksiniminin kaliteli ve daha ucuz şekilde sağlanması amaçlanmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de jenerik ve biyobenzer ilaçlar geniş kitlelerin kaliteli ilaca ucuz erişimini kolaylaştırmaktadır.

Türkiye’de ilaç ve tıbbi cihaz ruhsatlandırma işlemleri TİTCK tarafından gerçekleştirilmektedir. Jenerik ve biyobenzer ilaçların ruhsatlandırılması sırasıyla Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırılma Yönetmeliği ve Biyobenzer Tıbbi Ürünlere ilişkin kılavuz temel alınarak yapılmaktadır. Her iki yönerge de uyum süreci çerçevesinde Avrupa Birliği Direktifleri ve Yönergeleri esas alınarak yapılandırılmıştır.

Biyolojik (biyoteknolojik) ilaçlar sentetik kimyasal bileşimler şeklindeki klasik beşeri tıbbi ürünlerin aksine biyolojik yöntemlerle üretilen protein yapısında ürünlerdir. Kimyasal ilaçlardan bazen 1.000 – 2.000 kat daha büyüktürler ve karmaşık bir moleküler yapıya sahiptirler. Biyolojik ilaçlar organizmalarda veya canlı hücre sistemlerinde üretilirken, kimyasal ilaçlar laboratuvarında kimyasal sentez yoluyla üretilirler. Kimyasal orijinal ilaçların patent süreleri dolduğunda aynı kimyasal yöntemleri izleyerek üretilen özdeşleri-

ne jenerik ilaç adı verilmektedir. Bir jenerik ilaç, orijinalle aynı etkililik, kalite ve güvenlik profiline sahiptir. Orijinal ilaç ile aynı etken maddeyi içerir, aynı formüle sahiptir ve aynı dozlarda aynı endikasyonda kullanılabileceği biyoeşdeğerlik ça-

lışmaları ile kanıtlanmıştır. Jenerik ilaç farklı bir firma tarafından üretilir, orijinal ilaç yerine reçete edilebilir ve biyoeşdeğerlik dışında klinik ve klinik öncesi çalışmalarda sınanması gerekmediğinden orijinal üründen daha ucuza mal edilir (Tablo 1).

Tablo 1. TİTCK Jenerik ve Biyobenzer İlaç Ruhsat Başvurusu Gerekliklikleri

|                          | Yeni Ürün<br>(Tam Dosya)                                               | Klasik Eşdeğer<br>Ürün                                                    | Biyobenzer<br>Ürün                                                                                                                          |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kalite                   | Tam ve bağımsız ürünün dosya bilgileri                                 | "Tam ve bağımsız ürünün dosya bilgileri"<br>Referans ürünle karşılaştırma | "Tam ve bağımsız ürünün dosya bilgileri"<br>Referans ürünle kapsamlı olarak karşılaştırma                                                   |
| Klinik Öncesi Çalışmalar | Klinik öncesi tam çalışma                                              | -                                                                         | Kısaltılmış program (molekülün karmaşıklığına bağlı olarak)<br>Subkronik toksisite çalışması (4 hafta)<br>Lokal tolerans<br>PK/PD çalışması |
| Klinik Çalışmalar        | Faz I<br>Faz II<br>Faz III (tüm endikasyonlarda)<br>Risk yönetim planı | Biyoeşdeğerlik çalışması                                                  | Faz I PK/PD çalışması<br>Faz II çalışma gerekmez<br>Faz III (gerektiğinde her endikasyon için)<br>Risk yönetim planı                        |

Biyolojik ilaçlar ise canlı sistemlerde deoksiribonükleik asit (deoxyribonucleic acid-DNA) dizileme yöntemiyle elde edilen temel protein yapının daha sonra (posttranslasyonel) modifikasyonu ile şekillenen dev moleküllerdir. Dolayısıyla biyolojik ilaçların diğer küçük moleküler yapıya sahip klasik kimyasal ilaçlarda olduğu gibi birebir benzerlerinin (jeneriklerinin) üretilmesi mümkün değildir. Ancak aynı işlevi gören benzer yapıda proteinler sentezlenebilmektedir; bu nedenle söz konusu ürünlere biyobenzer denmektedir. TİTCK Kılavuzunda biyolojik ilaçlar "etken maddesi niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimyasal biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş ürün" olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım içinde bazı kan ürünleri, çeşitli immünojenik ürünler (aşılar, antiserumlar ve alerjenler) ve rekombinant DNA teknolojisi veya monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünler ve ileri tedavi ürünleri yer almaktadır. Biyobenzer ilaçlar ise ruhsatlı biyolojik referans bir ürüne yapı ve etki yönünden benzerlik gösteren ilaçlardır. Yukarıda da belirtildiği gibi biyobenzer ilacın etken maddesi referans (orijinal) biyolojik ilaca yapısal anlamda benzerdir ancak özdeş değildir. Etkililik açısından biyobenzer ilaçlar referans biyolojik ürünle genel olarak aynı güçtedir ve aynı endikasyonda, aynı

hastalığı tedavi etmek için kullanılır. Referans biyolojik ilacın mutlaka Türkiye'de ruhsatlandırılmış bir ürün olması gerekmez.

TİTCK kılavuzuna göre biyobenzer ürünün etken maddesinin referans biyolojik ürünle benzerlik göstermesi gereklidir (Tablo 1). Benzerlik etkililik, güvenlik ve kalite temelinde olmalıdır. Benzerlik karşılaştırılabilirlik çalışmaları ile gösterilmelidir. Gereğinde etken maddenin karmaşıklığına göre tüm klinik öncesi ve klinik karşılaştırma çalışmalarının yapılması talep edilebilir. Biyobenzer ürünün farmasötik formu, gücü ve uygulama yolu referans biyolojik ürünle aynı olmalıdır. Orijinal ilaçla ortaya çıkan herhangi bir farklılık mutlaka uygun ek çalışmalarla değerlendirilmeli ve söz konusu farklılığın etkililik, güvenlik ve kalite açısından sorun oluşturmayaacağı kanıtlanmalıdır. Jenerik ilaç mantığı ile biyobenzerlerin orijinal biyolojik ilaçtan daha ucuz olabilmesi talep edilen karşılaştırılabilirlik çalışmalarının geniş çaplı olmamasına bağlıdır. Bunu sağlamak için güvenlik ve kaliteyi tehlikeye atmayacak şekilde klinik öncesi çalışmalar genellikle kısa dönem toksisite, lokal tolerans ve farmakodinami/farmakokinezi çalışmalarını kapsayacak şekilde kısıtlanmıştır. Klinik yükümlülüklerde ise faz II çalışma yapılması istenmez. Faz III çalışmalar ise yeterli veri varlığında her endi-

kasyon için talep edilmemektedir. Orijinal biyolojik ürünlerde olduğu gibi biyobenzerlerde de ruhsatlandırma yapılabilmesi için başvuran firmanın ruhsat sonrası güvenlik verilerini takip amacıyla bir risk yönetim planı sunması gerekmektedir.

Biyobenzer ürünlerin TİTCK'da ruhsatlandırma aşması orijinal biyolojik ürünlerden bazı farklılıklar göstermektedir. Orijinal biyolojik ürünler öncelikle ana ruhsat komisyonunda başvuru alan terapötik endikasyon ve pozolojide klinik kullanıma uygunluk açısından değerlendirildikten sonra sırasıyla biyoteknoloji komisyonunda, biyoyararlanım ve biyoeşderlik (BY/BE) komisyonunda incelenip en son kısa ürün bilgisi ve kullanım talimatı (KÜB/KT) komisyonunda değerlendirildikten sonra ruhsat işlemleri tamamlanır. Biyobenzer ilaçların ise önce biyoteknoloji ve BY/BE komisyonlarında orijinal ürün ile kıyaslanabilir oldukları kanıtlandıktan sonra ana ruhsat komisyonunda klinik etkililik ve güvenlik profilleri incelenir. Ruhsatlandırma uygun görülen ürünler KÜB/KT komisyonunca incelenir ve ruhsatlandırma tamamlanır.

Biyobenzer ilaçlar ruhsatlandırma aşamasında değerlendirilirken TİTCK kılavuzu yanında ilgili ürünlere yönelik mevcut Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency-EMA*), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration-FDA*) ve Uluslararası Uyum Konferansı (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use-ICH*) rehberlerinden de yararlanılmaktadır. Biyolojik ürünler de heterojen bir grup ilaç olduklarından kendi aralarında da büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Bu durum biyobenzerler için daha da karmaşık bir değerlendirme sürecini beraberinde getirmektedir. Dolayısıyla tek bir kılavuzla tüm biyobenzer ilaçların değerlendirilmesi güç görünmektedir. Bu konuda EMA'nın yoğun ve ayrıntılı bir uğraşısı söz konusudur. Biyobenzerler için genel ve ürüne özgü kılavuzlar mevcuttur. Genel kılavuz çerçeve kılavuz, kalite kılavuzu ve prelinik/klinik çalışmalar hakkında kılavuz olmak üzere 3 farklı rehberden oluşmaktadır. Ayrıca eritropoietin, insülin, granülosit koloni stimülan faktörler, monoklonal antikorlar, interferonlar ve büyüme hormonu gibi

farklı biyobenzer ilaçlar için ürüne özgü ek kılavuzlar yayınlanmış veya yayın aşamasındadır. Bu sayede ruhsat değerlendirme işleminin amacına uygun yapılması sağlanmaktadır. Türkiye’de de alt kılavuzların yaratılmasına yönelik dernekler tarafından yürütülen çalışmalar mevcuttur.

Biyobenzerlerin jenerik ilaçların aksine son



derece karmaşık ve ayrıntılı bir ruhsatlandırma sürecine sahip olması, bu ilaçların üretim aşamalarının karmaşıklığından ve üretimin herhangi bir aşamasında meydana gelebilecek bir aksamanın ciddi güvenlik sorunları yaratabilmesinden kaynaklanmaktadır. Özellikle immünojenisite yani biyobenzer proteine karşı kişide oluşabilecek immün yanıt telafisi zor komplikasyonlar yaratabilir.

Biyobenzerlerle ilişkili dünyada görüş birliği sağlanamamış konulardan biri de ekstrapolasyondur. Bir endikasyonda klinik faz III çalışma ile etkililiği kanıtlanmış bir biyobenzerin orijinal ilacın onaylı olduğu diğer endikasyonlarda da ek klinik çalışmalar gerektirmeksizin onay alınamayacağı tartışılmaktadır. EMA biyobenzerin etkin maddesinin orijinal ürünün etkin maddesine benzerliğinin ayrıntılı çalışmalarla kanıtlanmış olması ve endikasyon onayı verilecek hastalıkların oluş mekanizmalarının benzerlik göstermesi koşulu ile ekstrapolasyona izin verilebileceği yönünde görüş bildirmekle beraber farklılık durumunda mutlaka gerekli prelinik ve ek klinik çalışmaların yapılmasını istemektedir.

Tartışmalı konulardan bir diğeri de değiştirilebilirlik (*interchangeability*) ve eczane ikamesidir (*substitution*). FDA biyobenzer ürünün aynı klinik yanıtı oluşturması ve referans üründen güvenlik açısından daha fazla risk taşımaması koşulu ile değiştirilebilir olduğunu belirtmektedir. EMA değiştirilebilirlik kararını üye ülkelerin ilaç kurumlarına bırakmıştır. Değiştirilebilir kabul edilen biyobenzer ürünler reçete eden hekimin onayı olmaksızın eczacı tarafından değiştirilerek referans biyolojik ürünün yerine verilebilir.

2008’de Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz’un yayınlanmasının ardından Türkiye’de bugüne dek onay almış 9 biyobenzer bulunmaktadır (Tablo 2). On dört biyobenzer ürün ise ruhsat aşamasındadır.

Tablo 2. Türkiye’de Ruhsat Almış Biyobenzer İlaçlar

| İlaç Adı  | Etkin Madde        | Üretim Yeri | Ruhsatlandığı Yıl |
|-----------|--------------------|-------------|-------------------|
| Dropoetin | Epoetin alfa       | Türkiye     | 2013              |
| Enox      | Enoksaparin sodyum | Türkiye     | 2013              |
| Epoplus   | Epoetin alfa       | Küba        | 2013              |
| Clotinab  | Absiksimab         | Güney Kore  | 2012              |
| Oksapar   | Enoksaparin sodyum | Türkiye     | 2012-2013         |
| Eporon    | Epoetin alfa       | Güney Kore  | 2011              |
| Omnitrope | Somatropin         | Avusturya   | 2011              |
| Epobel    | Epoetin zeta       | Almanya     | 2009              |
| Leucostim | Filigrastim        | Güney Kore  | 2009              |

Türk ilaç sanayisi 2014 yılı verilerine göre Türkiye, 1,8 milyar kutu üretimi ve 9,5 milyon ABD dolarlık ekonomik değeri ile dünya ilaç piyasasında 16. sırada yer almaktadır. IMS verilerine göre 2013 yılında Türk lirası cinsinden tutar ölçeğinde % 30,4 olan eşdeğer ilaçların (jenerik + biyobenzer) pazar payı, 2014 yılında % 29,6'ya gerilemiştir. Kutu ölçeğinde ise küçük bir gerileme yaşanmış ve pay % 50,6 seviyesinde gerçekleşmiştir. Bu durum ilaç pazarının kutu bazında neredeyse yarı yarıya referans ve eşdeğer ilaçlar tarafından paylaşıldığını ancak ekonomik değer açısından referans ilaçların daha pahalı olmaları sebebiyle pazarın % 70'ine sahip olduklarını göstermektedir. 2014 yılı ilaç endüstrisi verileri incelendiğinde, kutu bazında ithal ürünlerin payının % 27 olduğunu, ancak değer bazında pazarın % 58'ini aldıklarını görmekteyiz. Türkiye ilaç pazarı için jenerik ve biyobenzer ürünler önemli bir seçenektir. Mevcut hükümet politikaları biyobenzer ürünlerin Türkiye'ye girişi ve ülke içinde üretilmesi için çeşitli teşvikler ön görmüştür. Örneğin, jenerik ürünler orijinal ilacın ancak % 60'ı kadar fiyat alabilirken, biyobenzerler referans ürünün fiyatından satılabilmektedir. Ayrıca Bakanlar Kurulu 2012 yılında biyoteknolojik ürünlerin, onkoloji ilaçlarının ve kan ürünlerinin Türkiye'de üretimine yönelik yapılacak 20 milyon TL üzerindeki yatırımların desteklenmesi kararı almıştır. Benzer şekilde Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 2013 yılında biyobenzerlerin Türkiye'de üretimi ile ilgili bir çağrı yayınlamıştır. Biyolojik ajanların tedavideki yeri giderek artmaktadır. Dünya biyolojik ilaç pazarının her yıl % 15 civarında büyüyeceği tahmin edilmektedir. Türkiye'de ilaç satışlarına bakıldığında 2013 - 2014 yılları arasında reçete edilen kutu bazında ilaç sayısında sadece % 1,9'luk bir artış görülürken bu oran aynı dönemde biyolojik ürünler ve biyobenzerler için sırasıyla % 11,5 ve % 7,5 olarak gerçekleşmiştir. Biyolojik ilaç grubundaki yıllık % 11,5 düzeyindeki artış Türk lirası cinsinden % 20'lik bir artışa denk gelmektedir. Söz konusu verilen biyolojik ilaç pazarının ne kadar cazip

hale geldiğinin bir göstergesidir. Gelecekte ilaç pazarının temel belirleyicilerinin biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler olacağı açıktır. Bu gerçekten hareketle Sağlık Bakanlığı orta vadeli planları içine plazma kökenli kan ürünleri, rekombinant pıhtılaşma faktörü, aşı ve insülin üretilmesi amacıyla biyoteknoloji firmaları ile ortaklıklar ve teknoloji transferi seçeneklerini dahil etmiştir.

Giderek artan sağlık harcamalarının azaltılabilmesi, mevcut kaynakların etkin kullanımı ve adaletli dağıtımı ile kaliteli ilaca yaygın erişimin sağlanabilmesinde jenerik ilaçlar ve biyobenzerlerin rolü yadsınmaz. Bu bağlamda yakın gelecekte daha çok biyobenzer ilacın pazara girmesi beklenmektedir. Söz konusu ilaçların kalitesinden ve güvenliliğinden emin olabilmek için iyi tanımlanmış, ürüne özgü kılavuzlara ihtiyaç duyulmaktadır. Türkiye'nin bu yönde hızla hareket ederek dünya normlarında kılavuzlara uygun değerlendirme süreçlerini yürürlüğe koyması ve standartlarda kendi ürünlerini üretmeye başlaması biyobenzer pazarında pay alması açısından son derece önemlidir.

#### Kaynaklar

1. <http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist> (Son erişim tarihi: 07.04.2016)
2. <https://data.oecd.org/gdp/gross-domestic-product-gdp.htm> (Son erişim tarihi: 07.04.2016)
3. <https://data.oecd.org/health.htm> (Son erişim tarihi: 07.04.2016)
4. Resmi Gazete #25705 of 19.01.2005
5. Sağlık Bakanlığı Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz; 2008.
6. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) (Son erişim tarihi: 07.04.2016)
7. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/06/WC500167838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf) (Son erişim tarihi: 07.04.2016)
8. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf) (Son erişim tarihi: 07.04.2016)
9. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM273001.pdf> (Son erişim tarihi: 07.04.2016)
10. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500020062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf) (Son erişim tarihi: 07.04.2016)
11. TİTCK Ruhsat Komisyonu Kişisel İletişim
12. [http://www.aifd.org.tr/PDF/2023\\_Rapor/2023\\_strat\\_en.pdf](http://www.aifd.org.tr/PDF/2023_Rapor/2023_strat_en.pdf) (Son erişim tarihi: 07.04.2016)
13. <http://www.icis.org.tr/icis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari> (Son erişim tarihi: 07.04.2016)
14. Bakanlar Kurulu Kararı Sayı: 2012/3305; Tarih: 19.06.2012
15. 1007 Program TÜBİTAK Çağrısı. İlan tarihi: 05.08.2013; Kapanış tarihi: 08.11.2013