

Yayın Geliş Tarihi: 2025-01-14

Yayın Onay Tarihi: 2025-12-09

DOI No: 10.35343/kosbed.1619884

İbrahim AKI¹

İdris SARISOY²

Türkiye’de İlaç Araştırma ve Geliştirme Süreci

Drug Research And Development Process In Turkey

Özet

Dünyada ilaç Ar-Ge harcamalarının %27’si klinik araştırmalarda gerçekleşirken, toplam süreç 12-15 yıl sürmekte ve maliyeti 2,6-4,5 milyar dolar düzeyine ulaşmaktadır. Yapay zekâ, biyoteknoloji ve OMICS teknolojileri gibi yenilikçi yaklaşımlar, küresel ilaç sektörünün yönünü belirlemektedir. ABD yıllık 103 milyar dolarlık Ar-Ge harcamasıyla lider konumda yer alırken, Türkiye 452 milyon dolarlık harcamasıyla OECD ülkeleri arasında son sıralarda bulunmaktadır. Buna rağmen, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun uluslararası standartlara uyum yönündeki çabaları, sektörde kapasite artışı ve klinik araştırma potansiyeli açısından önemli bir fırsat alanı sunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de ilaç Ar-Ge sürecinin güncel durumunu küresel eğilimler çerçevesinde değerlendirmek ve elde edilen bulgularla literatüre katkı sağlamaktır. Bulgular, Türkiye’nin klinik araştırmalar ve regülasyon uyum süreçlerinde ilerleme potansiyeli bulunduğunu, ancak finansman, inovasyon ve nitelikli insan kaynağı alanlarında gelişmiş ülkelere kıyasla geri kaldığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç gelişimi, İlaç Ar-Ge Aşamaları, Ar-Ge Harcamaları

Jel Kodları: O3, O4

Abstract

Globally, 27% of pharmaceutical R&D expenditures are allocated to clinical trials, while the overall development process typically spans 12-15 years and may cost USD 2.6-4.5 billion. Innovative approaches such as artificial intelligence, biotechnology, and omics technologies are increasingly shaping the direction of the global pharmaceutical industry. United States, the leading country with an annual R&D expenditure of USD 103 billion, whereas Turkey, with USD 452 million, ranks among the lowest within OECD countries. Nevertheless, the Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TİTCK), represents a critical opportunity area in terms of expanding sectoral capacity and strengthening clinical research potential. The aim of this study is to evaluate the current state of pharmaceutical R&D in Turkey based on global trends. The results indicate that Turkey demonstrates potential for progress in clinical research and regulatory harmonization processes; however, it continues to lag behind developed countries in funding, innovation, and qualified human resources.

Keywords: Drug development, Drug R&D stages, R&D expenditures

Jel Codes: O3, O4

¹İbrahim Akı, Marmara Üniversitesi Ortadoğu ve İslam Ülkeleri Araştırmaları Enstitüsü, Ekonomi Politikası Ana Bilim Dalı
ibrahimaki@marun.edu.tr, 0009-0000-3776-1418

²İdris Sarisoy, Marmara Üniversitesi Siyasal Bilgiler Fakültesi Siyaset Bilimi ve Kamu Yönetimi Bölümü, Prof. Dr.,
isarisoy@marmara.edu.tr, 0000-0002-6682-1958

GİRİŞ

İlaç, insanlığın temel ihtiyaçları arasında gerekli ve önemli bir unsurdur. Özellikle hastalık durumunda yerine başka bir şeyin ikame edilemeyeceği gerçeği, ilacın sağlık hizmetleri içindeki önemini ortaya koymaktadır. Savaş, pandemi, kriz, doğal afet vb. olağanüstü durumlarda en öncelikli ihtiyaç haline gelen ilacı elde etme ve ona sahip olmayı garanti etme plan ve politikalarının ülke bazında oluşturulma gereği kaçınılmazdır. İnsanlık için gerekli böyle bir meta, kapsayıcı standart çerçevelerde bütün insanlığın kullanımına en kolay ve en üst seviyede faydalanabilme imkânları ile sunulmaya çalışılmaktadır. Bu kapsamda bütün uluslar ilacın standart seviyelerde disipline edilerek ele alınması noktasında birleşmiş gözükmemektedirler. Bütün insanlığı ilgilendirmesinden kaynaklı olarak ekonomik anlamda da yüksek getiriye sahiptir. Ekonomik anlamda ele alındığında fayda ve erişim çerçevesinin şekillenmesinde doğal olarak ilacı yapan ve üretenlerin etkisi daha fazla yer almaktadır. İlacın elde edilmesi pahalı, zaman alan, özel teknolojik alt yapı ve bilgi gerektiren, yoğun araştırma ve geliştirmesi olan, bütün bunları çıktıya dönüştürebilecek nitelikli insan kaynağı gerekliliği, Ulusal/Uluslararası anlamda hem finansal hem politika desteğine sahip vb. gibi ayrıcalıkları olan zorlu ve riskli bir süreçte sahiptir. Türkiye özelinde güncel durumu değerlendirebilmek adına derlenen dünya geneli sektörel çalışmalar çerçevesinde ilaç Ar-Ge yapısını ve eko sistemini temel seviyede araştırıp karşılaştırma yöntemi ile literature katkı sağlamak amaçlanmıştır. İlacın insan sağlığını doğrudan ilgilendirmesinden kaynaklı olarak, keşfinden kullanıma kadar her safhasının çok dikkatli olarak hazırlanmış tecrübi ve teknolojik temellere dayalı çok sıkı mevzuat ve regülasyonlar ile üretilmektedir. İlacın hem ekonomik getirisinin yüksekliği hem sağlık gereksinimi olarak titizlikle ele alınmasıyla ulusal ve uluslararası sektörel anlamda üst seviyelerde yerini almıştır. İlacın yukarıda ifade edilen getirileri ancak ilaç Ar-Ge sinin yapılması ile mümkün olmaktadır.

İlaç üretiminin en katma değerli kısmını Ar-Ge aşaması oluşturmaktadır. “İlaç Ar-Ge’si, yeni bir molekülün keşfini de içeren temel Ar-Ge çalışmaları, keşfedilen molekülün laboratuvar ortamında belli aşamaları geçtikten sonra insanların yararına kullanılabilecek güvenli ve etkin bir madde olabilmesini sağlayan klinik araştırmalar ve bunun yanında mevcut ürünler üzerinden geliştirilen yeni formülasyonlara ve kombinasyonlara dayalı olarak tedaviye farklı seçenekler sunan katma değerli eşdeğer ürünlere yönelik çalışmaları içermektedir. İlaç Ar-Ge’sini diğer Ar-Ge’lerden ayıran başlıca özellik, klinik araştırmalar sürecinin insan katılımı olmasıdır. Genel olarak ilaç sektöründe Ar-Ge faaliyetleri, molekül bulma, var olan molekülün yeni kullanım alanlarını bulma ve yan etkisi olan bir ilacın tekrar değerlendirilmesini kapsayan temel araştırma, klinik testlerin gerçekleştirildiği klinik araştırma kısmı ile birlikte uzun ve maliyetli bir süreci kapsamaktadır (STB, 2021, s. 14).

Çalışmada ilaç eldesi için gerekli olan İlaç Ar-Ge’sini meydana getiren sürecin aşamaları detaylı olarak ele alınmıştır. Dünya ve Türkiye ölçeğinde ilaç Ar-Ge sinin ekonomik boyutu ile bilgiler verilmeye çalışılmıştır. Burada “Türkiye’nin ilaç Ar-Ge sisteminin küresel düzeyde hangi konumda bulunduğu, bu kapasitenin daha da büyütülmesi ve geliştirilmesi için nasıl bir politka izlenmesi gerekir? sorusuna yanıt aranacaktır. Çalışmada OECD, EFPIA, IQVIA ve TİTCK gibi kurumların güncel verileri kullanılarak karşılaştırmalı ve betimsel analiz yöntemi uygulanacaktır. Bu veriler ve

analiz ile Türkiye ilaç Ar-Ge ve sektörü seviyesinin mevcut durumuyla rekabet edebilme durum değerlendirilmesine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

İlaç Ar-Ge sürecinin nasıl ilerlediği ve Türkiye’de ilaç Ar-Ge çalışmalarının ne düzeyde olduğunu ortaya koymayı hedefleyen bu çalışma dört ana bölümden oluşmaktadır. Bunlardan ilkinde ilaç Ar-Ge çalışmalarının teorik çerçevesi, ikinci bölümde Dünyadaki ilaç Ar-Ge harcamaları, üçüncü bölümde Türkiye’de ilaç Ar-Ge çalışmaları ve düzeyi ortaya konulacaktır. Sonuç ve öneriler bölümü ise çalışma sonucunda ulaşılan sonuçlar ve ilaç Ar-Ge çalışmalarının daha ileriye taşınması için yapılması gereken önerilerden oluşmaktadır.

1. İLAÇ AR-GE’Sİ

İlaç araştırmasının günümüz şekli ile, endüstriyel bir temele sahip disiplinler arası seviyede yapılabilmesinin geçmişine bakıldığında hemen hemen bir yüzyıl kadar geçmişe sahip olduğu görülmektedir. İlaç keşfinin bugünkü anlamda bu seviyeye ulaşması, kimya biliminin belirli bir olgunluğa erişmesinden sonra sağlık sektöründe de kullanılır hale gelmesi, farmakolojinin bilimsel bir disiplin seviyesine ulaşması, diğer disiplinlerarası bilimlerin birlikteliği ile olmuştur (Drews, 2000, s. 1960).

İlaç keşfi, moleküler modelleme, kombinatoriyal kimya, yüksek verimli tarama vb. teknolojiler kullanılarak yapılmaktadır. İlaç hedef adaylarının geliştirilmesinin mümkün olduğu rekombinant DNA teknolojisinin ortaya çıkmasıyla ilaç keşfi oldukça ilerlemiştir. Son zamanlarda bütün bu teknolojilerin kullanıldığı OMICS olarak adlandırılan teknoloji bütünlüğü ile beraber Biyofarmasotik ilaç keşfinin yapılabildiği ve FDA/EMA vb. otoriterlerin disiplin çerçevelerinde onaylanan terapötik Biyofarmasotik ilaç üretimi yapılır duruma gelmiştir (Pina vd., 2010, s. 3). İnsanlığın gelişmesi ve hastalıkların karmaşıklığının artmasıyla birlikte ilaç keşfi alanı da sürekli olarak gelişme göstermiştir. Çok sayıda moleküler düzeyde veri elde etmek ve bunları biyoenformatik ve hesaplamalı yöntemlerle analiz etmek ve yorumlamak için yüksek verimli teknolojiyi kullanan Omik¹ teknolojilerinin yaygın uygulanmasıyla araştırma ve geliştirme süreleri kısalmış ve ilaç keşfinin verimliliği büyük ölçüde artırmıştır. İlaç keşfinin geleneksel adımları, ilaç geliştirmede modern ağ teknolojisinin uygulanmasına doğru kademeli olarak evrilmiştir. Omik Teknolojisi, hücre ve dokulardaki metabolomik (metabolitler), proteomic (Proteinler), genomic (genler) ve Transkriptomic (RNA) ‘leri inceleyen bir tür bilim ve teknolojidir (Liu vd., 2024, ss. 32-33). Uygulamada, yeni tedaviler bulmak oldukça zordur. Biyolojik sistemlerin anlaşılmasındaki ilerlemelere ve son teknolojilerin geliştirilmesine rağmen, süreç hala uzun, maliyetli ve yüksek bir aşınma oranına sahiptir. Yapay zeka ve yeni “in vitro teknolojiler” gibi yeni yaklaşımlar, Ar-Ge’yi rasyonalize etme ve hastalara daha hızlı yeni ilaçlar bulma girişiminde kullanılmaya başlanmıştır (Singh vd., 2023, s. 1).

İlaç eldesi oldukça zorlu bir süreçtir. Yeni ilaçlar bulmak ve kullanıma sunmak genellikle beş ana aşamadan oluşmaktadır. Bunlar (Singh vd., 2023, s. 1);

¹ Omik Teknolojisi, hücre ve dokulardaki metabolomik (metabolitler), proteomic (Proteinler), genomic (genler) ve Transkriptomic (RNA) ‘leri inceleyen bir tür bilim ve teknolojidir (Liu vd., 2024, ss. 32-33)

1.Hastalıklara yol açan mekanizmaları anlamaya çalışmak ve olası hedefler (örneğin proteinler) önermek için temel araştırmanın yapıldığı ön keşif aşaması.

2. Bilim insanlarının araştırılan hastalığa müdahale eden veya onu iyileştiren veya en azından semptomları hafifleten molekülleri (iki ana büyük aile, küçük moleküller ve biyolojikler) veya diğer terapötik (tedavi edici) stratejileri aradığı ilaç keşif aşaması;

3.İlaç adaylarının etki biçimini netleştirmeye odaklanan, olası toksisiteyi araştıran, çeşitli in-vitro (laboratuvar ortamında) ve in-vivo (canlı organizma üzerinde) modellerde etkinliği doğrulayan ve formülasyonu değerlendirmeye başlayan klinik öncesi geliştirme aşaması;

4.İlaç adayını insanlarda araştıran klinik aşama;

5.İlacın onaylanıp onaylanmadığı inceleme, onay ve pazara sunulduktan sonra izleme aşaması.,

İlaç Ar-Ge'si içerisindeki temel araştırma veya klinik öncesi araştırma, hedef tanımlama (target identification), hedef doğrulama (target validation), analiz geliştirme, yüksek verimli tarama, isabet tanımlama (hit idendification), öncü optimizasyon (lead optimizasyon) ve son olarak klinik geliştirme için aday bir molekülün seçim süreci olmak üzere 7 aşamadan oluşmaktadır (Hughes vd., 2011, s. 1239). Hedef seçimi, ilaç keşfi ve geliştirme sürecinde önemli erken bir adımdır, hedefin ve onu düzenleme yaklaşımının uygulanabilir olup olmadığını belirlemek için önemli miktarda zaman ve kaynak taahhüdünü başlatır. Aynı şekilde hedef tanımlama ve hedef doğrulama da önemli faktörlerdendir ve bir Ar-Ge organizasyonuna rekabet avantajı sağlar. Hedefi ortaya çıkarmakta genellikle yaygın olarak kullanılan metodlar arasında Genomik ve Proteomic teknolojiler bulunmaktadır (Hopkins & Groom, 2002, ss. 727-730).

Klinik öncesi ilaç keşif programının amacı, her biri bir hastalıkla ilgili bir hedefte biyolojik aktiviteye dair yeterli kanıt ve yeterli güvenlik ve ilaç benzeri özelliklere sahip olan bir veya daha fazla klinik aday molekül bulup ortaya çıkarmaktır. İnsanlardaki denemeler ancak bu aşamaları başarılı geçişten sonra yapılabilmektedir. Birçok klinik öncesi keşif programı, molekülün güvenlik, kinetik, etki, fikri mülkiyet koruması veya diğer faktörlerle ilgili sorunlar nedeniyle tüm süreci geçemedikleri için birden fazla aday molekül üretmeyi hedefler (Mohs & Greig, 2017, s. 652). Uygulanabilir bir klinik aday molekül üretmek için basit bir formül yoktur, ancak kimya, biyoloji, toksikoloji ve farmakokinetiğin kapsamlı iş birliği modern ilaç keşif programlarında neredeyse evrensel olarak bir norm olarak kabul görmektedir (Drews, 2000, ss. 1960-1963). Aşağıdaki şekilde klinik öncesi ilaç keşif ve geliştirme sürecinin her bir aşamasında elde edilen moleküllerin sayıları (Number of per lunch), teknik başarı şansları, p(TS) (probability of the technical Success), yıl bazında harcanan süre, Ct (Cycle Time), ve bütün süreci başarıyla tamamlayarak geçen molekül başına milyon dolar maliyet, Cost/lunch (\$mil). Tablo1. de ilaç olmuş başarılı bir molekülün Ar-Ge toplam maliyeti 1.7 milyar dolar ve harcanan süre 13.5 yıl olmuştur (Mohs & Greig, 2017, s. 652). Orijinal fikirden bitmiş bir ürünün piyasaya sürülmesine kadar karmaşık bir sürece sahip yeni bir ilacın molekül seviyesinden başlayıp piyasa çıkararak kullanıma sunulmasına kadar 12-15 yıl süren ve milyar dolarlar seviyesinde maliyeti olan (DiMasi vd., 2010, s. 272,276) başarılı bir ilaç için harcanan para sabit olmamasına rağmen 2019 fiyatlarıyla \$4.54 milyar ABD dolarına ulaştığı ifade edilmektedir (Schlander vd., 2021, s. 1244).

Tablo 1: Maliyet ve Süre Tahminleriyle İlaç Keşfi ve Geliştirme Aşamaları

	Hedef İsabeti	Öncü İsabeti	Öncü Optimizasyon	Klinik Öncesi	Faz I	Faz II	Faz III	Pazara Çıkış
Lansman Başına Sayı	24,3	19,4	14,6	12,4	8,6	4,6	1,6	1,1
Başarı Olasılığı (P(TS))	%80	%75	%85	%69	%54	%34	%70	%91
Döngü Süresi (yıl)	1,0	1,5	2,0	1,0	1,5	2,5	2,5	1,5
Lansman Başına Maliyet (Milyon \$)	94	166	414	150	273	319	314	48
(P(TS)AD					%28	%8	%1,8	%100

Kaynak: (Cummings vd., 2014, ss. 2-3; Paul vd., 2010, s. 205)

Klinik araştırmaların amacı, ilaçların insanlarda güvenliğini ve etkililiğini kanıtlamaktır (IQVIA, 2020, s. 34). Tüm ülkelerde, deneysel ilaçlarla yapılan klinik çalışmalar, ilaç test gereksinimleri ve nihai onay üzerinde önemli ve baskın bir kontrol uygulayan düzenleyici kurumların onayını gerektirmektedir. ABD'de düzenleyici denetim, faaliyetleri yasayla yönetilen Gıda ve İlaç Dairesi, FDA (Food and Drug Agency) tarafından sağlanmaktadır (Hefti, 2008, s. 4). Avrupada EMA (European Medicine Agency) tarafından, Türkiye de ise TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu) tarafından sağlanmaktadır.

Moleküllerin keşfinde süreç genellikle bir hastalığa odaklanarak ve küçük bileşiklerle modüle edilebilen olası hedeflerin, genellikle proteinlerin aranmasıyla başlar (Hughes vd., 2011, s. 1239). Bu bileşiklerin hastalığa müdahale etmesi veya hastalığı önlemesi veya en azından semptomların gelişimini sınırlaması beklenir. Bu hedefler hücresel analizler, genomik çalışmalar, proteomik çalışmalar ve daha birçok yöntem kullanılarak belirlenebilmektedir. Daha sonra, bilgisayar destekli ilaç tasarımı yaklaşımları kullanılarak milyonlarca hatta milyarlarca küçük molekül, çeşitli analiz türlerinde test edilerek aralarında umut vadeden molekülü insan hastalıklarının hayvan modellerinde ve alternatif in vitro modellerinde değerlendirmeye başlanır. Ancak hayvan modellerinde toksik bulunan bir ilacın insanlar için toksik olmayabileceği veya tam tersi şeklinde de olabilme ihtimali bir sonraki adımlarda doğrulanabilecek önemli bir durumun teyidini daha gerektirmektedir (Pognan vd., 2023, s. 324).

Aynı zamanda, emilim, dağıtım ve eliminasyon çalışmaları yürütülür. Yıllar süren araştırmalarla sadece birkaç bileşiğin hastalarda denemelere devam etmek için yeterince güvenli ve etkili olacağı umudu veya varsayımı ile çalışmalara devam edilir. Umulan yararlı sonuca ulaşabilmek için yaklaşık 5-6 yıl süren ön keşif ve temel araştırma aşaması başlatılır. Hedefler ve modifiye edici moleküllerin siliko- bilgisayar modellemeler ile, invitro -test tüplerinde lab ortamında, exvivo -

dokular veya organlar üzerinde ve tipik olarak fareler gibi basit hayvan modellerinin modellendiği canlı olmayan organizmalar üzerinde yapılan çalışmalara yaklaşık 2-3 yıl süre ile devam edilir. Klinik öncesi bu aşamada en iyi moleküllerin çeşitli in silico (bilgisayar ortamında modelleme), in vitro (laboratuvar ortamında) ve in vivo (canlı organizma ortamı) deneyler kullanılarak seçimi yapılır. Genel olarak, tüm bu adımlardan sonra, sadece birkaç bileşik bir sonraki aşamaya geçer. Zarar veren “Toksosite” olarak adlandırılan durumun tespiti için, en az iki hayvan modelinde genellikle sıçan gibi bir kemirgende ve kemirgen olmayan köpekler veya mini domuzlar üzerinde daha fazla araştırmaya devam edilir. Klinik denemelere başlamadan önce, Araştırma Amaçlı Yeni İlaç olarak adlandırılan, IND (investigated New Drug) başvurusu öngörülen disiplin çerçevesinde düzenleyici kurumlara sunulur (Singh vd., 2023, s. 5). Başvuru için sunulan dosyada, genellikle hayvan etkinliği verilerini ve toksisiteyi, İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP – Good Laboratory Practices) ile uyumlu hayvan toksikolojisi verilerini (dozu, dozaj uygulama programını, nasıl uygulandığını), üretim bilgilerini, klinik protokollerini (hasta popülasyonu, hasta sayısı, çalışmanın süresi) ve çalışmanın araştırmacıları hakkında bilgiler bulunmaktadır. IND onaylanırsa, 4-7 yıl sürecek klinik denemeler başlar (Kandi & Vadakedath, 2023, ss. 1-2).

Kanser gibi bazı özel durumlarda, çok küçük dozlarda yeni ilacın sınırlı sayıda insanda ve bazen de hastalarda kullanımını içeren faz 0 başlar. Bu, ilacın nasıl ve ne şekilde çalışabileceğini hızla keşfetmeyi amaçlayan bir keşif çalışmasıdır. Klinik denemelerin ilk safhası Faz I'de, terapötik (tedavi edici) ajanın ilk başta tek doz ve ardından kısa süreli çoklu doz çalışmaları ile güvenliği ve tolere edilebilirliği 20-80 kişi sağlıklı bireyde kontrol edilir. Doz dahil olmak üzere diğer parametreler araştırılır. Faz II tipik olarak 100-500 hastayı içerir ve çalışma farklı ülkelerde bulunan birkaç hastanede gerçekleştirilebilir. Çalışma, terapötik ajanın istenen terapötik etkiyi sağlayıp sağlamadığını belirlemek için tasarlanmıştır. Güvenlik çalışmaları faz II denemeleriyle devam ederek Faz II'nin faz IIA olarak adlandırılan ilk bölümünde geçer. Faz IIA daki amaç, klinik aday için istenen terapötik etkiyi veya izlenen son noktaları sağlamak için gereken dozları daha da iyileştirmektir. Uygun doz seviyeleri belirlendikten sonra faz II çalışmaları başlatılabilir. Faz II'nin amacı, aday ilaçların sınırlı sayıda denek popülasyonundaki genel etkinliğini belirlemektir. II. fazda çok sayıda ilaç aday, güvenlik sorunları veya etkisizlik nedeniyle başarısız olur. III. fazda, ilaç adayının etkinliği daha büyük bir hasta popülasyonunda değerlendirilir. Bu çalışmalar genellikle randomizedir ve çoklu klinik deneme merkezlerinde 1.000-5.000 hastayı içerir ve aday bileşiğin etkinliğini mevcut bakım standardına veya plaseboya göre belirlemek, diğer ilaçlarla olası etkileşimleri ortaya çıkartmak ve farklı dozları yeniden değerlendirerek optimum doz belirlenmesi yapılmaktadır (Singh vd., 2023, ss. 5) .

Üçüncü aşama olan klinik denemeleri, karmaşık bir tasarıma sahip olması ve çok sayıda hasta gerektirmesi nedeniyle ilaç keşfi ve geliştirmenin en pahalı kısmıdır. Klinik deneme aşamalarında Faz II ve Faz III geçişlerindeki başarısız moleküllerin fazla yer alması Ar-Ge nin verimliliğini olumsuz yönde etkileyerek düşmesine neden olmaktadır (Paul vd., 2010, s. 206). Faz 3, Faz I'e göre ortalama 6 kat daha fazla yatırım gerektirmektedir (DiMasi vd., 2003, s. 156,162). Faz III denemesinin tamamlanmasının ardından, ilacın güvenliğini ve etkinliğini göstermek için düzenleyici kurumlara Yeni İlaç Başvurusu (NDA – New Drug Application) yapılır. İnceleme ve onay safhası 1 ila 2 yıllık bir sürede sonuçlanır. Onay için, ilacın yeterli farmasötik kaliteye, terapötik etkinliğe ve güvenliğe sahip

olması, olumlu bir "risk-fayda oranına" sahip olması gerekir. Düzenleyici kurumların onayı, klinik denemelerin bittiğine işaret etmez. Birçok durumda, düzenleyici kurumlardan, genellikle faz IV veya pazarlama sonrası gözetim olarak adlandırılan, sonsuz süreli ek takip çalışmaları ("gerçek dünya kanıtı" denemeleri) talep edilmektedir. Genel olarak, bu çalışmalar çok daha büyük bir hasta popülasyonunda nadir görülen yan etkileri veya uzun vadeli yan etkileri tespit etmek için tasarlanmıştır. Faz IV çalışmalarının etkisi, güvenlik gözlemlerine dayalı etiketlemede değişiklikler, yeni ilacın diğer ilaçlarla birlikte kullanımına yönelik kontrendikasyonlar veya bulgular yeterince şiddetliyse pazarlama onayının geri çekilmesine kadar giden bir süreç haline dönüşebilmektedir (Singh vd., 2023, ss. 3-7).

Kimyasal sentezleme metodu ile yapılan temel araştırma, 10 binlerce molekülden sadece tek birisinin aday olacağı molekülü ayıklama çalışması ile başlayan ilaç elde aşamaları süreci ve detayları şematik olarak gösterilmiştir (IFPMA, 2021). Tablo 2'de İlaç eldesindeki Ar-Ge ve onay (G. Blau vd., 2000, s. 660; G. E. Blau vd., 2004, ss. 227-230) süreçlerinin yer aldığı Faz aşamaları ve bunların uygulandığı ortam ve başarı rakamları verilmiştir. Buna göre ilacın elde edilmesinde 3 ila 6 yıl sürebilen temel araştırma için harcanan maliyetin toplam bütçe içerisindeki payı %16.4, başarı oranı ise %<0.01 den az olduğu görülmektedir. Bu aşamada 10 binler kadar molekülden hangisinin klinik araştırmalar için aday olduğunun ayıklanma çalışması yapılmaktadır. Geliştirme aşaması Faz I, II, III klinik denemelerin yer aldığı aşamada hacanan süre 6-7 yıl kadardır. Başarı şansı sırasıyla Faz I'de %57, Faz 2'de %39, Faz 3'te %68 dir. Bu aşamada gereken bütçe, toplam bütçenin ortalama olarak %49,2'si kadardır. 3. aşamada aday molekül gerekli güvenilirlik testlerini başarıyla geçmiş ve artık ilaç olmak için yetkili otoritelerden onay almış durumdadır. Bu aşamada geçen süre yaklaşık 6 ay ile 2 yıl arasında değişmektedir. Toplam bütçe içerisindeki payı %22.7'dir (Tablo 2).

Tablo 2: İlaç Eldesi- Araştırma ve Geliştirme Süresi

Tablo 2. İlaç Eldesi - Araştırma ve Geliştirme Süreci							
Araştırma			Geliştirme			Onay	
İlaç Keşfi	Klinik öncesi	I N D	Klinik Denemeler			N D A pazar izni	Düzenleyici Üretim inceleme ve Ölçeklendirme
10.000 molekülün incelenmesi	250 molekül		Faz I 20-100 Gönüllü	Faz II 100-500 Gönüllü ve Hastalar	Faz III 1.000-5000 Hastalar		Pazarlama sonrası gözetim
Süre: 3-6 yıl Bütçe payı: %16.4 Başarı şansı: %<0.01			Süre: 6-7 yıl Bütçe payı: %49.2 Başarı şansı: Faz I: %57 Faz 2: %39 Faz 3: %68			Süre: 0.5-2 yıl Bütçe payı: %22.7	
						Süre: %11.6 'ya kadar devam eden bütçe hissesi, yatırım getirisi şansı (ROI):1/3	

Kaynak: (IFPMA, 2021), IFMPA 2021 fact and figures in biopharmaceutucial, IND Investgational New Drug, NDA New Drug Approved

İlaç keşfi ve geliştirme sürecinin yeterince uzun, karmaşık ve pahalı olmasından kaynaklı olarak süreç içerisinde yer alan birçok bilimsel ve operasyonel sorundan herhangi birinin çözümüne katkıda

bulunan çalışmalar, sürecin verimliliğini artırabilmekte ve neticeye olumlu etki yapabilmektedir. Birçok biyolojik hedef dikkate alınarak klinik kullanım için onaylanan her yeni ilaçta yeni araştırma araçları ile çeşitli verimlilik çalışmaları elde edilebilme imkanları ortaya çıkarılmaktadır (Mohs & Greig, 2017, s. 651).

DÜNYADA İLAÇ AR-GE'Sİ

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)'ya üye ülkelerin ilaç sektörü Ar-Ge'sinin ilaç üretim aşamalarına göre 2021 yılı fonksiyonel dağılımı Tablo 3'te verilmiştir (PhRMA, 2021, s. 4).

Tablo 3: İlaç Ar-Ge'sinin Fonksiyonel Dağılımı, 2021

İnsan Öncesi/Klinik Öncesi	14.9%
Faz I	7.6%
Faz II	9.3%
Faz III	27.2%
Onay	4.3%
Faz IV Pharmacovigilance	11.5%
Sınıflandırılmamış	25.1%

Kaynak: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2021

Tablo 3'te görüldüğü gibi en çok harcamanın yapıldığı aşama klinik araştırma aşamasıdır. Temel Ar-Ge'nin toplam bütçedeki payı The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA)'daki yaklaşık olarak aynı oranlar seviyesinde bulunmuştur. Bu sebeple dünya genelinde klinik denemeleri daha cazip hale getirerek maliyetin düşürülmesinin mümkün olabileceği üzerinde fikir birliği olgunlaşmıştır.

Dünya geneli ilaç üretiminde seçilmiş ülkeler bazında ilaç Ar-Ge'sine 2023 yılında yapılan Ar-Ge harcaması aşağıda Tablo 4 'te gösterilmiştir. Tablo 4'e göre en çok ilaç Ar-Ge yatırımı yapan ülke Amerika Birleşik Devletleri'dir (ABD) ve toplam ilaç Ar-Ge yatırım miktarı 103,40 Milyon dolardır. Bu listede Türkiye 452 milyon dolar İlaç Ar-Ge yatırımı ile en son sıradadır.

Tablo 4: Seçilmiş Ülkelerdeki İlaç Ar-Ge Harcaması

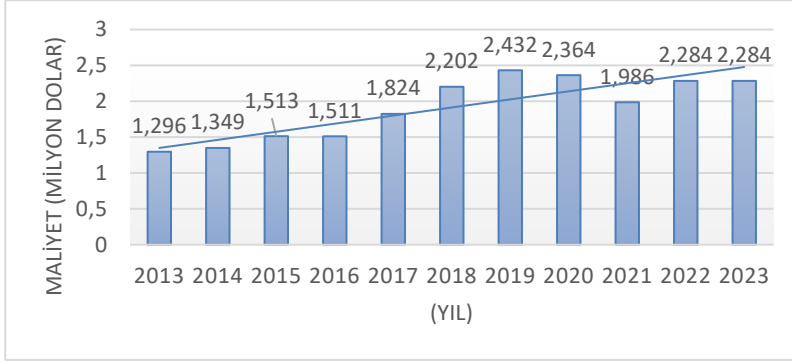
Ülke	İlaç Ar-Ge Harcaması ² , Milyon Dolar
ABD	103.899
Çin	26.293
Japonya	15.067
Almanya	7.873
İsviçre	5.969
Belçika	4.276
Güney Kore	2.874
İspanya	1.374
İtalya	1.252
İsveç	1.185
Macaristan	1.143
Fransa	1.094
Birleşik Krallık	839
Avusturya	597
İrlanda	580
Kanada	573
Türkiye	452

Kaynak: OECD, (IQVIA, 2024, s. 48)

Aşağıda Grafik 1’de (Deloitte, 2024) bir ilacın ortalama Ar-Ge maliyetinin 2013-2023 yılları arasındaki gelişimi verilmiştir. Grafik 1’de de görüldüğü gibi bir ilaç için Ar-Ge maliyetleri giderek artan bir eğilim göstermiştir. Ar-Ge’ yi etkileyen faktörlerden başarı oranı, geliştirme için geçen süre, nakit harcama bütçesinin yer aldığı artan hastalık çeşitlerine göre tedavi, firma büyüklüğü, ilaç eldesi için kullanılan molekül kategorisi, teknolojik zorluklar vb. parametreler maliyet artışının sebepleri olarak gösterilmektedir (Jorge Mestre-Ferrandiz vd., 2012, ss. 9-12).

² Mali ve Mali Olmayan İşletmeler Tarafından İlaç Sektöründe Yapılan Ar-Ge Harcaması (OECD), 2023 veya en yakın yıla ait veri gösterilmiştir.

Grafik 1: Bir İlaç Geliştirmenin Ortalama Ar-Ge Maliyetinin Yıllara Göre Değişimi, 2013-2023, Milyar Dolar



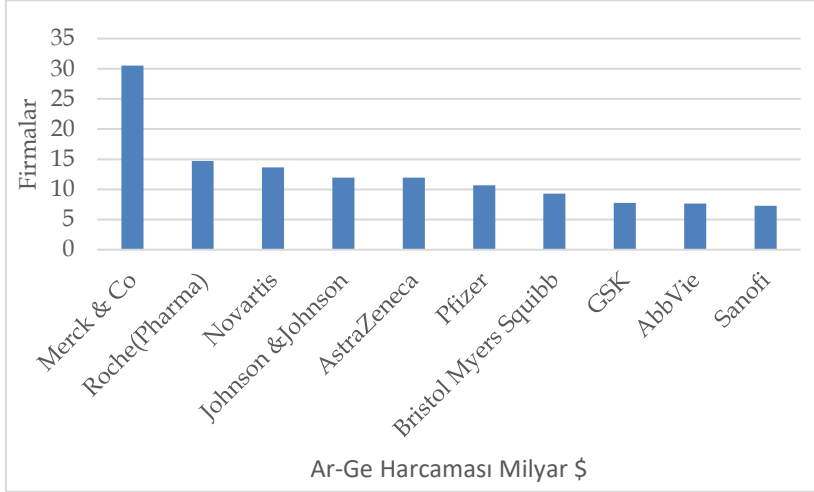
Kaynak : (Deloitte, 2024, s. 6)

Tablo 5: 2024 Dünya Firmaları Yıllık Gelirlerine Göre Ar-Ge Harcamaları ve Oranları

Firmalar	Gelir(\$)	2023 Arge Harcaması (\$)	2023 Arge Oranı
Merck & Co.	60.115.000.000	30.531.000.000	50,79
Pfizer	58.496.000.000	10.679.000.000	18,26
Johnson & Johnson Innovative Medicine	54.759.000.000	11.963.000.000	21,85
AbbVie	54.318.000.000	7.675.000.000	14,13
Roche Pharmaceuticals (Roche Group subsidiary)	51.424.755.120	12.789.403.384	24,87
Sanofi	46.588.819.000	7.277.677.600	15,62
AstraZeneca	45.811.000.000	10.935.000.000	23,87
Novartis	45.440.000.000	11.371.000.000	25,02
Bristol Myers Squibb	45.006.000.000	9.299.000.000	20,66
GSK	37.728.032.000	7.741.412.000	20,52
Eli Lilly and Company	34.124.100.000	9.313.400.000	27,29

Kaynak: (Buntz, 2024, ss. 14-15)

Tablo 5'te 2023 yılı gelir değerlendirmeleri ile 2024 Dünya ilk 11'deki ilaç şirketlerinin gelir sıralaması verilmiştir. En çok geliri olan Merck&Co. 60 Milyar Dolar yıllık gelirinin % 50,8'ini Ar-Ge'ye ayırarak 30,531 Milyar Dolar Ar-Ge harcaması gerçekleştirmiştir. 2. Sırada Eli Lilly and Company gelirinin %27,29 unu 9,3 Milyar Dolar ile Ar-Ge harcamasına ayırmıştır. 3. Sırada Novartis gelirinin % 25 ini 11,4 Milyar dolar ile Ar-Ge harcamasına ayırmıştır. Bu tablodan Ar-Ge ye yapılan yatırımın gelir yansıması da görülmektedir (Buntz, 2024, s. 14). Tablo 5'in grafik olarak gösterimi Grafik 2'de verilmiştir. 2024 yılı itibariyle Dünyada satış ve gelir sıralamasında ilk 10'daki ilaç üretici firmalarının Ar-Ge yatırımları verilmiştir. Bu listedeki ilk şirket olan Merck yaklaşık 30; listenin 10. sırasındaki Sanofi de yaklaşık 7,5 milyar dolar seviyelerinde ilaç Ar-Ge ye yaptığı görülmektedir (Grafik 2).

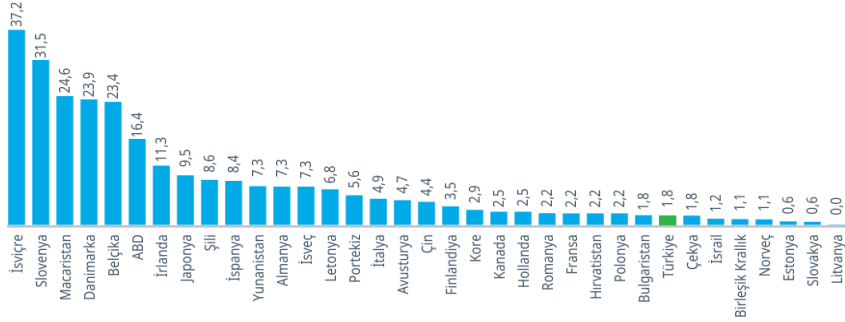
Grafik 2: Dünya’da En Çok İlaç Harcaması Yapan Firmalar, 2024, (Milyar Dolar)

Kaynak: (Buntz, 2024, s. 14)

Küresel anlamda ilaç sektörüne bakıldığında sektörü oluşturan firmaların dağılımında ilk sırayı ABD almaktadır. Sırasıyla ABD’yi Çin ve Avrupa ülke menşeyli firmalar takip etmektedir (EFPIA, 2024, s. 4).

İlaç sanayi, en yüksek katma değer sağlayan sektörler arasında yerini almaktadır. Dünya ilaç sektörü son yıllarda hızlı bir büyüme süreci içerisine girmiştir. Demografik değişim, ortalama yaşam süresinin artışı, hastalık paternlerindeki değişimler, sosyal küreselleşme, sağlık hizmetlerine erişimdeki anlamlı artış ve sosyal devlet olgusunun doğuşu dünya ilaç sektörünün büyümesinde önemli rol oynamıştır. Son yıllarda COVID19 salgınının da sektörün büyümesi üzerinde etkileri olmuştur (TCTB, 2023, s. 1).

Küresel ilaç pazarı, 2023 yılında önceki yıla göre %8,2 büyüyerek 1.607 milyar dolar satış hacmine ulaşmıştır. Ülkelerin 2023 yılı ilaç pazarı büyüklüklerine bakıldığında 727,4 milyar dolar ile ABD en büyük ilaç pazarına sahip ülke olarak küresel ilaç pazarının %45’ini oluşturmaktadır. Bu sıralamada ABD’yi Çin, Japonya, Almanya ve Fransa takip etmektedir. Türkiye, 10,3 milyar dolar ile bu listede 19. sırada yer almıştır. İlaç pazarında daha yüksek paya sahip ülkelerin ilaç Ar-Ge harcamalarının da yüksek olması, ilgili ülkelerin pazar yapısını güçlendirmektedir (IQVIA, 2024, s. 11).

Grafik 3: İlaç Endüstrisinin Toplam Ar-Ge Harcamaları İçindeki % Payı³**Kaynak:** (IQVIA, 2024, s. 50)

İlaç Ar-Ge harcamalarının toplam Ar-Ge harcamaları içerisindeki payının ülkelere göre dağılımında %37,2 ile İsviçre listenin ilk sırasında yer almaktadır. Bu ülkeyi Slovenya (%31,5), Macaristan (%24,6), Danimarka (%23,9), Belçika (%23,4) ve ABD (%16,4) takip ederken, Türkiye (%1,8) bu listede 28. sıradadır (Grafik 3).

Tablo 6: İlaç Ar-Ge Harcamaları, 1990-2022, Milyon Euro

Yıl	Avrupa	ABD	Japonya	Çin
1990	7,766	6,46	3,74	
2000	17,849	20,288	5,406	2,72
2010	27,92	38,64	9,244	1,732
2020	39,442	68,767	9,575	11,084
2022	47,01	71,459	10,363	14,817

Kaynak: (EFPIA, 2024, s. 5)

Tablo 6'ya göre, parasal miktar itibarıyla, ABD ilaç Ar-Ge'sine en çok yatırım yapan ülke olmuştur. Diğer ülkeler normal artış eğilimleri ile devam ederken, Çin sıçramalı çok yatırımları ile dikkat çekmektedir. 2018-2023 döneminde piyasaya sürülen yeni ilaç satışlarının coğrafik dağılımında ABD % 61,5 ile ilk sırada yer alırken, Avrupa % 15,8 ile 2. sırada ve 3. Sırada % 3,9 ile Japonya bulunmaktadır. Türkiye'nin de aralarında bulunduğu Pharmeringing üyesi 21 ülke ise % 3,8 paya sahiptir (EFPIA, 2024, s. 4).

³ OECD 2023 ya da en yakın yıla ait gerçekleşen ya da tahmin verilerden oluşmaktadır.

2. AR-GE ALANINDA YAPILAN ÇALIŞMALAR

Literatürde ilaç Ar-Ge'sini konu alan çok sayıda çalışma vardır. Burada ilaç Ar-Ge'sini nitel veya nicel verilere dayalı olarak ortaya koyan çalışmalar dikkate alınarak bir literatür derlemesi yapılmıştır. Böylece ilaç Ar-Ge'sinin kronolojik olarak daha çok hangi yönüyle araştırıldığı da görülmüş olacaktır.

DiMasi vd. (1995) tarafından yapılan çalışmada, 1963-1989 yılları arasında ABD ilaç endüstrisinde 36 ilaç firması bilgilerine dayanarak firma büyüklüğü, Ar-Ge maliyetleri ve yenilikçi çıktı arasındaki ilişkileri incelemektedir. Çalışmada yeni ilaç geliştirme maliyetlerinin firma büyüklüğü arttıkça azaldığı, keşif ve preklinik geliştirme aşamalarında ilaç Ar-Ge'sinde önemli ölçüde ölçek ekonomilerinin mevcut olduğu, büyük firmaların daha düşük maliyetlerle daha yüksek satışlar elde edebileceğini ve bu nedenle büyük firmaların yenilikçi ilaç geliştirme süreçlerinde avantajlı olduğu ortaya çıkmıştır.

Becker & Lillemark, (2006) tarafından yapılan çalışmada yeni ürün performansını artırmak için ilaç endüstrisinde pazarlama ve Ar-Ge entegrasyonunun sağlanmasında kullanılan mekanizmaların neler olması gerektiğini ortaya koyarak bu işlevleri etkili bir şekilde entegre eden şirketlerin, yenilik ve pazar başarısı açısından daha iyi sonuçlar elde ettiği görülmüştür. Bu sonuçlara ulaşabilmek ilaç firmalarının ilaç eldesinde takip ettiği doğrusal süreci etkileşimli bir sürece dönüştürebilme yeteneği sayesinde olabileceği vurgulanmaktadır.

"Congress Of The United States Congressional Budget Office" ilaç endüstrisinin araştırma ve geliştirmeye (Ar-Ge) yaptığı son harcamalar, yeni ilaç üretimi Ar-Ge maliyetleri, ilaç endüstrisinin yenilikçi ilaçlar geliştirmedeki performansı, hükümetin ilaç araştırmalarındaki rolü ve özel firmaların ilaç Ar-Ge'sine yatırım yapma kararlarında beklenen kârların rolü ile ilgili konuları incelenmiştir (Austin, 2006) .

Rubin vd., (2006) tarafından yapılan çalışmada kimyasal süreç Ar-Ge'sini destekleyen yeni teknolojilerin ilaç eldesinde verimlilik üzerindeki artan etkisini araştırılmış; özellikle, bu teknolojilerin kimyasal süreç araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) faaliyetlerini nasıl dönüştürdüğünü ve ilaç endüstrisinde verimliliği nasıl artırdığını; yüksek verimli otomasyon, veri analitiği ve simülasyon gibi teknolojilerin, kimyasal süreç Ar-Ge'sinde daha hızlı ve daha verimli sonuçlar elde edilmesine nasıl katkıda bulunduğunu; bu teknolojiler, deneysel alanı daraltarak ve daha kullanışlı, tekrarlanabilir veriler sağlayarak karar verme süreçlerini hızlandırdığı belirtilmiştir.

Hefti (2008) tarafından yapılan çalışmada bir öncü bileşiğin klinik aday haline gelmesi için gereksinimleri ve süreçler ele alınmış; ilaç keşfi ve geliştirme sürecinin karmaşıklığını, her programın benzersiz olduğunu ve geri dönüşlerin yaygın olduğu; yeni ilaç adaylarının güvenlik ve toksisite değerlendirmelerinin önemi belirtilmiştir.

Paul vd., (2010) tarafından yapılan çalışmada ilaç endüstrisinde Ar-Ge verimliliğini artırmanın yollarını araştırarak yenilikçi deneme tasarımları, hasta merkezli protokoller, veri ve analitik kullanımı, dış kaynak kullanımı, kaynak tahsisi ve maliyet yönetimi gibi stratejilerin Ar-Ge süreçlerinde olumlu katkılarının olduğu görülmüştür.

DiMasi vd., (2010) tarafından yapılan çalışmada, ABD'de kendi geliştirdiği ilaçlar için klinik onay başarı oranının %16 olduğunu ve tüm bileşikler için bu oranın %19 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, büyük moleküller için klinik onay başarı oranının %32, küçük moleküller için ise %13 olduğunu tahmin edilmiştir.

Pina vd., (2010) tarafından yapılan çalışmada ilaç keşfinin tarihsel gelişimini ve modern ilaç keşif süreçleri ele alınmaktadır. Makale, ilaç keşfinin üç ana dönemi üzerinde durur: 19. yüzyılda şans ve kimyagerlerin sezgilerine dayanan dönem, 20. yüzyılın başlarında yeni ilaç yapılarının bulunması ve güçlü yeni tekniklerin geliştirilmesiyle antibiyotik keşfinde yeni bir dönem ve 21. yüzyılda "Omics" devrimi ile biyofarmasötik ilaçların eldesinde yaşanan artışı ele almaktadır.

Hughes vd., (2011) ilaç keşif sürecinin temel prensiplerini ve aşamalarını açıkladıktan sonra ilaç keşfinin karmaşıklığını ve bu süreçte karşılaşılan zorlukları ele alır. Ayrıca, hedef belirleme, öncü bileşiklerin tanımlanması, optimizasyon ve klinik adayların seçimi gibi erken aşama ilaç keşif süreçlerini detaylandırır. Bu süreçlerin her birinin, başarılı bir ilaç geliştirme için ne kadar kritik olduğunu vurgular.

Pennings & Sereno, (2011) tarafından yapılan çalışmada teknik ve ekonomik belirsizliklerin varlığında farmasötik Ar-Ge yatırım projeleri üzerindeki etkilerinin araştırılmış ve sonuçta her iki belirsizliğin de Ar-Ge opsiyon değeri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Bennani, (2012) tarafından yapılan çalışmada ilaç keşif sürecinde inovasyonun acilen gerekli olduğu; ilaç endüstrisinin karşılaştığı zorlukları ve bu zorlukların üstesinden gelmek için inovasyonun önemini; özellikle, ilaç geliştirme sürecindeki başarı oranlarının düşmesi, patent sürelerinin dolması, ilaç fiyatlandırma baskıları ve daha sıkı düzenleyici ortamlar gibi faktörlerin, ilaç şirketlerinin yeni ilaçlar üretme kapasitesini olumsuz etkilediğini belirtmiştir.

Jibu & Osabe, (2014), ilaç endüstrisinin mevcut yapısını belirlemek adına, politika yapımına ve strateji planlamasına katkıda bulunan kanıtlar sağlamak amacıyla yeni Ar-Ge göstergelerinin oluşturulduğu bu çalışmada keşif ve geliştirme ekseninde ("Klinik Öncesi" → "Aşama 1" → "Aşama 2" → "Aşama 3" → "Başvuru" → "Onay" → "Pazarlama"), patent ve atıf sayılarında yeni Ar-Ge göstergeleri olabileceği ortaya konulmuştur.

Schuhmacher vd., (2016) tarafından yapılan çalışmada ilaç Ar-Ge süreçlerinin verimliliği incelenmektedir. Bu kapsamda, geçmiş yıllara ait verimliliği etkileyen Ar-Ge maliyetleri, zaman çizelgeleri ve başarı olasılıkları gibi performans göstergeleri incelenerek bu göstergeleri en çok etkileyen faktörlerin neler oldukları ortaya konmuştur. Başarı olasılıklarını etkileyen ticari kısıtlar, yüksek başarısız oranları, maliyetlerin sermayelendirilmesi, sektör rekabeti, jenerik rekabet, düzenlemeler ve kamu sağlık sistemi gibi faktörler Ar-Ge üretim sürecinin verimliliğini olumsuz anlamda etkilemektedirler.

Khazabi & Quyen (2017), tarafından yapılan çalışmada ilaç Ar-Ge faaliyetlerini bir hastalığı tedavi etmek için ilaç arama süreci olarak modelleyerek aktif bir ilaç keşif programına sahip ilaç firmalarının hem Ar-Ge'de hem de ürün pazarında stratejik olarak hareket etmesi durumunda, Ar-Ge

analizleri ve yeni keşfedilen ilaçların maliyetinin ve kalitesinin pazar üzerindeki etkisi temsil ettiği belirtilmiştir.

Mohs & Greig (2017) tarafından yapılan çalışmada, temel biyolojik araştırmaların ilaç keşfi ve geliştirme sürecindeki kritik rolünü vurgulama; yeni ilaçların keşfi ve geliştirilmesi sürecinin uzun, karmaşık ve maliyetli olduğunu, bu süreçte birçok biyolojik hedefin dikkate alınması gerektiğini ve her yeni hedefi araştırmak için yeni araştırma araçlarına ihtiyaç duyulabileceğini belirtilir. Temel biyolojik araştırmaların, ilaç geliştirme sürecindeki bilimsel ve operasyonel sorunların çözümüne katkıda bulunarak sürecin verimliliğini artırabileceği ifade edilmiştir.

Romasanta vd. (2020) tarafından yapılan çalışmada ilaç Ar-Ge'si üzerine yapılan inovasyon çalışmalarının artan sayısı ve kapsamında son araştırmalardaki eğilimleri göstermek ve daha fazla araştırma yapılması gereken alanları belirtmek için yeniliklerin geniş ve dinamik literatür haritalandırmasını yapmışlardır. İnovasyon dergilerinde yayınlanan ilaç endüstrisi üzerine çalışılan makalelerin metinsel ve atıf verilerini hibrit küme oluşturmak için kullanarak 3 kategoriden oluşan data karakteristiklerini belirlemişlerdir. Elde ettikleri baskın kategoride giderek daha fazla farklı firmalar arasındaki ilişkilerin ve ilaç keşfi ve geliştirilmesinin işbirlikçi doğasının gerekliliğini ortaya çıkarılmıştır.

Singh vd., (2023) tarafından yapılan çalışmada ilaç keşfi ve geliştirme süreçlerini genel halka ve hasta gruplarına tanıtarak, ilaç keşfinin temel aşamalarını, bu süreçte karşılaşılan zorlukları ve yeni ilaçların geliştirilmesinin önemini açıklar. Ayrıca, ilaç geliştirme sürecinin karmaşıklığını ve bu süreçte yer alan bilimsel ve düzenleyici adımları vurgular.

Literatürdeki çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde ilaç Ar-Ge faaliyetlerinin zorlu bir süreçten oluştuğu, ancak iş birliğinin ve diğer artan etken faktörler dikkate alındığında bu sürecin nisbepeten daha da kolaylaşacağı sonucu çıkarılabilir.

3.TÜRKİYEDE İLAÇ AR-GE YAPISI

Türkiye’de 1926’ya kadar sistematik anlamda ilaç üretimi yapılmamaktadır. 1928’de çıkarılan 1262 sayılı “Tıbbi ve İspençiyari Müstahzarlar Kanunu” ile yerli ilaç sanayinin kurulması ve gelişmesine imkân sağlanmıştır. 11. Kalkınma Planında (TCC-SBB, 2019, s. 80), ülkenin ilaçta rekabet gücünü artırmak ve ülkeyi küresel değer zincirinde daha yüksek bir konuma taşımak amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda yenilik ve Ar-Ge'nin kritik önemi nedeniyle sektörde yeniliği desteklemek için çok sayıda stratejik politika hedefi Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı Stratejik Bütçe Başkanlığı tarafından sunulmuştur (TCC-SBB, 2019, s. 80).

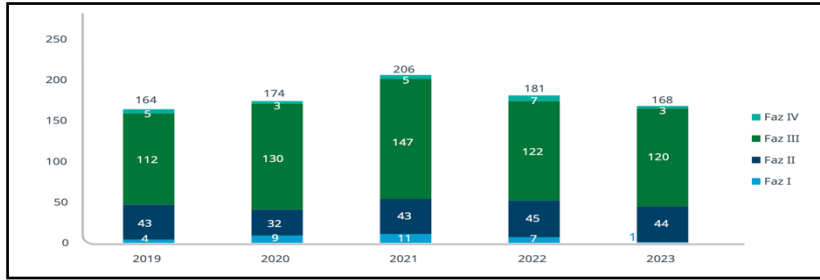
Türkiye ilaç sektörü önemli miktarlarda ve çeşitlilikte üretim ve ihracat olanağına sahip, katma değeri yüksek sektörlerden biri olarak; uluslararası norm ve standartların uygulandığı, özel üretim teknolojisi gerektiren ürünler (biyoteknoloji vb.) dışında her türlü ürünü üretebilen, AB ülkeleri ile kıyaslanabilir bir teknolojik düzeye ulaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen ve Türkiye’de 1984’te yürürlüğe giren "İyi Üretim Uygulamaları" (Good Manufacturing practices-GMP) çerçevesinde gerekli yatırımları yaparak teknolojik alt yapısını güçlendirmiştir. Türkiye’de de ilaç üretim tesisleri Sağlık Bakanlığı’nca sıkı biçimde denetlenmektedir (STB, 2021, s. 9).

Sağlık Bakanlığının girişimleri sonucunda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), aralarında İsviçre, ABD, İngiltere, İrlanda, Almanya, Kanada, Japonya ve Avustralya'nın da bulunduğu Uluslararası İlaç Denetim Birliği (PIC/S) üyeliğine kabul edilmiş olup, 01.01.2018 tarihinden itibaren geçerli olacak üyelikle birlikte TİTCK tarafından yapılan denetimler tüm Dünyada kabul görecektir ve Türkiye'de üretilen ilaçların kalitesi ve güvenliği tescil edilmiştir. Ayrıca, 1990 yılında ABD, Avrupa Birliği ve Japonya ilaç otoriteleri tarafından kurulan ve yayınladığı kılavuzlar ile ilaçların etkili, güvenli ve yüksek kalitede olduğunu garanti etmek için dünya çapında regülasyonların uyumlaştırılmasını amaçlayan ve hâlihazırda tüm dünyada ilaç regülasyonlarını yayımlayan, düzenleyen ve yönlendiren temel kuruluş olan Uluslararası Uyum Konseyi'ne (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH) Kasım 2017'de gözlemci statüsünde katılan TİTCK, üyelik kriterlerinin tamamını yerine getirerek 27 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla aralarında ABD (FDA), Avrupa Birliği (EMA), Japonya (PMDA), İsviçre (Swissmedic), Kanada (Health Canada), Singapur (HSA), Güney Kore (MFDS), Çin (MNPA), Tayvan (TFDA), Brezilya (Anvisa) gibi ilaç otoritelerinin yer aldığı söz konusu Konseye tam üye olarak kabul edilmiştir (ICTB, 2023, s. 4).

Sektörde genellikle lisans altında üretim, fason üretim, jenerik/eşdeğer ilaç üretimi ve antibiyotikler, analjezikler başta olmak üzere birçok ilaç etken maddesi üretimi yapılmaktadır. TÜİK Yıllık Sanayi ve Hizmet İstatistiklerine göre 2023'te, Temel Eczacılık Ürünlerinin ve Eczacılaşa İlişkin Malzemelerin İmalatı grubunda bulunan girişim sayısı 782 ve çalışan sayısı 49.806'dır. Temmuz 2024 itibarıyla, Türkiye'de TİTCK tarafından onaylı 99 ilaç üretim tesisi, 10 radyofarmasötik üretim tesisi, 13 hammadde üretim tesisi, 3 geleneksel bitkisel tıbbi ürün ve 4 özel tıbbi amaçlı diyet gıda üretim tesisi faaliyet göstermektedir (IQVIA, 2023, ss. 36-37). Türkiye'de referans/yenilikçi ilaç üretimi ya da ithalatı yapılmakla birlikte, endüstrinin temel faaliyet alanını eşdeğer/jenerik ilaçlar oluşturmaktadır. Ayrıca, ilaç araştırmaları daha çok, yeni bir molekül bulmak ya da yeni bir ilaç geliştirmek yerine bulunan moleküllerin 2'li, 3'lü kombinasyonlarını, farklı dozaj formlarını ya da eşdeğer/jenerik ürün geliştirmek şeklinde yapılmaktadır.

İlaç Ar-Ges'nin önemli ve oransal anlamda büyük payına sahip olan klinik araştırmaların Faz çalışmaları yıllara göre Grafik 4'te verilmiştir. 2021 yılında yapılan toplam klinik Faz çalışmaları haricinde diğer yıllar toplamı birbirlerine yakın sayılarla devam etmiştir. Faz dağılımında en çok çalışma Faz III'de yapılmıştır. Aynı şekilde en az çalışma Faz I ve Faz IV'de yapılmıştır. Faz II'nin bütün yıllarda aynı sayı ile devam etmesi dikkat çekicidir.

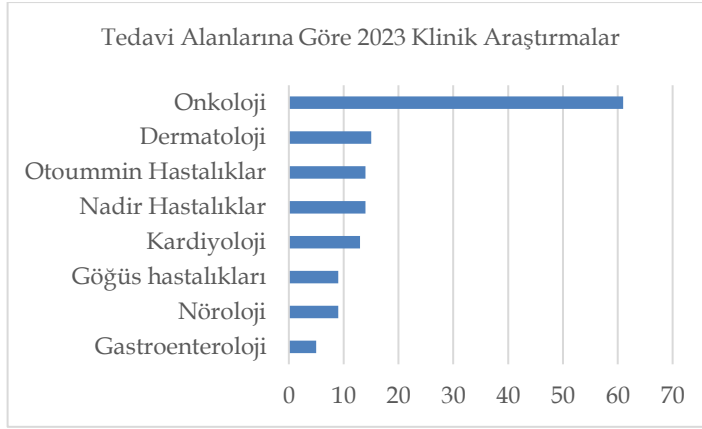
Grafik 4: Türkiye’de Fazlara Göre Yeni Başlayan Endüstri Destekli Klinik Araştırma Sayıları, 2019-2023



Kaynak: (IQVIA, 2024, s. 53) (IQVIA, 2024, s. 53)

Klinik araştırmaların tedavi alanlarına göre dağılımı Grafik 5’de verilmiştir. Tedavi alanları içerisinde zaman ve maliyet açısından en yükseği kanser araştırmalarıdır. Dünyada da genellikle kanser araştırmaları aynı karakteristiğe sahip olmasından her üretici bu tedavi alanına girmemektedir.

Grafik 5: Türkiye’de Yeni Başlayan Endüstri Destekli Klinik Araştırmaların Tedavi Alanlarına Göre Dağılımı, 2023



Kaynak: (IQVIA, 2024, s. 54)

Tablo 7’de üniversite bazlı Klinik deneme Faz I araştırma onayı almış merkezlerden örnekler verilmiştir. Bu merkezlerin yerel anlamda ülke bazlı olarak çoğalarak yapılması Uluslararası seviye klinik araştırma merkezi olması potansiyelinide ortaya çıkaracağı ifade edilmektedir.

Tablo 7: Türkiye’de Sağlık Bakanlığı Tarafından Onaylı Faz 1 Klinik Araştırma Merkezleri

Şehir	Klinik Araştırma Merkezi
İstanbul	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Faz 1 ve Klinik Araştırmalar Merkezi Koç Üniversitesi Hastanesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH - İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Hastanesi Yeditepe Üniversitesi Ar-Ge ve Analiz Merkezi (YÜ-AGAM)
Ankara	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Klinik Araştırma Merkezi Ankara Üniversitesi Hastaneleri Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji Klinik Araştırmalar Ünitesi Faz 1 Merkezi SBÜ Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH Faz 1 Merkezi
İzmir	Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi (ARGEFAR) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi Dokuz Eylül Üniversitesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi
Adana	Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi
Kayseri	Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi

Kaynak: TITCK

Türkiye İlaç üretiminde Dünya standartlarında teknolojik alt yapıya sahip yerli ve yabancı ilaç üretici firmaları bulunmaktadır (STB, 2021). Yerli üretici Ar-Ge yapabilecek sanayi bakanlığı tarafından akkredite olmuş İlaç Ar-Ge sine sahip firma sayısı 2024 itibari ile 41’e çıkmıştır (TİSD, 2025).

Türkiyenin 2023 yılı OECD Ülke verilerine göre toplam Ar-Ge içerisinde İlaç Ar-Ge sine ayırdığı pay %1,8’ olmuştur (IQVIA, 2024, s. 50).

Tablo 8: Türkiye’de İlaç Ar-Ge Harcaması Yapan Firmalar, 2023

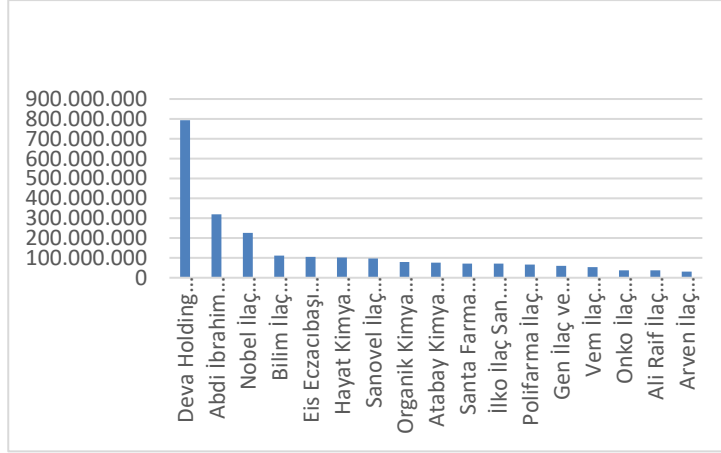
Firmalar	Ar-Ge Harcaması (TL)
Deva Holding A.Ş.	793.367.943
Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.	319.725.111
Nobel İlaç Sanayi Ve Ticaret A.Ş.	225.697.188
Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.	110.747.111
Eis Eczacıbaşı İlaç Sınai ve Finansal Yatırımlar Sanayi ve Ticaret A.Ş.	104.576.000
Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.	97.535.871
Atabay Kimya Sanayi Ve Tic. A.Ş.	75.689.976

Santa Farma İlaç Sanayi A.Ş.	70.838.972
İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.	70.686.850
Polifarma İlaç Sanayi Ve Ticaret A.Ş.	67.063.438
Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri Sanayi Tic. A.Ş.	60.630.990
Vem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.	52.782.693
Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.	38.023.049
Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.	37.277.650
Arven İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.	31.505.217

Kaynak: (Türkishtime, 2023, ss. 36-47)

Tablo 8’de 2023 yılı Türkiye ilaç üretici firmaların ilk 15’teki sıralamasına bakıldığında Deva Holding 793 Milyon TL Ar-Ge harcaması gerçekleştirmiştir. 2. sırada Abdi İbrahim İlaç Sanayi 319 Milyon TL ile Ar-Ge harcaması yapmıştır. Tabloya bakıldığında Arven İlaç 31,5 Milyon TL Ar-Ge harcaması ile sıralamanın en sonunda yer almıştır (Türkishtime, 2023, ss. 36-47). Tablo 7’nin Grafikselsel gösterimi Grafik 6’de verilmiştir.

Grafik 6: Türkiye İlaç Üretici Firmaların Yıllık Ar-Ge Harcamaları, 2023



Kaynak: (Türkishtime, 2023, ss. 36-44)

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yeni bir ilacın elde edilmesinde ilaç Ar-Ge si değeri zincirinde önemli ve ilk sırayı almaktadır. 5.000-10.000 aday molekül ile başlayan ve tamamlanması 15 yıla kadar süren uzun bir Ar-Ge süreci geçirilmektedir. Temel araştırma ile başlayan süreç, ilaç keşfi ve prelinik çalışmalar ile devam etmektedir. Pre-klinik çalışmaların başarıyla tamamlanmasının ardından, hedef tedavinin insanlar üzerindeki güvenilirlik ve etkililiğini doğrulamak üzere klinik araştırma süreci gerçekleştirilmektedir. Düzenleyici kurumların incelemeleri sonucu ruhsat onayı alan ilaçların piyasaya sunulmasının ardından ortaya çıkabilecek istenmeyen etkilerini belirlemek adına güvenliliğinin seviyesini kontrol amaçlı izleme süreci yine devam etmektedir. Yeni ilaç geliştirmenin ortalama maliyeti yaklaşık 2,6 milyar dolar olarak belirtilmiştir. Son 20 yıllık dönemde ilaç geliştirme maliyetlerinin katlanarak arttığı görülmüştür. Bu durumun temel nedeni, bilim ve teknoloji alanındaki ilerlemeler, daha karmaşık

hastalıkların hedeflenmesi ve gen tedavileri gibi alanı yeniden şekillendiren yenilikçi tedavilerin geliştirilmesidir. Türkiye’de yeni bir ilacı üretilmiyor olması birçok faktörlere bağlıdır. Bu faktörlerden bazıları aşağıda öneri olarak verilmeye çalışılmıştır.

Yapılan araştırmalarda ilaç Ar-Ge’sinde klinik denemeler aşamasında katılım süreçlerinin daha kısa ve katılımcılar lehine düzenlenmesi bu safhaların maliyet ve zaman gereksinimlerini azlatacağını göstermektedir. Aynı şekilde bütün Ar-Ge aşamalarında gerekli finansman tedarikinin süreçlerin hedef ve maliyet noktasına olumlu etki edeceği çok açık bir şekilde görülmektedir. Çünkü Ar-Ge’nin temel parametrelerinden en önemlilerinden birisi yeterli bütçenin olmasıdır.

Türkiye’de ilaç sektörüne yönelik olarak sektörün büyümesini ve yenilikçiliği teşvik etmek amacıyla; vergi indirimleri, nakdi hibeler, KOBİ’lere özel teşvikler, üniversite-sanayi iş birliğini destekleyen programlar ve ilaç geliştirme projelerine yönelik özel destekler gibi farklı şekillerde çeşitli mekanizmalarla Ar-Ge destek ve teşvikleri sağlandığı görülmektedir. İlaç firmalarının Ar-Ge harcamalarını azaltarak, yeni ilaçların ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini hızlandırmayı amaçlayan genellikle STB, Sanayi ve Teknoloji bakanlığı nezdinde TÜBİTAK (Türkiye Bilimsel Ve Teknoloji Araştırma Kurumu) TEYDEP ve ARDEP Destekleri, STB Milli Teknoloji Hamlesi – Teknoloji Destekleri, Sanayi Tezleri (San-Tez) Destekleri, Avrupa Çerçeve programları ile kamu tarafından sağlanan bu destekler inovatif adımların atılması için gerekli olmakla beraber yeterli olmadığı gözlemlenmektedir. Türkiye’de kamu teşvikleri anlamında ister Sanayi bakanlığının yetkilendirdiği TÜBİTAK veya Ticaret bakanlığı tarafından organize edilen teşvikler olsun ister vergilendirme anlamında maliye bakanlığının düzenlemeleri olsun ihtiyacı karşılamakta doğal olarak yeterli olmadığı için bu konuda diğer ulusların yöntem olarak kullandıkları bağış fonları ve özel sektör fon altyapıları ile bütçe desteği yapılabilme yolları araştırılmalı ve uygulanmalıdır. Başarılı geliştirmeyi teşvik etmekte Devlet veya özel fonlamalar ile ilaç geliştirme için ön fonlama olarak adlandırılan "itme" fonlaması ve "çekme" mekanizmaları olan ödüllendirme metodları kullanılabilir. Örnek olarak ABD’de 2007’de yasalaşan ve FDA tarafından yönetilen bir çekme mekanizması ile sıtmayı ve tüberkülozu hedef alan yeni ilaçlar için Ar-Ge teşvik etme modeli kullanılmaktadır. Yine aynı şekilde Çin Hükümeti ilaç sektöründe Ar-Ge’yi teşvik etmek amaçlı olarak biyoteknolojilere özel önem verdiği ve ilaç sektöründe yeni ürün ve süreçlerin üretimini teşvik etmek için sübvansiyonlar, vergi teşvikleri ve özel yüksek teknoloji bölgelerinin kurulması şeklinde önemli destek sağlamaktadır. Bu anlamda uygulanabilir özendirici çalışmalar ve politikalar yapılmalıdır. Mevzuat ve regülasyonlar çerçevesinin zaman kaynağını ve diğer faktörlerin de yer aldığı verimliliği artırmak adına yeniden değerlendirilmesi ilaç Ar-Ge sürecine ve üretim verimliliğine olumlu katkı yapacaktır. Örnek olarak mevzuat uygulayıcılarının, Türkiye’de TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu) onay sürelerini daha verimli olabilecek şekilde başarılı ilaç modellerinde kullanmaları bu anlamda çok büyük katkı sağlayacaktır.

Rekabet edebilmenin önemli unsuru olan inovasyonun ilaç Ar-Ge’sinde daha da önem kazanmasından kaynaklı olarak yenilikçi ilaç politikaları geliştirilmelidir. Beşerî kaynakların niteliklendirilmesi diğer bileşenler kadar ve hatta daha fazla önemlidir. Bu sebeple nitelikli insan kaynağı alt yapısını erken eğitim aşamalarında özgün yönlendirme ile yeniden ele alınması gerekmektedir. Gerekirse ilaç Ar-Ge’sine yönelik eğitim sektörünü oluşturmalıdır. Teknolojik

gelişmelerin güncel ve hızlı bir şekilde adaptasyonunun sağlanması yapılmalıdır. İlaç Ar-Ge'si bağımlılığını azaltmak adına süreci meydana getiren bütün bileşenleri iyileştirmek için sektör birlikteliğini ulusal anlamda oluşturmak ve muhafaza etmek gerekmektedir. Devlet, akademi ve sektörün birlikteliği çerçevesinde her bir aşamada yapılması gereken vazifeler titizlikle yerine getirilmelidir. İşin doğası gereği Uluslararası iş birliklerini sürekli ve verimli kılma gayretinde olunmalıdır. Yukarıda sayılan iyileştirme önerilerinin eksik, noksan vb. yetersizlikleri, rekabet edebilme seviyesine ulaşma ve bağımlılığı azaltma kabiliyetlerini bloke etmektedir.

ETİK BEYAN

Yazarlar çalışmanın tüm süreçlerinin araştırma ve yayın etiğine uygun olduğunu, etik kurallara ve bilimsel atıf gösterme ilkelerine uyduğunu beyan etmektedir. Araştırma etik izni gerektirmemektedir.

YAZAR KATKI ORANI

Fikir: 1.yazar, 2.yazar. Tasarım: 1.yazar, 2.yazar. Denetleme: 1.yazar, 2.yazar. Kaynaklar: 1.yazar, 2.yazar. Malzemeler: Yok. Veri Toplama ve İşleme: 1.yazar, 2.yazar. Analiz ve Yorum: 1.yazar, 2.yazar. Literatür Taraması: 1.yazar, 2.yazar. Yazı Yazan: 1.yazar, 2.yazar. Eleştirel İnceleme: 1.yazar, 2.yazar.

FİNANSAL DESTEK

Bu çalışma mali olarak desteklenmemiştir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKÇA

- Austin, D. H. (2006). *Research and development in the pharmaceutical industry*. Congressional Budget Office.
- Becker, M. C., & Lillemark, M. (2006). Marketing/R&D integration in the pharmaceutical industry. *Research Policy*, 35(1), 105–120. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2005.08.006>
- Bennani, Y. L. (2012). Drug discovery in the next decade: Innovation needed ASAP. *Drug Discovery Today*, 17, S31–S44. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.12.007>
- Blau, G. E., Pekny, J. F., Varma, V. A., & Bunch, P. R. (2004). Managing a portfolio of interdependent new product candidates in the pharmaceutical industry. *Journal of Product Innovation Management*, 21(4), 227–245. <https://doi.org/10.1111/j.0737-6782.2004.00075.x>
- Blau, G., Mehta, B., Bose, S., Pekny, J., Sinclair, G., Keunker, K., & Bunch, P. (2000). Risk management in the development of new products in highly regulated industries. *Computers & Chemical Engineering*, 24(2–7), 659–664. [https://doi.org/10.1016/S0098-1354\(00\)00388-4](https://doi.org/10.1016/S0098-1354(00)00388-4)
- Buntz, B. (2024). *Pharma 50: The 50 largest pharmaceutical companies in the world*. Drug Discovery Trends. <https://www.drugdiscoverytrends.com/pharma50/>

- Cummings, J. L., Morstorf, T., & Zhong, K. (2014). Alzheimer's disease drug-development pipeline: Few candidates, frequent failures. *Alzheimer's Research & Therapy*, 6(4), 37. <https://doi.org/10.1186/alzrt269>
- Deloitte. (2024). *Deloitte report 14th edition: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2023*. <https://www.deloitte.com/content/dam/assets-zone2/ch/en/docs/about/2024/ch-lshc-randd-roi-report-14th-edition-2024.pdf>
- DiMasi, J. A., Feldman, L., Seckler, A., & Wilson, A. (2010). Trends in risks associated with new drug development: Success rates for investigational drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(3), 272–277. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.295>
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Vernon, J. (1995). R&D costs, innovative output and firm size in the pharmaceutical industry. *International Journal of the Economics of Business*, 2(2), 201–219. <https://doi.org/10.1080/758522770>
- DiMasi, J. A., Hansen, R. W., & Grabowski, H. G. (2003). The price of innovation: New estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, 22(2), 151–185. [https://doi.org/10.1016/S0167-6296\(02\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(02)00126-1)
- Drews, J. (2000). Drug discovery: A historical perspective. *Science*, 287(5460), 1960–1964. <https://doi.org/10.1126/science.287.5460.1960>
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations [EFPIA]. (2024). *The pharmaceutical industry in figures 2024*.
- Hefti, F. F. (2008). Requirements for a lead compound to become a clinical candidate. *BMC Neuroscience*, 9(S3), S7. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-S3-S7>
- Hopkins, A. L., & Groom, C. R. (2002). The druggable genome. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1(9), 727–730. <https://doi.org/10.1038/nrd892>
- Hughes, J., Rees, S., Kalindjian, S., & Philpott, K. (2011). Principles of early drug discovery. *British Journal of Pharmacology*, 162(6), 1239–1249. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations [IFPMA]. (2021). *The pharmaceutical industry and global health: Facts and figures 2021*. <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2021/04/IFPMA-Facts-And-Figures-2021.pdf>
- IQVIA. (2020). *Türkiye için klinik araştırma stratejisinin faydaları*.
- IQVIA. (2023). *Türkiye ilaç sektörü raporu*. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AIFD).
- IQVIA. (2024). *Türkiye ilaç sektörü raporu*.
- Jibu, M., & Osabe, Y. (2014). Refined R&D indicators for pharmaceutical industry. 2014 *IEEE International Conference on Management of Innovation and Technology* içinde (ss. 549–554). IEEE. <https://doi.org/10.1109/ICMIT.2014.6942484>
- Kandi, V., & Vadakedath, S. (2023). Clinical trials and clinical research: A comprehensive review. *Cureus*, 15(2), e35077. <https://doi.org/10.7759/cureus.35077>
- Khazabi, M., & Quyen, N. V. (2017). The search for new drugs: A theory of R&D in the pharmaceutical industry. *Journal of Economic Studies*, 44(5), 690–726. <https://doi.org/10.1108/JES-04-2016-0082>
- Liu, Y., Zhang, S., Liu, K., Hu, X., & Gu, X. (2024). Advances in drug discovery based on network pharmacology and omics technology. *Current Pharmaceutical Analysis*, 21(1), 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.cpan.2024.12.002>

- Mestre-Ferrandiz, J., Sussex, J., & Towse, A. (2012). *The R&D cost of a new medicine*. Office of Health Economics.
- Mohs, R. C., & Greig, N. H. (2017). Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 3(4), 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005>
- Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., & Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: The pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(3), 203–214. <https://doi.org/10.1038/nrd3078>
- Pennings, E., & Sereno, L. (2011). Evaluating pharmaceutical R&D under technical and economic uncertainty. *European Journal of Operational Research*, 212(2), 374–385. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2011.01.043>
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America [PhRMA]. (2021). *PhRMA membership survey 2021*.
- Pina, A. S., Hussain, A., & Roque, A. C. A. (2010). An historical overview of drug discovery. A. C. A. Roque (Ed.), *Ligand-Macromolecular Interactions in Drug Discovery* içinde (Cilt 572, ss. 3–12). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-244-5_1
- Pognan, F., Beilmann, M., Boonen, H. C. M., Czich, A., Dear, G., Hewitt, P., Mow, T., Oinonen, T., Roth, A., Steger-Hartmann, T., Valentin, J.-P., Van Goethem, F., Weaver, R. J., & Newham, P. (2023). The evolving role of investigative toxicology in the pharmaceutical industry. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(4), 317–335. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00633-x>
- Romasanta, A. K. S., van der Sijde, P., & van Muijlwijk-Koezen, J. (2020). Innovation in pharmaceutical R&D: Mapping the research landscape. *Scientometrics*, 125, 1801–1832. <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03710-z>
- Rubin, A. E., Tummala, S., Both, D. A., Wang, C., & Delaney, E. J. (2006). Emerging technologies supporting chemical process R&D and their increasing impact on productivity in the pharmaceutical industry. *Chemical Reviews*, 106(7), 2794–2810. <https://doi.org/10.1021/cr0406836>
- Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı [STB]. (2021). *İlaç sektörü raporu 2021*.
- Schlender, M., Hernandez-Villafuerte, K., Cheng, C.-Y., Mestre-Ferrandiz, J., & Baumann, M. (2021). How much does it cost to research and develop a new drug? A systematic review and assessment. *Pharmacoeconomics*, 39(11), 1243–1269. <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01065-y>
- Schuhmacher, A., Gassmann, O., & Hinder, M. (2016). A review of the pharmaceutical R&D efficiency: Costs, timelines, and probabilities. *Value Creation in the Pharmaceutical Industry: The Critical Path to Innovation* içinde (ss. 60–79). Wiley-VCH.
- Singh, N., Vayer, P., Tanwar, S., Poyet, J.-L., Tsaioun, K., & Villoutreix, B. O. (2023). Drug discovery and development: Introduction to the general public and patient groups. *Frontiers in Drug Discovery*, 3, 1201419. <https://doi.org/10.3386/fddsv.2023.1201419>
- T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı [TCC-SBB]. (2019). *On birinci kalkınma planı 2019-2023*.
- T.C. Ticaret Bakanlığı [TCTB]. (2023). *İlaç ve eczacılık 2023 raporu*.

- Tüm İlaç İşverenler Sendikası [TİSD]. (2025). *İlaç sektörü akredite Ar-Ge merkezi sayısı*.
https://www.tisd.org.tr/digerSektorDetay.aspx?set_id=2
- Turkishtime. (2023). *Ar-Ge 250: Türkiye'nin en çok Ar-Ge harcaması yapan şirketleri*.
<https://turkishtimedergi.com/arge250/index.html>