

TÜRKİYE'DE TERAPÖTİK PROTEİN ÜRETİM SEKTÖRÜ STRATEJİK ANALİZİ

Jenerik İlaçların Terapötik Protein Pazarındaki Yeri ve Rekabet Stratejileri

Jenerik ilaçlar temel olarak halihazırda piyasada bulunan markalı ilaçlarla aynı özelliklere sahip olmalıdırlar. ABD, AB ve Japonya'da henüz biyojenerik ilaçlarla ilgili düzenlemelerin yapılmamış olması ve pazara girmek için çeşitli engellerin olması, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelere çeşitli avantajlar sağlamaktadır. ABD, AB ve Japonya'daki biyojenerik pazara girmeye hazırlanan şirketler bu durumdan dolayı, stratejilerini geliştirmekte olan ülkelere doğrudan yatırım yapma ya da yerel bir ortak arayışı üzerine kurmaya başlamışlardır. Türkiye'de biyojenerik ürün alanında faaliyet göstermek isteyen firmalar bu firmaları kendilerine

stratejik ortak olarak seçerek hem maliyet bakımından büyük tasarruflar sağlayabilir hem de know-how transferiyle bu sektörde bilgi birikimini inanılmaz ölçüde geliştirebilir. Tablo 4-1'de gelişmiş ülkelerde faaliyet gösteren büyük biyojenerik şirketlerin ve uzmanlık alanlarının bir listesi verilmiştir.

Bir diğer yol da doğrudan üretim yapmaktır. Kaynakları kısıtlı olan Türkiye'de böyle bir işe girişmeden önce çok detaylı bir analiz yapmak gereklidir. İşte bu raporun esas amacında Türkiye'de biyojenerik ilaç üretiminin olabirliğini araştırmak ve sunmaktır. Biyojenerik ilaçların pazarda rekabet edebilmesi için sağlaması gereken belli başlı kriterler şöyle tespit edilmiştir:

Tablo 4-1. Piyasadaki Büyük Biyojenerik Üreticiler 2002

Üretici firma	Merkezi	Uzmanlık Alanları
Apotex	Kanada	v.y.
Barr Laboratories	ABD	v.y.
Bio-Technology General	ABD	İnsülin
Cangene	Kanada	Koloni uyarıcı faktörler ve büyüme hormonları
E. Merck (Merck KggA)	Hindistan	Büyüme hormonu ve interferonlar
GeneMedix	İngiltere	Koloni uyarıcı faktörler, interferon, eritropoetin, insulin, interlökin ve büyüme hormonları
Ivax	ABD	Koloni uyarıcı faktörler, interferon ve büyüme hormonları
LG Chemicals	Güney Kore	Eritropoetin, insülin ve interferonlar
Microbix Systems	Kanada	Plasminojen aktivatörler
Rhein Biotech	Hindistan, Arjantin	v.y.
Sicor	ABD	Koloni uyarıcı faktörler, interferon, eritropoetin ve büyüme hormonları
Stada	Almanya	Eritropoetin, interferon ve koloni uyarıcı faktörler
Teva	İsrail	Büyüme hormonları
v.y. veri yok		
Kaynak: Datamonitor		

Şekil 4-1. Biyojenerik Rekabetin En Uygun Olduğu Terapötik Protein Sınıfları

	Büyük Pazar	Yüksek kar marjı	Düşük rekabet	Basit formül	Patent sorunu yok	Rekabete uygunluk
Eritropoetiner						
İnsülinler						
İnterferonlar						
Kan faktörleri						
Monoklonal antikorlar						
Koloni uyarıcı faktörler						
Büyüme hormonları						
İnterlökinler						
Büyüme faktörler						
Terapötik aşılarda						
Enzimler						

Anahtar



Rekabet için uygun değil



Rekabet için düşük potansiyel



Potansiyel var



Yüksek potansiyel var



Biyojenerik rekabet için maksimum potansiyel

- pazarın büyük olması
- kar marjının yüksek olması
- rekabetin az olması
- maliyet unsurunun ilaç fiyatı üzerindeki etkisinin göreceli olarak az olması
- ilaç formüllerinin kopyalanabilir olması
- formüllerin patent sorunu olmaması

Bu kriterler altında Tablo 3-7'ye tekrar kabaca bakıldığında en başta Epogen'in Türkiye'de üretilmesi ideal görünmektedir. Daha ayrıntılı bir analiz ise Şekil 4-1'de verilmiştir.

Stratejik Olarak Türkiye'de Üretilip Pazarlanabilecek Terapötik Proteinler

İnnovatif Ürün mü, Jenerik Ürün mü?

Türkiye'de üretilip pazarlanabilecek terapötik proteinlerin seçiminde, ekonomik kriterlerin yanında bilimsel ve teknolojik kriterleri de göz önünde bulundurmak gerekir. Bu açıardan bakıldığında, ilk seçimin "innovatif" ve "jenerik" ürün/ürünler arasında yapılması gerekir. İnnovatif (yeni) bir ürünün geliştirilip pazara sunulabilmesi için, her şeyden önce ürün adayının bulunması ve patente korunma altına alınması gerekir. Daha sonra ürün adayının pilot olarak üretimini yapılması, preklinik ve klinik çalışmalarla etkinliğinin ve güvenliğinin ispatlanması, ve ruhsatlandırılması söz konusu olabilecektir. En iyimser tahminlere göre, bir ürün adayının bulunup patentlenmesinden sonra ilaç olarak hastaya sunulma aşamasına gelebilmesi için 10 yıl gerekmektedir. Ayrıca, böyle bir ürünün ortaya çıkması yaklaşık 500 milyon dolarlık bir harcama gerektirir. Dolayısıyla, Türkiye'de innovatif terapötik protein üretimi bugünkü koşullarda mümkün değildir.

Türkiye'de üretilip pazarlanacak olan bir terapötik proteinin "jenerik" olması gerekir. Jenerik ürünler, patente korunmamış, veya patent süresi dolmuş, innovatif ürün benzerleridir. Bir ürünün jenerik olabilmesi için, etken maddesinin innovatif ürününkiyle aynı fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri taşıması, bitmiş müstahzarın, innovatif müstahzarla aynı ilaç formu ve dozunda, ve aynı endikasyonlarda

kullanılması gerekmektedir. Bu özellikleri taşıyan bir jenerik ürün, klinik denemelere gerek duyulmaksızın "kısıtlanmış başvuru" yöntemi ile ruhsatlandırılabilir. Türk Patent Enstitüsü internet sayfasında sunulan Türkiye patentleri listesindeki verilere göre, Türkiye'de veya başka ülkelerde halen ilaç olarak kullanılmakta olan innovatif terapötik proteinlerden hiç birisi Türkiye'de patentli değildir. Dolayısıyla, bu çalışmada ticari potansiyel olarak öne çıkan terapötik proteinlerin tamamının üretilip Türkiye'de pazarlanması, teorik olarak, patent açısından yasal olacaktır. Ancak, böyle bir ürün ya da ürün demetinin yurtdışı pazarlaması söz konusu olacaksa (ki olmalıdır), pazarlama potansiyeli, ABD, Japonya, AB gibi ülkelerin dışındaki coğrafyada olacaktır. Diğer bir deyişle, bu tür ürünleri, Asya, Orta-Doğu, Afrika ve Güney Amerika ülkelerinde pazarlamak yasal olarak mümkündür. Diğer önemli bir husus ise, adı geçen ürünlerin bir çoğu ya patent koruması altında değildir, ya da patent koruma süresi dolmuş ya da dolmak üzeredir. Bunlara örnek olarak, epoetin-alfa, insulin, filgrastim, interferon beta-1a ve interferon alfa-2b verilebilir.

Hangi Jenerik Ürünler?

Tablo 4-2, üretim teknolojilerine göre sınıflandırılmış olarak, patent süresi dolmuş veya dolmak üzere olan terapötik proteinlerin küresel rekabete uygunluk derecelerini ve 2010 yılı için tahmin edilen Türkiye pazar paylarını göstermektedir.

*Enzimler grubunun potansiyeli yüksek olmakla birlikte, bu ürünün tek başına potansiyeli düşüktür. Kaynaklar: ABN-AMRO, 2001; Datamonitor 2002; bu rapordaki tablo 3-5, tablo 3-6 ve şekil 4.1

Bu tablodaki verilerden hareketle, üretime en uygun biyojenerik ilaçlar şöyle sıralanmaktadır:

1. Eritropoetin-alfa (küresel rekabete yüksek derecede uygun ve pazar payı yüksek)
2. Interferon-alfa-2b (küresel rekabete uygun ve pazar payı yüksek)
3. İnsülin (küresel rekabete uygun ve pazar payı yüksek)

Tablo 4-2. Jenerik Olmaya Aday Terapötik Proteinlerin Üretim Teknolojileri, Küresel Rekabete Uygunluk ve Türkiye Pazar Paylarına Göre Karşılaştırması

Üretim Sistemi	İnnovatif Ürün	Jenerik Adı	US Patent Bitişi	Grubu	Küresel Rekabete Uygunluk	2010 Türkiye Pazar Payı(%)
Memeli Hücresi	Epogen®	Epoetin-alfa	2004	Eritropoetin	Yüksek	23
	Procrit®	Epoetin-alfa	2004			
	Avonex®	İnterferon -1a	2003	İnterferon	Orta	12
	Ceredase®	Alglucerase	2001	Enzim	Yüksek	v.y
	Cerezyme®	İmiglycerase	2001			
	Synagis®	Palivizumab	2005	Mono. Antikor	Düşük	v.y.
	Activase®	Alteplase	2005	Enzim	Yüksek	v.y.
	Albutein®	Albumin	2006	Kan F.	Orta	v.y.
Maya	Novolin®	İnsülin	2002	İnsülin	Orta	18
Bakteri	Humulin®	İnsülin	2002			
Kim. Sentez	Rebetron?	İnterferon -2b	2001	İnterferon	Orta	18
	Intron® A	İnterferon -2b	2002			
	Neupogen®	Filgrastim	2006	Koloni U. F.	Yüksek	4
	Humatrope®	Somatropin	2003	Büyüme Hormonu	Orta	4
	Nutropin®	Somatropin	2003			
	Protropin®	Somatrem	2005			
	Geref®	Sermorelin	2004			

4. İnterferon-beta-1a (küresel rekabete uygun, pazar payı orta)
5. Filgrastim (küresel rekabete yüksek derecede uygun, fakat pazar payı düşük)
6. Büyüme hormonu (küresel rekabete uygun, fakat pazar payı düşük)

Hangi Teknoloji?

Rekombinant terapötik proteinlerin ilaç haline getirilmesi 4 ana aşamadan oluşur:

- 1- Rekombinant terapötik protein üreten konakçı hücrelerin elde edilişi ve Ana Hücre Bankası'nın (Master Cell Bank) oluşturulması;
- 2- Bioreaktör veya fermentörlerde geniş ölçekli hücre kültürü ile, rekombinant proteinin üretimi;
- 3- Rekombinant terapötik proteinin bulunduğu ortamdan ayrıştırılarak en yüksek saflıkta elde edilmesi,
- 4- Etken maddenin formülasyonu ve bitmiş farmasötik ürünün elde edilerek ambalajlanması.

Buna göre, genel olarak sözü geçen terapötik proteinler benzer bir yaklaşımla üretilse de, kullanılacak teknolojisini, yukarıda sözü edilen üretim basamaklarından ilk 2 basamağı (ana hücre bankasının kurulması, etken maddenin üretilmesi) için, hedeflenen ürün veya ürünlere göre belirlemek gerekecektir. Hatta, üçüncü basamakta (terapötik proteinleri içeren bakteri ve memeli hayvan kültür sıvılarından etken maddenin saflaştırılmasında) aynı teçhizat ve düzenekleri kullanmamak risk yönetimi açısından rasyonel bir yaklaşım olacaktır.

Memeli hayvan hücre kültürü (genellikle Chinese Hamster Ovary/CHO hücreleri), bakteri fermentasyonuna göre bir takım dezavantajlara sahiptir. Memeli hayvan hücre kültürleri her birisinin kapasitesi 5-10 litreyi geçmeyen, ve sürekli otomatik kontrol gerektiren biyoreaktörlerde bir kaç hafta süreyle yapılmakta, ortama salınan terapötik protein hammaddesi, perfüzyon yolu ile zaman zaman toplanmakta,

bu şekilde biriktirilen kültür sıvıları daha sonra etken madde saflaştırılmasında kullanılmaktadır.

Bakteri fermentasyonu, diğerine göre daha ucuz ve kolay olan bir teknolojidir.

Türkiye'de üretme potansiyeli açısından öne çıkan 6 terapötik proteinden ikisi (eritropoetin ve interferon-beta) memeli hayvan hücrelerinin reaktörlerde büyütülmesi ile elde edilmektedir. Diğer 4 ürün (insülin, interferon-alfa, filgrastim, büyüme hormonu) ise E.coli bakterilerinin fermentasyonu ile elde edilmektedir.

Üretim teknolojisindeki görece daha fazla olan zorluklara karşın, Türkiye'de kurulacak olan bir üretim tesisinin kuruluş aşamasında, memeli hayvan hücre kültürü teknolojisine dayanan eritropoetin ve interferon-beta üretimini hedeflemesi gerektiğine inanıyoruz. Bunun 2 önemli gerekçesi vardır. Birincisi, eritropoetin en azından önümüzdeki on yıl içinde, pazar payı ve pazar büyüme hızı açısından özel bir konumda olmasıdır. Diğer gerekçe ise şudur: küresel terapötik protein pazarında en yüksek büyüme potansiyeline sahip olan monoklonal antikor grubu ilaçlar memeli hayvan hücre kültürü ile üretilmek zorundadır. Bu grup ilaçların üretiminde bakteri veya maya fermentasyonu kullanılamaz. Bu tür ilaçlarda beklenen hızlı talep artışı karşılama için, memeli hayvan hücre kültürü kullanan tesislere gerek duyulacaktır. Dünyadaki mevcut kapasitenin bir kaç yıl içinde açık vermeye başlaması beklenmektedir (Datamonitor, 2002). Dolayısı ile, bu alanda elde edilecek bilgi birikimi (know-how) ve oluşturulacak üretim kapasitesi, aynı zamanda, başka ilaç firmaları için terapötik protein etken maddesi elde edilmesinde kullanılarak, yatırım verimliliği artırılabilir.

Sonuç olarak, Türkiye'de kurulacak olan jenerik terapötik protein türü ilaç üreticisi firmanın ilk hedefi, memeli hayvan hücre kültürü teknolojisine dayalı olarak eritropoetin-alfa [EPO] üretimi olmalıdır.