

TÜRKİYE'DE TERAPÖTİK PROTEİN ÜRETİM SENARYOSU

Üretici Firmanın Bilimsel, Teknolojik ve İdari Organizasyonu

Genel olarak ilaç imalatı, özel olarak terapötik ürünlerin imalatı, GMP (good manufacturing practice) kurallarına sıkı sıkıya uyularak yapılmalıdır. Bu kurallar, AB'de "Guide to Good Manufacturing Practice in the European Community, Vol. IV-Rules Governing Medicinal Products in the European Community/Avrupa Birliğinde İyi İmalat Tatbikat Rehberi: Cilt IV-Avrupa Birliğinde Tıbbi Müstahzarlarını yöneten kurallar" resmi belgelerinde ve ABD' de FDA'nın benzer resmi belgelerinde ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Bu tür belgelerin felsefesine uygun olarak hazırladığımız organizasyonun ana hatları aşağıda sunulmaktadır.

Yönetim Organizasyonu

Kurulacak firmanın yönetim organizasyonu ve personel dağılımı Şekil 5-1'de gösterilmiştir.

Firmanın aşağıdaki birimlerden oluşması öngörülmelidir:

- 1-Yönetim Kurulu ve Genel Koordinatörlük
- 2-AR-GE ve Kalite Yönetim Bölümü
- 3- Etken Madde Üretim Bölümü
- 4-İlaç Üretim Bölümü
- 5-İdare Bölümü

Bu bölümler Şekil 5-1 de izah edildiği gibi alt birimlerden oluşmalıdır.

Genel Kurallar

Bina ve teknik altyapı planlama aşamasında aşağıdaki hususları dikkate almalıdır. İlaç üretim yerleri temiz-odalar/clean-rooms formatında hazırlanmalıdır.

Bu odalara hava sirkülasyonu HEPA filtreler aracılığı ile kontrol edilmeli, duvarlar kaygan ve kir tutmayan maddelerden inşa edilmeli, alet-teçhizat kolayca temizlenebilir ve bir birisi ile karışmayacak biçimde döşenmelidir. Temiz odalara insan ve materyal giriş-çıkışları özel olarak düzenlenmiş sistemler kullanılarak gerçekleştirilmelidir.

Temizleme, dekontaminasyon ve sanitasyon (Cleaning, Decontamination, Sanitation) CDS sistemi kurulmalı, genel imal sahası ve üretim teçhizatı bu sistemle düzenli olarak denetim altında tutulmalıdır. Üretim her aşamasında enjeksiyon kalitesinde su (WFI) kullanılmalı, bu suyun lokal olarak üretimi ve tesis içinde dağıtımı için özel bir düzenek bulunmalıdır.

İmalatın her aşamasında dokümantasyon/belgeleme sistemi yerleştirilmeli, SOPler, imalat formülasyonları, işlem ve imalat protokolleri yazılı olmalı ve bu protokoller sürekli gözden geçirilmelidir.

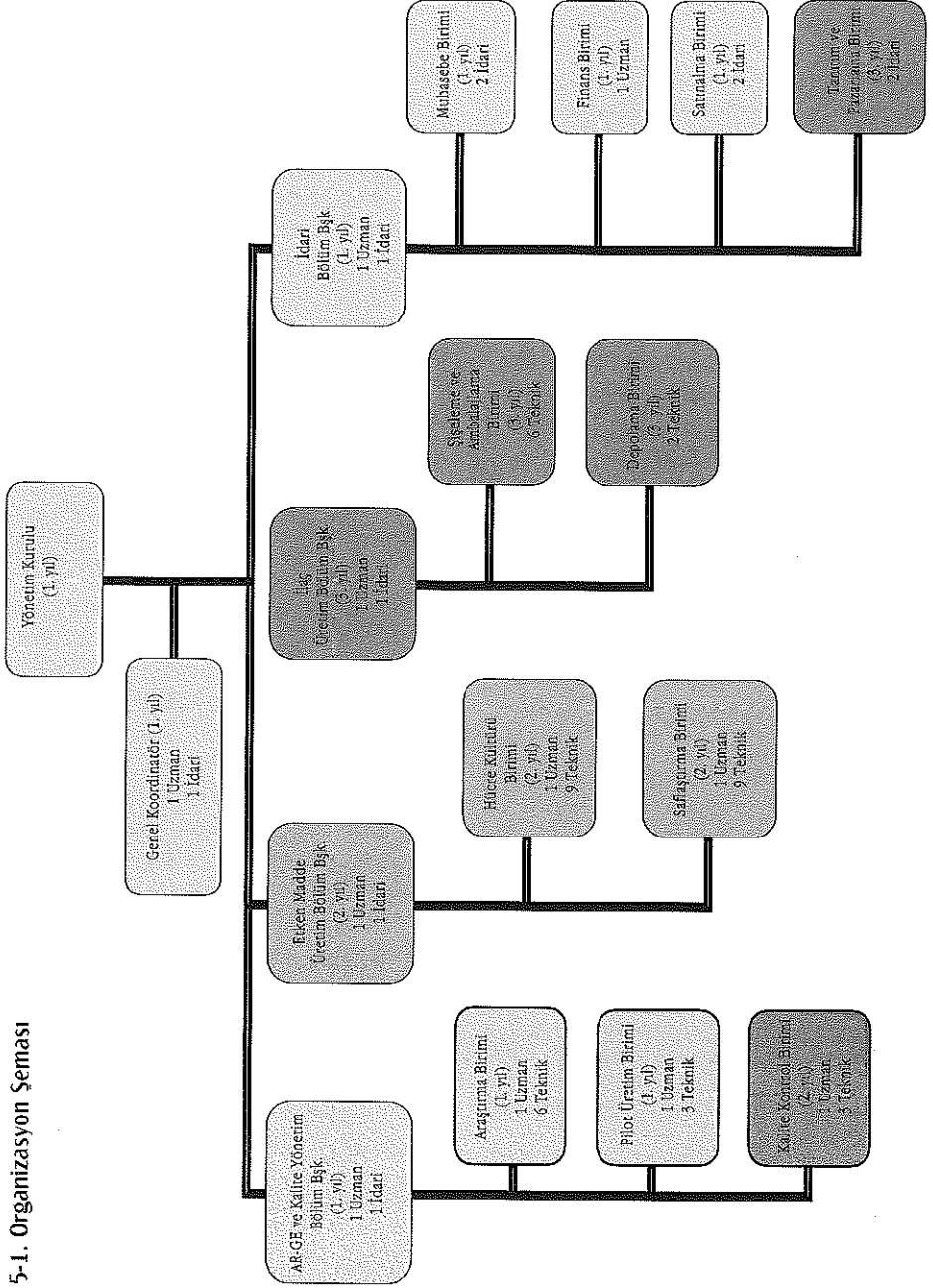
Etken maddenin elde edilmesinde kullanılan her türlü reaktif ve kimyasallar, güvenilir ve ilaç imalatında kullanım sertifikası olan kaynaklardan elde edilmelidir. Bu kural, ilacın geliştirme aşamasını teşkil eden ana hücre bankalarının oluşturulması aşamasından başlayarak, bitmiş ürün ambalajlama aşamasında kadar kesintisiz olarak uygulanmalıdır.

Kalite kontrolü üretim aşamasında ve bitmiş ürün üzerindeki kontrolleri kapsamalıdır. Kalite kontrolünde kullanılan teçhizat, yöntem ve standartların da kalite kontrolünden geçirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

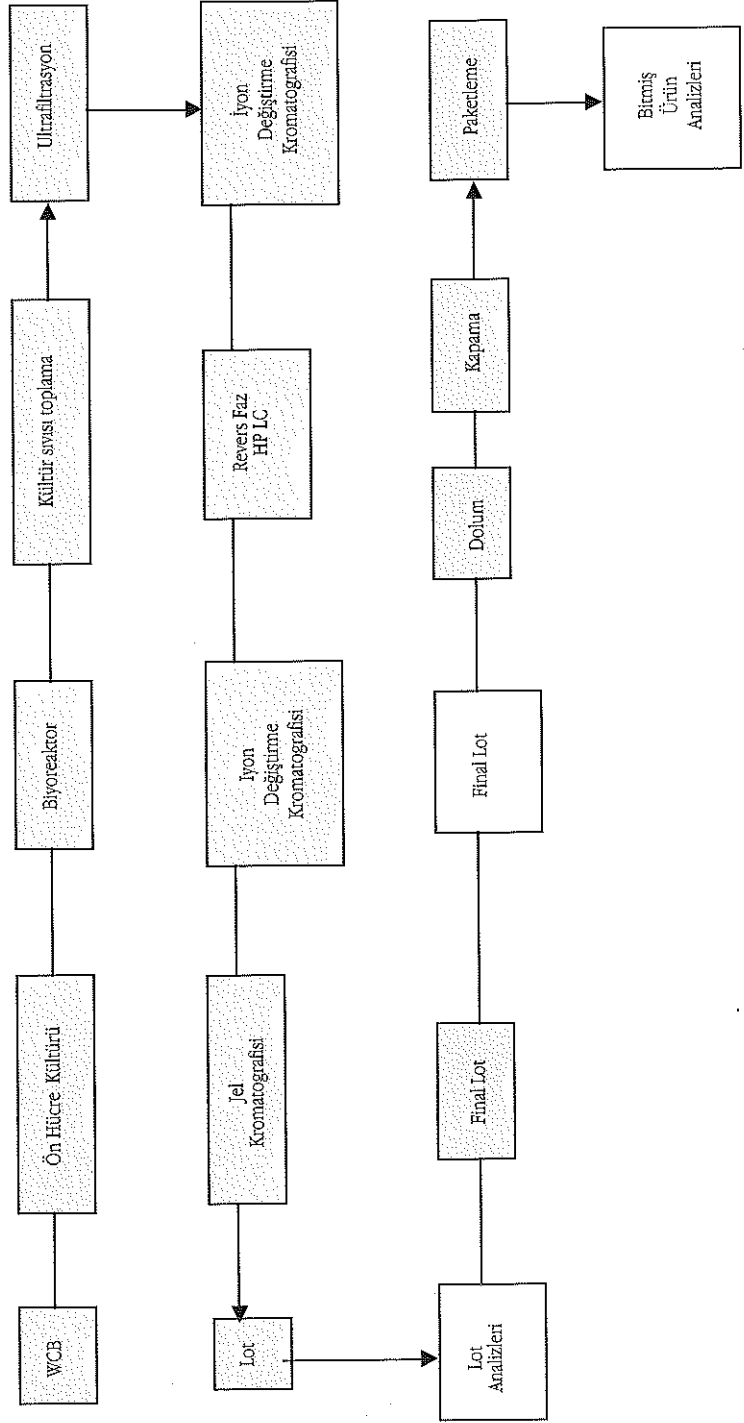
İmalat Akış Şeması ve Teknik Altyapı

Bu firmanın eritropoetin modeli üzerine uyarlanmış üretim akış şeması ise Şekil 5-2'de gösterilmektedir.

Şekil 5-1. Organizasyon Şeması



Tablo 5-2. Üretim Akış Şeması



Şekil 5-2'de gösterilen üretim akış şemasından da anlaşılacağı gibi, üretim tesisinin fiziksel organizasyonunda farklı üretim birimleri bulunmalıdır. Aşağıda özetle sunulan bu birimler için toplam 5.000 m² kapalı alana ihtiyaç duyulacağı tahmin edilmektedir

1- Hücre kültür birimi: Bu birim, ön hücre kültürü için ayrılmış bir (yaklaşık 50 m²) alan, ve reaktörlerden oluşmuş bir geniş (200 m²) bir alandır. Ön hücre kültür odasında çeker ocak (hood), karbondioksitli hücre kültürü inkübatörü, masa üstü soğutmalı santrifüj, soğutucu, eksi 20 dondurucu, inverted mikroskop ve sıvı azot tankları bulunmalıdır. Öngörülen üretim boyutlarını karşılamak üzere 3 adet 5 litrelik 1 adet daha yüksek kapasiteli biyoreaktör ve bunlara bağlı çalışan diğer aletler (perfüzyon sistemi vb) ise geniş alan için gereklidir. Bu alanda ayrıca bir adet soğuk oda bulunabilir. Bu birim, zaman içinde ortaya çıkabilecek kapasite artımını sağlamak için genişleyebilen bir modül olarak tasarlanmalıdır.

2- Fitken madde saflaştırma birimi: Yaklaşık 200 m² den oluşması gereken bu birimde, saflaştırma için gerekli ultrafiltrasyon ve kromatografi aletleri bulunmalıdır.

3- Bitmiş tıbbi ürün hazırlama birimi: Bu birimde formülasyon, şişeleme, şişe kapatma ve şişe kontrol sistemleri yer alacaktır.

4- Ambalaj ve bitmiş ürün depolama birimi: Yaklaşık 500 m² den oluşacak olan bu birimde, ambalajlama teçhizatı ve ambalajlanmış ürünleri depolamak için, geniş kapasiteli bir soğuk oda gerekmektedir.

5- Kalite kontrol birimi: Yaklaşık 200 m² den oluşan bu birimde ara ürün ve bitmiş ürünün kalite kontrollerini yapmak için gerekli teçhizat bulunacaktır. Bazı kalite kontrolleri (amino asit dizi analizi, mass spektrometre vb.) bu konularda yetki sertifikası olan dış kurumlarda yaptırılacaktır.

6- AR-GE Laboratuvarları: Bu laboratuvarlar, insan genlerinin konakçı hücrelere aktarılması, ana hücre stoklarının hazırlanması, pilot üretim denemelerinin yapılması için gerekli olan bir birimdir. Böyle bir birimin yaklaşık 200 m² laboratuvar sahasına sahip olması ve uygun teçhizatla donanmış olması gerekir.

7- Diğer birimler: Hammadde stoklama deposu, teknik kontrol odaları, idari birimler ve ofisler.

Gerekli Başlıca Makine-Teçhizatın Listesi

- Teraziler
- Bilgisayarlar
- Biyoreaktörler: 5-7,5 litre kapasiteli
- Şişe yıkama makinesi
- Enjeksiyonluk su hazırlama sistemi
- Buharlı sterilizasyon (otoklav)
- Deprojenizasyon fırını (kuru sterilizasyon için)
- Azot altında çalışan şişe doldurma makinesi
- Etiketleme aleti
- Çeker ocak (Laminer Hood)
- Inverted mikroskop
- Santrifüjler
- Karbondioksit tankı
- Buzdolabı
- Eksi 20 dondurucu
- Eksi 40 dondurucu
- Eksi 80 derin dondurucu
- Sıvı azot tankı
- Ultrafiltrasyon aleti
- Peristaltik pompalar
- pH metre
- Kondüktivite metre
- Soğuk odalar
- UV dedektör
- Spektrofotometre
- Ters fazlı HPLC aleti
- Steril şişe dolmu ve kapama aleti

Üretim Kapasitesi ile İlgili Hesaplamalar

Halen kullanımda olan eritropoetin, her biri 2000 IU ve 4000 IU lik 6 flakonluk kutular halinde satılmaktadır. Buradaki hesaplamalarda, 4000 IU örnek olarak kullanılacaktır. Ortalama olarak saflaştırılmış 1 mg eritropoetin 100.000 IU'ye eşdeğer olduğu için 6 flakonluk bir kutu için:

$$6 \times 4.000 = 24.000 \text{ IU} = 0.24 \text{ mg eritropoetin gereklidir.}$$

Tablo 3-3'deki verilere göre, 2003 yılı Türkiye eritropoetin pazarı 31.300.000 ABD dolarıdır. Aynı yıl 1 adet 6X400IU lik Epex kutusunun fiyatı 529 ABD doları (=793.170.000 TL) olarak gerçekleşmiştir. Dolayısı ile, Türkiye'de 2003 yılında kullanılan toplam eritropoetin yaklaşık 60.000 kutudur. Bu da 1.440.000.000 UI'ye denk gelmektedir. Yukarıda yazıldığı gibi, 1 mg eritropoetin 100.000 UI'ye eşdeğer olduğu için, Türkiye'nin 2003 yılında yaklaşık 15 gram (14. 4 gram) eritropoetin etken maddesi kullanıldığını hesaplayabiliriz.

Memeli hayvan hücre kültürü reaktörlerinde, hücre kültürü sıvısında, litre başına 0,5-1 gram etken maddede üretilebilmektedir, ancak saflaştırma sırasında bunun % 50'si kaybedilmektedir (Odum JN. Pharmaceutical Engineering, 2001), Dolayısı ile, 1 litrelik kültür sıvısından 0.25-0.5 gram eritropoetin elde edilebilir. Sonuç olarak, Türkiye'nin ihtiyacı olan 15 gram eritropoetin için 30-60 litrelik bir biyoreaktör kapasitesi yeterli kalmaktadır. Üretimde kullanılması planlanan 5-litrelik biyoreaktörlerin 2 aylık üretim kapasitesi yaklaşık 40 litredir. Üretim için öngördüğümüz toplam biyoreaktör kapasitesi 25-litre olup, bunların 2 aylık toplam kapasitesi 1000 litredir. Böylece, biyoreaktörlerin bakım, tamirat ve benzeri sorunlardan dolayı bir kısmının kullanılmasını durumunda bile etken madde üretimi devamlı kılınabilecektir. Ayrıca, bazı reaktörler, diğer terapötik proteinlerin üretimine tahsis edilebilir.

Diğer taraftan, Türkiye'de üretilen eritropoetin (6x4000IU) kutuluk formunun üretici satış fiyatının 200 ABD doları olması öngörülmüş, projenin mali portresi ile ilgili hesaplamalarda bu fiyat temel olarak alınmıştır. Sağlık Bakanlığının uyguladığı fiyatlandırma sistemine göre, üreticiden 200 dolara çıkan bir ilacın, tüketiciye maliyeti 286 ABD doları olacaktır. Buna göre, üretilecek olan yerli ilacın birim fiyatı Türkiye'de halen kullanılmakta olan ithal ilaca göre, % 40-50 arası daha ucuz olabilecektir.

Üretim Senaryosu

Yukarıda belirtilen analizler ışığında, Türkiye eritropoetin pazarına yerli üretim yaparak girmek isteyen

bir firma için aşağıdaki gibi bir üretim senaryosu hazırlanmıştır. Bu üretim senaryosunda daha önce pazarın geneli için yapılmış olan iyimser ve kötümser senaryolar yine geçerli olup, 2004 yılında faaliyete geçecek bir EPO üretim firmasının 10 yıllık bir zaman diliminde elde edeceği nakit akımı aşağıdaki ek varsayımlar göz önüne alınarak hesaplanmıştır.

- Firma kurulurken arsa ve bina için 5000 m2 lik bir alan ve toplam 1.5 milyon dolar maliyet öngörülmüştür. Bunun 500.000 doları arsa, 1 milyon doları bina içindir.

- EPO üretimi için gerekli makine ve teçhizat yatırımı 2 milyon dolardır.

- Hammadde ve girdi maliyetleri 1. yıl için 50.000, 2. yıl için 200.000, 3. yıl için 300.000, 4. yıl için 500.000, 5. yıl için 600.000, 6. yıl için 700.000 dolar, 7, 8, 9 ve 10. yıllar için 800.000 dolardır.

- Makine teçhizat amortismanı 10 yıl üzerinden yıllık %10 olarak hesaplanmıştır

- Binanın 10 yıl sonundaki değeri 600.000 dolar olarak öngörülmüş ve amortismanı da yıllık %10 olarak hesaplanmıştır

- Şirkette ilk yıl 6 uzman, 9 teknisyen ve 7 idari görevli, 2. yıl 10 uzman, 30 teknisyen ve 8 idari görevli, 3. ve daha sonraki yıllarda 11 uzman, 38 teknisyen ve 11 idari görevli çalışacaktır

- Uzman maaşları aylık ortalama 4000 dolar, teknisyen maaşları ortalama 600 dolar, idari görevli maaşları da ortalama 500 dolardır. Personelin maaşları net rakamlar olup şirkete maliyetleri 1.6 ile çarpılarak bulunmuştur.

- Şirket terapötik protein üretim teknolojisindeki montaj , üretim denemeleri ve kalite kontrol çalışmaları nedeniyle ilk iki yıl satış yapamayacaktır. Şirket 3. yıl Türkiye EPO pazarının %5'ini, 4. yıl %15'ini, 5. yıl %25'ini, 6. yıl %35'ini ve 7. yıldan sonra da %45'ini hedeflemektedir .

- Kurumlar vergisi %33 olarak hesaplanmış, zarar edilen yılların rakamları kar edilen yıllardaki vergiden mahsup edilmiştir
- EPO kutu başı şu anda ki satış fiyatı 530 dolar, şirketin birim satış fiyatı ise 200 dolar olarak alınmıştır.

Bu varsayımlar ışığında EPO üretimi için yapılacak yatırımın 10 yıl içinde sağlayacağı nakit akımı kötümser ve iyimser senaryoya göre Tablo 5-1 ve Tablo 5-2'deki gibidir.

Finansal Değerlendirmeler

Yukarıdaki nakit akımı tablolarından üç önemli mali gösterge elde edilebilir. Net bugünkü değer (NBD) ve iç verimlilik göstergeleri yatırımın ne kadar karlı ve uygun olduğunu yatırımcı bakış açısından ortaya koyarken, net bugünkü tasarruf değeri ise bu yatırımın Türkiye'ye sağlayacağı döviz tasarrufunu göstermesi açısından önemlidir.

NBD ve İç Verimlilik Analizi

Bir projenin fizibilitesi hesaplanırken karar alıcıların en çok önem verdiği iki gösterge NBD ve iç verimlilik oranıdır. Dolar bazında yapılan hesaplamalarında bir projenin kabul edilebilir olması için, Türkiye gibi orta riskli bir ülkede girişilecek bir projeden genellikle %20 oranında bir yıllık getiri beklenmektedir. Dolayısıyla NBD hesaplamalarında iskonto tutarı olarak %20 kullanılması öngörülmüştür. İç verimlilik oranı ise en basit tanımıyla yatırımınızın dolar bazında yıllık ortalama getirisini göstermektedir. Bu iki göstergenin analizi ile belli bir risk seviyesinde yatırım kararının uygun olup olmadığına karar verilmektedir.

Bu durumda yukarıdaki nakit akım tabloları kullanılarak EPO üretimi için düşünülen bir yatırımın kötümser ve iyimser senaryolar için net bugünkü değeri ve iç verimlilik oranları Tablo 5.3'deki gibi ortaya çıkmaktadır.

Tablo 5-1. Kötümser Üretim Senaryosu

Yıllar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Satışlar - kutu	0	0	3,832	11,842	21,059	31,458	42,751	45,744	48,946	52,372
- m \$	0	0	0.77	2.37	4.21	6.29	8.55	9.15	9.79	10.47
Giderler - m \$	0.91	1.61	1.91	2.11	2.21	2.31	2.41	2.41	2.41	2.41
Vergi sonrası net kar - m \$	-0.91	-1.61	-1.14	0.26	2.00	3.13	4.11	4.52	4.95	5.41

Tablo 5-2. İyimser Üretim Senaryosu

Yıllar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Satışlar - kutu	0	0	6,358	24,147	46,354	75,050	109,973	117,672	125,909	134,722
- m \$	0	0	1.27	4.83	9.27	15.01	21.99	23.53	25.18	26.94
Giderler - m \$	0.91	1.61	1.91	2.11	2.21	2.31	2.41	2.41	2.41	2.41
Vergi sonrası net kar - m \$	-0.91	-1.62	-0.64	2.72	4.86	8.51	13.12	14.16	15.26	16.44

Tablo 5-3. Net Bugünkü Değer ve İç Verimlilik Analizi

	Kötümser senaryo	İyimser senaryo
Net bugünkü değer	\$978,691	\$ 13,943,577
İç verimlilik oranı	23%	47%

Tablodan da görüleceği gibi hem kötümser senaryoda hem de iyimser senaryoda EPO üretim yatırımı karlı bir yatırım olarak görünmektedir. EPO üretim senaryosundaki varsayımlar ışığında, kötümser senaryoda yatırımın net bugünkü değeri 978.000 dolar ve yıllık dolar bazında getirisi %23'tür. Bu rakamlar iyimser senaryoda daha da artmakta ve yatırımın net bugünkü değeri 13,9 milyon dolar, yıllık dolar bazında getirisi ise %47 olmaktadır. Üretim için yapılan varsayımların sadece eritropoetin sınıfı için yapıldığı, ancak aynı yatırım kapasitesiyle ve uygun bir üretim planlamasıyla interferon beta, monoklonal antikor, kan faktörü ve çeşitli enzimlerin de üretilebileceği ve bu pazarlara da uygun fiyatlarla girilebileceği göz önüne alındığında, bu rakamların aslında oldukça muhafazakar olduğu ve yatırımın daha da cazip hale gelebileceği düşünülebilir.

Varsayımlarda net bugünkü değer ve iç verimlilik oranlarını düşürebilecek, yani yatırımı daha az cazip kılabilen bir etken ise pazardaki rekabettir. 200 dolar üretici fiyatı ile 7 yıl sonunda %45 pazar payına ulaşılması halihazırdaki ithal ürünlerin kutu başına 530 dolarlık fiyatı düşünüldüğünde gerçekçi olsa bile, en önemli risk jenerik EPO yatırımına birden fazla şirketin girmesi ile fiyat rekabetinin başlaması ve fiyatların 200 dolardan daha düşük seviyelerde seyretmesidir. Bu durumda şirketin yatırımın hala cazip olacak seviyede fiyatı düşürebileceği en son seviye kötümser senaryoda 179 dolar iyimser

senaryoda ise 78 dolardır. Görüldüğü gibi, pazara yeni yatırımcı girmesi iyimser senaryoda pek bir tehdit oluşturmazken kötümser senaryoda 179 doların altında bir fiyatla piyasaya girebilecek rekabetçi firmalar yatırımın karlılığını riske etmektedir. Ancak yapılan araştırmalarda yurtdışında halihazırda bu fiyatın altında üretim yapan firma tespit edilmiş olup, ayrıca önümüzdeki 10 yıl içinde maliyetlerde önemli tasarruflar sağlayacak üretim teknolojilerinin de çıkmayacağı öngörülmüştür.

Yukarıdaki öngörüler ve analizler ışığında Türkiye'de terapötik pazara EPO üretmek girmeyi düşünen bir firmanın yatırımcısı, dolar bazında yıllık ortalama %23 ile %47 arasında bir oranda getiri elde edecektir. Bu rakamlarla jenerik EPO üretimi oldukça karlı bir yatırım olarak ortaya çıkmaktadır.

Türkiye'nin Sağlayacağı Döviz Kazancı

EPO üretiminin yatırımcı açısından mali fizibilitesi ni ortaya koyduktan sonra, bir diğer önemli konu da bu yatırımın Türkiye'ye sağlayacağı döviz tasarrufudur. Bu raporda verilen varsayımlar ışığında ortaya çıkan sonuç Türkiye'de üretime geçecek bir terapötik protein firmasının sadece EPO üretmek üzere ciddi anlamda bir döviz kazancı sağlayacağıdır. Su andaki verilere göre bir kutunun Türkiye'ye maliyeti 530 dolar olup, yerli üretime geçilmesi durumunda bu maliyet %46 oranında azalarak kutu başı

Tablo 5-4. Yerli Üretimle Türkiye'nin Sağlayacağı Döviz Tasarrufu (milyon \$)

	Kötümser senaryo	İyimser senaryo
Net bugünkü tasarruf	\$50,295,807	\$124,378.993
2004-2013 arası tasarruf	\$63,025,394	\$156,384,471

Tablo 5-5. Yerli Üretimle Devlet Sosyal Güvenlik Sisteminin Sağlayacağı Döviz Tasarrufu		
	Kötümser Senaryo	İyimser Senaryo
Net bugünkü tasarruf	\$30,177,484	\$74,627,396
2004-2013 arası tasarruf	\$37,815,236	\$93,830,683

na 285.7 dolara düşecek, yani bir başka deyişle Türkiye kutu başına 244.3 dolar tasarruf edecektir.

Bu durumda kötümser ve iyimser senaryolara göre ve %3'lük dolar faizi kazanılabileceği düşünülerek sağlanacak net bugünkü tasarruf değeri sırasıyla 50.3 ve 124.4 milyon dolardır. Ayrıca 10 yıl boyunca sağlanacak toplam tasarruf da sırasıyla 63 ve 156.4 milyon dolar olacaktır (Tablo 5-4).

Ayrıca D.P.T verilerine göre devletin (SSK, Emekli Sandığı ve Bağ-Kur) toplam sağlık harcamalarının %60'ını üstlendiği düşünüldüğünde, yerli üretime geçmenin sosyal güvenlik harcamalarında da benzer bir tasarruf etkisi görülecektir. Yani devlet sosyal güvenlik sistemi sağlık harcamalarında 10 yıl boyunca kötümser senaryoya göre 37.8 milyon dolar, iyimser senaryoya göre ise 93.8 milyon dolar tasarruf sağlayacaktır (Tablo 5-5).

Sonuç

Bu bölümde yapılan analizler ışığında aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

- Türkiye terapötik protein pazarı 2003 yılı için 103 milyon dolardır ve bunun %83'ünü eritropoetin, interferon alfa ve beta ve insan insülini oluşturmaktadır.
- 2010 yılına kadar Türkiye terapötik protein pazarı 573 milyon dolara ulaşırken en önemli büyümenin monoklonal antikor pazarında yaşanması ancak eritropoetin sınıfının %23'lük payla hala pazar lideri olmaya devam etmesi beklenmektedir.

- Eritropoetin pazarının 2003 yılında 31 milyon dolardan 2010 yılında 129.5 milyon dolara çıkması beklenmektedir.

- Üretimdeki kolaylıklar, karlılık oranları ve ülkeye sağlayacağı tasarruf bakımından yerli terapötik protein üretiminin öncelikle eritropoetin sınıfıyla başlaması tavsiye edilmektedir.

- Daha sona uygun bir üretim hattı planlamasıyla diğer terapötik proteinlerin de aynı üretim hattında üretilebilmesi yatırım esnekliği açısından önemli bir avantaj olarak görülmektedir.

- Pilot EPO üretim senaryosu da şu ana kadar yapılan bu teknik değerlendirmeleri desteklemekte ve yatırımın fizibilite açısından Türkiye koşullarında uygun olduğunu göstermektedir.