

Dünya İlaç Sektöründe
Yükselen Değer

Biyobenzer ilaçlar

Doç. Dr. Berrin Erdağ [*Başuzman Araştırmacı, TÜBİTAK MAM, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü*]

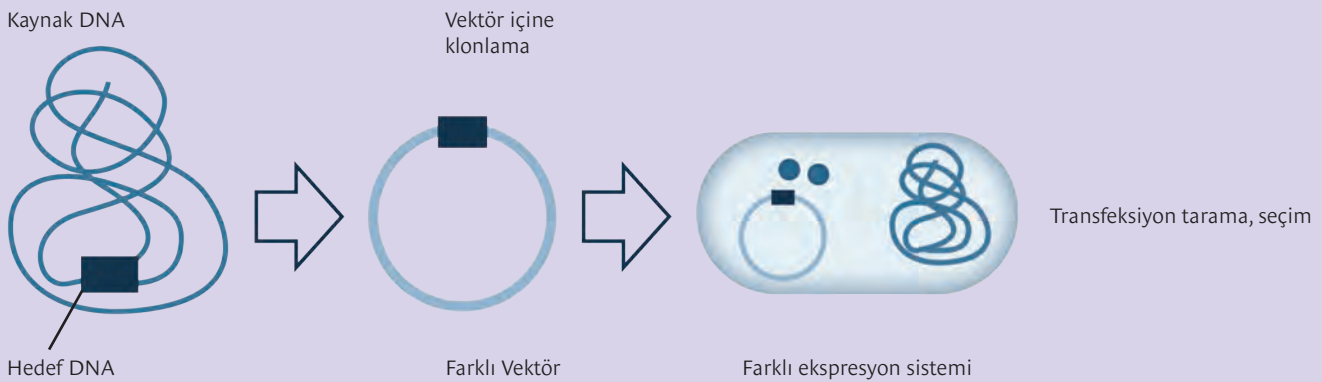


Biyolojik ilaçlar, kimyasal bileşimler yerine canlı sistemlerden biyolojik yöntemlerle elde edilen ürünlerdir. Biyobenzer ilaçlar ise, referans olarak tanımlanan biyolojik ilaçların benzer versiyonlarıdır. Canlı hücreler tarafından üretildikleri için referans ilaçların aynısı olamazlar ancak aynı güçte aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanılırlar. 1980'li yıllardan itibaren kullanılmaya başlanan biyolojik ilaçlar bugün dünyada kanser, Alzheimer, kalp hastalıkları, diyabet

ve romatoid artrit gibi yaşamı tehdit eden birçok hastalığın tedavisinde kullanılıyor. 2018 yılında ilaç endüstrisi dünya pazarı 1,2 trilyon dolara ulaşırken, biyoteknolojik ilaçlar bu pazarda 260 milyar dolarlık paya sahip oldu. Türkiye biyoteknolojik ilaç pazarı ise Ağustos 2018 itibarıyla 5.047 milyar TL'ye ulaştı ve bu ilaçların tamamı ithal ediliyor. Ülkemizde, biyoteknolojik ilaç üretimine yönelik ilk adımlar atılmasına rağmen, hâlen biyoteknolojik ilaca kilogram başına yaklaşık 1 milyon dolar ödüyoruz.

Biyobenzer ilaçlar, 2010 yılında biyoteknolojik ilaçlar içerisinde neredeyse hiç yer etmezken, 2017 yılında pazarda mevcut biyobenzer ilaç sayısının 46, 2018 yılında ise 57'ye ulaşması, ülkemiz pazarında biyobenzerlerin giderek artacağını gösteriyor. Bu bakımdan, yerli biyolojik ilaç üretiminin geliştirilmesi, ulusal güvenlik için de büyük önem taşır. İlaç sanayi, ulusal ve uluslararası stratejik, sosyal ve ekonomik önemi olan bir endüstridir. İlaçta dışa bağımlılık, ulusal bağımsızlık adına da bir kırılma yaratır.

Klonlama ve Protein Ekspresyonu



Mellstedt, H., Niederwieser, D., Ludwig, H. "The challenge of biosimilars". *Annals of Oncology*, Cilt 19:412-419, 2008, yayınından uyarlanmıştır.

Mevcut klinik kullanımdaki biyolojik ilaçların çoğunda proteinlerden oluşan aktif maddeler bulunur. Bunlar, insülin veya büyüme hormonu gibi basit proteinlerden oluşabileceği gibi koagülasyon faktörleri veya monoklonal antikorlar gibi boyut ve yapısal olarak daha karmaşık formlarda da olabilir. Geleneksel yöntem ile üretilen küçük moleküllü bir ilaç yaklaşık 20-30 atom içerirken, antikorlardan oluşan biyoteknolojik ilaçlar 25.000 atom içerebilir. Bu nedenle küçük moleküllü ilaçları boyut ve yapı olarak bisiklete benzetirsek, bu analogiyle, karmaşık ve üretimde ileri teknoloji gerektiren özellikle monoklonal antikor tabanlı biyoteknolojik ilaçları son teknoloji savaş uçaklarına benzetebiliriz. Kimyasal ilaçlarla biyolojik ilaçlar arasındaki temel fark büyüklüklerinin yanı sıra üretim süreçlerinden de kaynaklanır. Kimyasal ilaçlar yapıları sabit ve sentetik olarak laboratuvar ortamında üretilebilen küçük moleküllerdir. Buna karşın, ileri teknoloji ürünler olarak tanımlanan

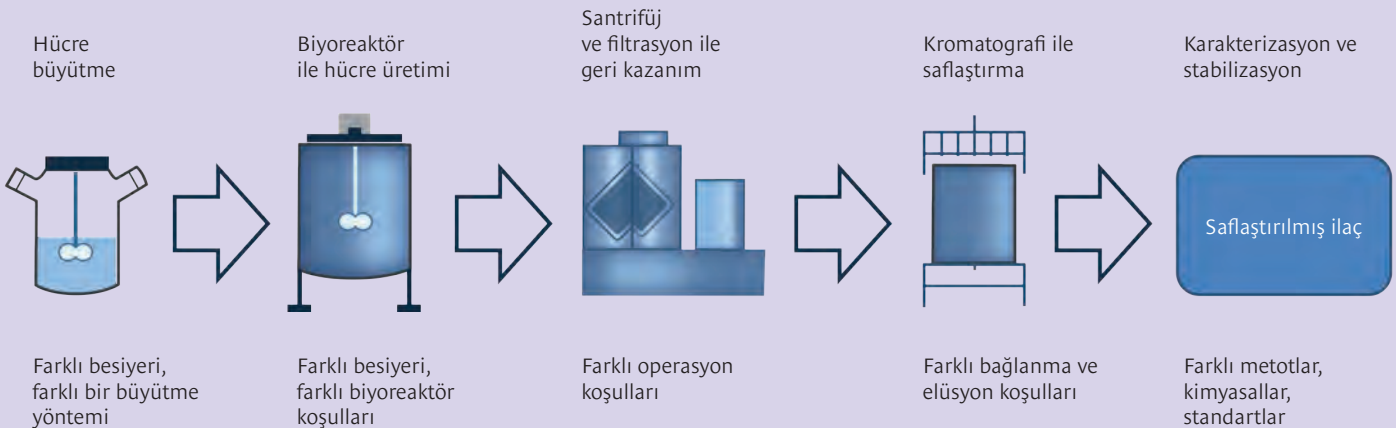
biyolojik ilaçların üretimi, bir mikroorganizma, bitki hücresi veya hayvan hücresi gibi canlı hücreler vasıtasıyla olur ve son ürün olan ilacın kalitesine etki edecek üst akım ve alt akım gibi karmaşık süreçleri içerir.

İleri teknoloji yöntemlerinin kullanıldığı biyolojik ilaç üretiminin ilk aşaması olarak ifade edilen üst akım sürecinde, öncelikle hangi protein üretilmek isteniyorsa etken maddeyi kodlayan gen yapısı çoğaltılır, taşıyıcı araç vektörler üzerine klonlandıktan sonra canlı hücre içine alınır. Yüksek düzeyde ilaç etken maddesini üreten klonlar seçilir. Seçilen en iyi klonlardan ana hücre bankası ve çalışma bankası oluşturulur. Daha sonra bu hücre bankasından çok sayıda hücre çoğaltılır. Ancak biyobenzer ilaçlar kimyasal ilaçların birebir kopyası olan jenerik ilaçlardan değildir ve canlı hücrelerde sentezlendiğinden, kimyasal ilaçlar gibi referans ilaca bire bir benzer şekilde üretilmeleri mümkün değildir. İkinci en önemli

süreç olan alt akım sürecinde, üst akımda üretilen çok sayıdaki protein içinden biyoteknolojik ilaç etken maddesinin ayrıştırılması sağlanır. Safaştırılan etken madde daha sonra formülasyon çalışmaları, prelinik ve klinik çalışmalar sonrasında nihai ilaç hâline getirilir.

Biyolojik ilaçlar, uzun bir keşif ve ilaç geliştirme sürecinin ardından ortaya çıkarılan ürünlerdir. Katma değeri yüksek olan bu ilaçların üretim süreci maliyetleri çok fazla olduğu için doğal olarak pahalı fiyatlarla satılırlar. Bu tüketiciler için de sorun teşkil eder ve ekonomiye büyük yük getirir. Bu sebeple, yakın zamanlarda kimyasal ilaçların benzerleri olan jenerik ilaçlardan kaynaklanan ilaç fiyatlarındaki düşüşler dikkate alınarak, biyolojik ilaç geliştirme sürecinde biyobenzer ilaçlar önem kazandı. Biyobenzer ilaç üretiminde belirli bir hedef olduğu için orijinal ilaç geliştirme sürecinde olduğu gibi bir keşif fazı yoktur.

Protein Üretimi, Safaştırma ve Validasyon Ekspresyonu



Bu yüzden, orijinal ilaca kıyasla, hem üretim süreci kısadır hem de üretim için daha az yatırım gerekir. Biyobenzer ilaçlar, hastaların biyoteknolojik ilaçlara erişimini kolaylaştırmakla kalmayıp rekabet ortamı yaratarak ilaç maliyetlerini de azaltıyor. Ayrıca sağlık sisteminin finansal devamlılığına katkıda bulunup doktor ve hastalara yeni tedavi seçenekleri sunuyor.

Bu nedenle, biyobenzer ürünün kalitesi, güvenliği ve etkinliği, pazar onayı alınmadan önce ilgili düzenleyici kurum [Avrupa ilaç Ajansı (EMA), Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)] tarafından onaylanmalıdır.



Baş-Boyun Kanseri Tedavisine Yönelik Yerli Biyobenzer İlaç Geliştirme Projesi - BİOSİM

Kanser, dünya çapında en büyük ikinci ölüm nedeni; yalnızca 2018 yılında 9,6 milyon kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetti. Kanser, ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu. Türkiye İstatistik Kurumu Mayıs 2017 verilerine göre, her 5 ölümden 1'i kanser kaynaklı. Günümüz kanser tedavisinde biyoteknolojik ilaçlar önemli yer tutuyor.

2023 Stratejik Eylem Planı hedefleri kapsamında, ilaçlardaki yurt dışı bağımlılığının azaltılması ve yerli üretimin başlatılması amacıyla ülkemiz sağlık alanında yeni bir atılım içerisine girdi. Bilim ve Teknoloji Yüksek Kurulu kararlarıyla özellikle medikal biyoteknoloji öncelikli alan ilan edildi ve biyoteknolojik ilaçlar başta olmak üzere sağlıkla ilgili stratejik ürün ve teknoloji projeleriyle yatırımlarına önemli teşvik ve destekler sağlanmaya başlandı.

Endüstri ve kamu işbirliği ile hazırlanıp TÜBİTAK Kamu Kurumları Araştırma ve Geliştirme Projelerini Destekleme (KAMAG) 1007 Programı tarafından yapılan biyoteknolojik ilaç çağrısında başvurusu kabul edilen BİOSİM projesi 2015 yılında fiilen başladı. Projenin amacı endüstri ve kamu işbirliği ile Türkiye ilaç harcamaları-

nın önemli bir kısmını teşkil eden ve önümüzdeki yıllarda pazardaki payının gittikçe artması beklenen biyobenzer ilaçların geliştirilip üretilmesi. BİOSİM projesi, yönetici konumundaki bir ilaç firması ve TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi (MAM) Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü (GMBE) işbirliği ile yürütülüyor.

BİOSİM projesinin amacı, kamu AR-GE ve yerli ilaç sanayi ortaklığı ile tamamen yerli kaynaklar kullanılarak Türkiye'nin ilk yerli monoklonal anti-kor tabanlı biyobenzer kanser ilacını geliştirmek. Proje, dünya genelinde 2018 yılındaki satış cirosu 1,3 milyar dolar olan kanser ilacının biyobenzerini dünya standartlarında geliştirmek ve üretmek üzere hazırlandı. Proje kapsamında DNA'dan başlayarak rekombinant biyobenzer ilacın geliştirilmesi planlandı.



Yapılan çalışmalar sonunda biyobenzer ilacı üreten hücre fabrikaları GMBE’de geliştirilerek bu alanda ülkemize yeni bir teknolojik yetenek kazandırıldı. Biyobenzer ilacı üretmek üzere geliştirilen hücre hattı bankalarının oluşturulmasıyla, hücrelerden elde edilen biyobenzer ilacın karakterizasyonuna yönelik, referans ürünle karşılaştırmalı yapısal ve biyolojik aktivite testlerine hâlen devam ediliyor. Projenin ilerleyen aşamalarında, proje yürütücüsü firma tarafından yapılacak prelinik ve klinik çalışmaların başarıyla tamamlanması durumunda ilaç ruhsat başvurusu yapılacak.

Bu proje sayesinde, ülkemizde 2018 yılında ithali için milyonlarca dolar harcanan kanser ilacının biyobenzeri üretilerek, bu kaynağın ülkemizde kalmasına olanak sağlanacak. Proje kapsamında, TÜBİTAK MAM GMBE

ve endüstri ortaklarının birlikte oluşturdukları insan kaynağı, bilgi birikimi, teknolojik altyapı ve DNA’dan itibaren ilaç üreten hücre hattı geliştirme tecrübesi, gelecekte geliştirilecek yeni biyoteknolojik ilaçların daha kısa sürede ve başarıyla üretimine imkân tanıyacak. Bu proje sayesinde, Vizyon 2023 çerçevesinde, “ülkemiz ilaç endüstrisinin küresel pazardaki rekabet gücünü artırmak ve dünya ilaç değer zincirinde ülkemizi daha üst konuma taşımak” hedefi ile uyumlu olarak, biyobenzer ilaç kullanıcısı değil üreticisi ülkeler arasında yer almamıza yönelik öncü adımlar atıldı.

TÜBİTAK MAM GMBE, geçmişteki rekombinant DNA ve antikor mühendisliği yetenekleri, BİOSİM projesindeki tecrübesi ve bu kapsamda kurulan altyapısıyla birlikte, ilaç endüstrisinin yeni biyobenzer veya orijinal biyoteknolojik ilaç geliştirilmesine yönelik ihtiyaçlarına destek sağlamayı hedefliyor.

Bunun için enstitü tarafından kurulan ve sadece biyoteknolojik ilaç konusuna hizmet verecek olan Medikal Biyoteknoloji Mükemmeliyet Merkezi (MEDİBİYO), ülkemizin ve endüstrinin ihtiyaç duyduğu yeni biyoteknolojik ilaçların yerli ve milli imkânlarla geliştirilmesi ve hâlihazırda zorunlu olarak yurt dışında yaptırılan analizlerin ülkemizde yapılması konusunda önemli katkılar sağlayacak. ■

Kaynaklar

<https://www.titck.gov.tr/TITCK>
(Biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz)

Mellstedt ,H., Niederwieser, D., Ludwig, H.”
The challenge of biosimilars”.
Annals of Oncology, Cilt 19: 412-419, 2008.

Bridges ,SL. , White, D.W., Worthing ,AB., ve ark.
“The Science Behind Biosimilars:
Entering a New Era of Biologic Therapy”,
Arthritis Rheumatol, Cilt 70, Sayı 3, s.334-344, 2018 .

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines>

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/>

<http://ieis.org.tr/ieis/tr/sectorraporu2017>

