

Türkiye’de Ruhsatlı Biyoteknolojik ve Biyobenzer Ürünlerde Mevcut Durumun Değerlendirilmesi

Evaluation of the Current Situation of Registered Biotechnological and Biosimilar Medicinal Products in Turkey: Review

Ömer YEMŞEN,^{a,b}
Adem ABAY,^a
Sevgi ŞAR^b

^aT.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,
^bEczacılık İşletmeciliği AD,
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.07.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 08.10.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ömer YEMŞEN
T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
eczyemsen@gmail.com

ÖZET Biyoteknolojik ilaçlar (biyofarmasötikler), kısaca canlı organizmalar ve biyolojik prosesler kullanılarak üretilen ilaçlardır. Türkiye’de Biyobenzer Tıbbi Ürünler İlişkin Kılavuz, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği’ne dayanarak hazırlanmış olup, Ağustos 2008 tarihinde yayımlanmıştır. Bu çalışmada, Türkiye’de ruhsatlı olan biyoteknolojik ve biyobenzer ürünlerin sayılarının ve durumlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Türkiye’de biyoteknolojik ve biyobenzer ürünlerin sayısının tespitine yönelik olarak T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu web sitesinde yer alan bilgiler (Tüm İlaç Fiyat Listesi, yayımlanan Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatları) kullanılmıştır. Söz konusu bilgilerden ilacın ruhsat sahibi, ruhsat tarihi, etkin madde bilgileri, üretim yeri bilgileri değerlendirilmiştir. Türkiye ilaç piyasasında hâlihazırda 167 adet ruhsatlı biyoteknolojik ilaç mevcuttur. Bunlar ATC kodlarına göre sınıflandırıldığında ürünlerin %27’sinin B-Kan ve Kan Yapıcı Organlar grubunda, %25’inin L-Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar grubunda yer aldığı tespit edilmiştir. Ruhsat sahibine göre sınıflandırıldığında ürünlerin %13’ü Novo Nordisk ve %14’ü Roche firmalarına aittir. Üretim yerlerine göre sınıflandırıldığında ürünlerin %22’si Almanya ve %13’ü Danimarka’da üretilmektedir. Ruhsat tarihlerine göre sınıflandırıldığında en fazla biyoteknolojik ürünün 2006 ve 2009 yıllarında ruhsatlandırıldığı tespit edilmiştir. Türkiye’de absksimab, enoksaparin sodyum, epoetin alfa, somatropin, epoetin zeta, filgrastim içeren biyobenzer ürünler ruhsatlandırılmış olup, bunlardan sadece enoksaparin sodyum içeren ürünün Türkiye’de üretildiği anlaşılmıştır. Ayrıca, biyoteknolojik orijinal moleküllerin patent sürelerinin bitmesiyle beraber biyobenzer moleküllerin sayısının ilerleyen dönemlerde hızla artması beklenmektedir. 2012 yılında biyoteknolojik, onkolojik ilaçların ve kan ürünlerinin Türkiye’de üretimi ile ilgili teşvik paketi açıklanmıştır. Bunun neticesinde ülkemizde de bu ürünlere olan ilginin artması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Türkiye; ilaç onayı; biyobenzer farmasötikler

ABSTRACT Biotechnological drugs (Biopharmaceuticals) are briefly drugs that produced by using living organisms and biological processes. In Turkey the guideline on Biosimilar medicinal products, has been prepared and released in August 2008, on the basis of the Regulation on Registration of Medicinal Products for Human Use. In this study, we aimed to determine the number and status of biotechnological and biosimilar products which are registered in Turkey. As for determining the number of biotechnological and biosimilar drugs in Turkey, Turkey Ministry of Health of Turkey Pharmaceuticals and Medical Devices Agency’s web site informations (All Drug Price List, published Summary of Product Characteristics and Patients Information Leaflets) were used. From these informations; marketing authorisation holders, license dates, active ingredients and manufacturing sites of these products are assessed. In Turkey’s pharmaceutical market, 167 authorised biotechnological drugs are available. When these products are classified according to ATC codes, 27% of them are used for B-Blood and Blood Forming Organs groups and 25% are being used in the field of L-Antineoplastic and immunomodulating agents. When these products are classified according to license holder, 13% of them are licensed by Novo Nordisk and 14% of them are licensed by Roche. %22 of the biotechnological products are manufactured in Germany and 13% is produced in Denmark. In year 2006 and 2009; the most biotechnological drugs are being authorised in Turkey. In addition, products which contains abcsximab, enoxaparin sodium, epoetin alfa, somatropin, epoetin zeta and filgrastim as an active substance are authorized as biosimilar products. Among them only the product that contains enoxaparin sodium was produced in Turkey. Additionally, with the expiry of patent exclusivity of original biotechnological drugs, the number of biosimilars is expected to increase rapidly in forthcoming days. In 2012, incentives about production of biotechnological, oncological drugs and blood products in Turkey are announced from government. And as a consequence, the interest for these products is expected to increase in Turkey.

Key Words: Turkey; drug approval; biosimilar pharmaceuticals

Biyoteknolojik ilaçlar (biyofarmasötikler), kısaca canlı organizmalar ve biyolojik prosesler kullanılarak üretilen ilaçlardır. Bu ürünler, yeni tedavi seçenekleri oluşturarak, daha önce tedavisi hiç olmayan ya da çok yetersiz olan hastalıklara çözüm oluşturmuşlardır.¹ 2007 yılında sadece toplam rekombinant kaynaklı protein ilaçların dünya çapındaki satış rakamı 54,5 milyar dolar civarında iken, bu rakamın 2012 yılında 75,8 milyar dolar olarak gerçekleşmesi beklenmektedir.² Yapılarının büyüklüğü ve karmaşıklığı nedeniyle klasik konvansiyonel ilaçlardan çok farklı olan bu ürünlerin elde edilmeleri ve karakterizasyonları çok daha zordur. 1978 yılında ilk defa rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insülin molekülünün, 1982 yılında pazara sunulmasıyla yepyeni bir çağır açılmış ve ilaç alanında biyoteknoloji çağı başlamıştır.^{3,4} Bunun ardından, rekombinant insan büyüme hormonu (somatostatin) ve rekombinant kan pıhtılaşma faktörleri biyoteknolojik yöntemlerle üretilmişlerdir.

2011 yılına gelindiğinde tüm dünya ilaç piyasasında en yüksek pazar payına sahip 10 üründen beşini biyoteknolojik ilaçlar oluştururken, gelecekte en yüksek pazar payına sahip 10 üründen sekizinin biyoteknolojik ürünler olacağı öngörülmektedir.⁵ Bu rakamlardan da anlaşıldığı üzere biyofarmasötikler, ileri düzeyde araştırma, uzun geliştirme süreci ve yüksek yatırım gerektirmelerinden dolayı geleneksel ilaçlara kıyasla çok daha pahalıdırlar. Örneğin; bazılarının hasta başına yıllık maliyetleri yüzbinlerce doları bulabilmektedir. Bu gibi yüksek maliyetler, geri ödeyicilerin yakın gelecekte bu ilaçların ödemesindeki politikalarını gözden geçirmelerine neden olacaktır.⁶

2007 yılında tüm dünyada 165 biyoteknolojik ilacın ruhsatlandırılarak piyasaya sürüldüğü biliniyorken, günümüzde bu rakam 300'ü aşmıştır.⁷ Hâlihazırda klinik çalışmaları devam etmekte olan biyoteknolojik ilaç sayısı ise 400'ün üzerindedir. Mevcut durumda klinik fazlara giren her 10 biyoteknolojik ilaçtan, sadece üçü ruhsat alabilmekte ise de; biyofarmasötikler yüksek pazar payları ve son beş yıldaki çift haneli büyüme rakamları nedeniyle pek çok yatırımcı için çekim alanı oluşturmaya devam etmektedir.⁶

Şu anda rekombinant proteinler, biyofarmasötik pazarın %65 ile en büyük sınıfını oluşturmakta ise de, biyobenzer ürünlerin girişi ve maliyet sınırlayıcı politikaların artmasıyla bu grup ürünlerde büyümenin gelecekte yavaş olacağı tahmin edilmektedir. Buna bağlı olarak gelecek beş yıl içerisinde monoklonal antikorların pazarın en büyük sınıfı konumuna yükselmeleri beklenmektedir. Yapılan çalışmalar, 2015 yılında dünya genelinde monoklonal antikorların yaklaşık 79 milyar dolarlık pazar payına erişeceklerini göstermektedir. Yine 2015 yılında biyoteknolojik ilaçların tüm dünyadaki pazar paylarının 167 milyar Amerikan Doları'nı aşacağı öngörülmektedir.⁶

Türkiye'de Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'ne dayanarak hazırlanmış olup, Ağustos 2008 tarihinde yayımlanmıştır. Söz konusu yönetmeliğin ekinde yer alan Bölüm II Özel Ruhsat Dosyaları ve Şartları kısmının 4. Maddesi Benzer Biyolojik Tıbbi Farmasötik Ürünlerin Ruhsatlandırma Kriterlerini belirlemektedir.⁸

Bu çalışmamızda, Türkiye'de ruhsatlı olan biyoteknolojik ve biyobenzer ürünlerin sayılarının ve durumlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

TANIMLAR

Etken maddesi niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimsayal biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş ürünlere biyolojik ilaç denilmektedir.⁸

Bu ürünler;

- İmmünolojik ürünler, (aşı, antiserum ve allerjenler)

- Kan ürünleri,

- Rekombinant DNA teknolojisi prokaryotik ve okaryotik hücrelerde, transforme memeli hücreleri de dâhil olmak üzere biyolojik olarak aktif proteinleri kodlayan genlerin kontrollü ekspresyonu, hibridoma ve monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünler,

- İleri tıbbi tedavi ürünleri,

■ Etkin maddenin doğrudan kendisinden türetilmediği reaktifler; kültür ortamı, dana fetüs serumu, katkı maddeleri, kromatografi vb.'dir.

Biyobenzer ilaç, ruhsatlı biyolojik referans bir ilaca benzerlik gösteren ilaçlara verilen addır. Biyobenzer ürünlerin etkin maddeleri, ilgili biyolojik referans ilaçların benzeri olup, biyobenzer ve biyolojik referans ilaçlar genel olarak aynı güçte aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanılır. Biyobenzer ilaçlar sadece ticari ismi, görünüş ve ambalajlama özellikleri açısından, biyolojik referans ilaçlardan farklılık gösterir.⁸

Biyobenzer ürün, fiyat tebliğinde ruhsatlı biyoteknolojik/biyolojik referans bir ilaca benzerlik gösteren, onunla aynı güçte, aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanılan ve jenerik olmayan ürün olarak tanımlanmaktadır.⁹

BİYOBENZER ÜRÜNLER İÇİN DOSYA FORMATI

Her bir ürün için sunulacak toksikolojik, klinik dışı ve ilgili klinik veriler ilgili bilimsel kılavuza uygun olarak verilmelidir.⁸

Biyolojik tıbbi ürünlerin çeşitliliği nedeniyle Ortak Teknik Doküman (CTD) Modül 4 ve Modül 5'te öngörülen ek çalışmalar her bir biyolojik tıbbi ürünün kendine has özellikleri dikkate alınarak belirlenmelidir. Eğer orijinal tıbbi ürün birden fazla endikasyona sahip ise, biyobenzer olduğu iddia edilen tıbbi ürünün etkililiği ve güvenilirliği gerekçelendirilmeli ve gerekirse iddia edilen her bir endikasyon için kanıtlanmalıdır (Tablo 1).⁸

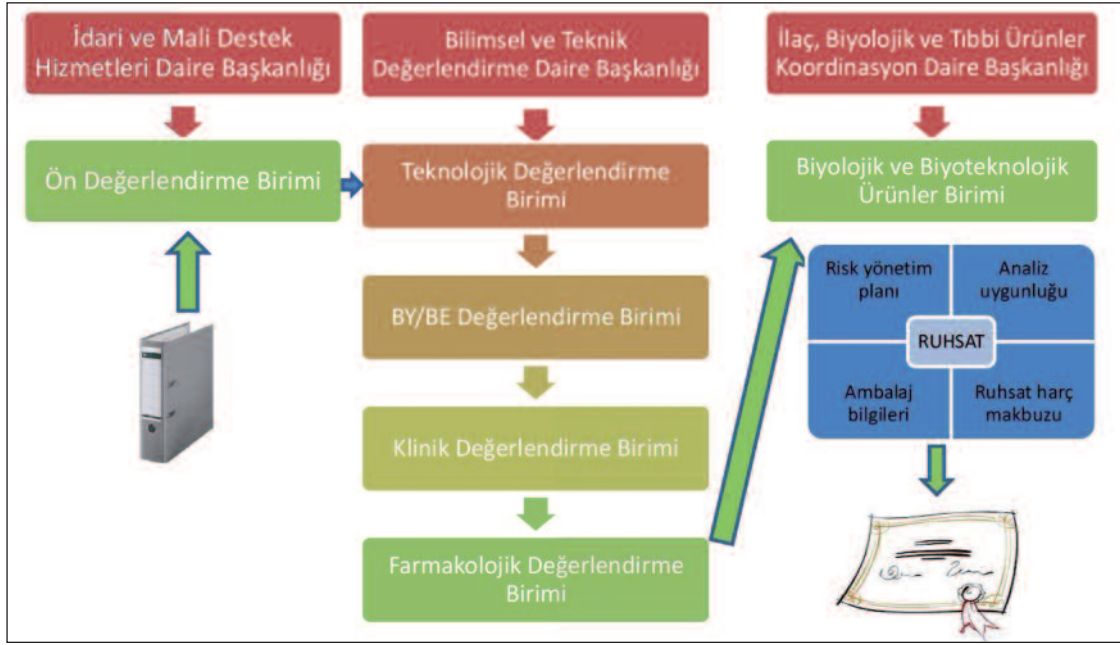
Biyobenzer Başvuru Dosyaları gri renkli dosyada sunulacaktır (Modül 1, 2, 3). Modül 4 ve 5 CD ortamında sunulacaktır. Modül 4 ve 5'in indeks bilgileri, Modül 5'teki meta-analizler ve klinik çalışmalarla ilgili literatürler siyah dosya halinde sunulacaktır.⁸

BİYOBENZER ÜRÜNLERİN RUHSATLANDIRILMASI

Ülkemizde biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırma işlemleri Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Yeni İlaç Şube Müdürlüğü tarafından yürütülmekte iken, 02.11.2011 tarihinde Resmi Gazete'de yayımlanan 663 sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile Sağlık Bakanlığının teşkilat yapısı yeniden düzenlenmiş ve söz konusu ürünlerin ruhsatlandırma işlemleri hâlihazırda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi tarafından gerçekleştirilmektedir.¹⁰ Kuruma yapılmış başvurular Ön Değerlendirme Birimi tarafından değerlendirilir ve uygun bulunması halinde Bilimsel ve Teknik Değerlendirme Daire Başkanlığına sevk edilir. Bu başkanlığa bağlı ilgili bilimsel komisyonlarca yapılacak değerlendirmelerin uygun bulunması halinde, ürünün son kontrolleri (İlgili birim tarafından onaylı risk yönetim planı, analiz uygunluğu, ambalaj bilgileri ve ruhsat harç makbuzu vs.) İlaç, Biyolojik ve Tıbbi Ürünler Koordinasyon Daire Başkanlığı Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi tarafından yapılarak ruhsatlandırma işlemleri sonuçlandırılmaktadır (Şekil 1).

TABLO 1: Biyobenzer ürün ruhsat dosyası hazırlarken dikkat edilmesi gerekenler.

| | Klasik Eş Değer Ürün | Biyobenzer Ürün | Yeni Ürün (Tam Dosya) |
|---------------|--|---|--|
| Kalite | "Tam ve Bağımsız Dosya Ürününün dosya bilgileri" Referans ürünle karşılaştırılması | "Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri" Referans ürünle kapsamlı olarak karşılaştırılması | Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri Klinik Öncesi Tanı çalışması |
| Klinik Öncesi | ---- | Kısaltılmış program, molekülün karmaşıklığına bağlı olarak subkronik toksisite çalışması (4 hafta), Lokal tolerans, PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik) | |
| Klinik | Biyoes değerlilik çalışması | Faz I; PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik) Faz II çalışması gerekmemektedir Gerektiğinde her bir endikasyonda Faz III çalışması Risk Yönetim Planı | Faz I Faz II Tüm endikasyonlarda Faz III çalışması Risk Yönetim Planı |



ŞEKİL 1: Biyoteknolojik ve biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırma süreci.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/eczacilik-bilimleri-dergisi/2146-944X/>)

Türkiye’de biyoteknolojik ve biyobenzer ürünlerin sayısının tespitine yönelik olarak T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu web sitesinde yer alan bilgiler [12.07.2013 tarihli Tüm İlaç Fiyat Listesi, 16.07.2013 tarihli SKRS (E-reçete) listesi, yayımlanan Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatları] kullanılmıştır. Söz konusu bilgilerden ilacın ruhsat sahibi, ruhsat tarihi, etkin madde bilgileri, üretim yeri bilgileri değerlendirilmiştir. Ayrıca Türkiye’de ruhsatlı olan kan ürünleri, immünolojik ürünler ve biyolojik kaynaklı heparin türevleri çalışmalarımızda değerlendirmeye alınmamıştır.

Ancak söz konusu bilgilerden ruhsat sahibi bilgisi; bazen ticari nedenlerle firma devri ve ruhsat sahibi unvan değişikliği vb. nedenlerle değişebilir. Bu nedenle değerlendirme web sitesinde yer alan bilgiler doğrultusunda yapılmıştır. Aynı şekilde ruhsat sahibi firma devri nedeni ile ruhsat tarihi de değiştiği için, ruhsat tarihi olarak web sitesinde yer alan bilgiler değerlendirilmiştir.

Üretim yeri olarak da web sitesinde yayımlı Kullanma Talimatında yer alan bilgiler kullanılmış olup, üretim yeri olarak yer alan bilgiler bitmiş ürünün bulk üretim yeri veya seri serbest bırakma yeri olabilmektedir.

TABLO 2: 1992 yılında Türkiye’de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|-----------------------|---------------|-------------|----------|-------------|
| Neupogen [®] | Roche | Filgrastim | L03AA02 | İsviçre |

Kısa Ürün Bilgilerinde yer alan endikasyonlar doğrultusunda ilacın kullanıldığı klinik belirlenmiş olup, bir ilacın birden fazla klinikte kullanılması durumunda, ilacın daha fazla kullanıldığı endikasyon ve klinik göz önünde bulundurulmuştur.

Ruhsatı iptal edilen ilaçlara ait bilgilere geriye dönük olarak ulaşılamadığından sadece SKRS listesinde aktif olan yani piyasada bulunan ilaçlar üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

İlaçların kaç farklı dozu olduğuna ait bilgi, tablolarda ürün adı yanında parantez içerisinde belirtilmiştir.

Türkiye ilaç piyasasında hâlihazırda 167 adet ruhsatlı biyoteknolojik ilaç mevcuttur (Tablo 2-17). Ancak farklı ambalaj büyüklükleri de değerlendirildiğinde 186 adet biyoteknolojik ve biyobenzer ürün bulunmaktadır. Bu 186 ürününde 23 tanesinin “Monoclonal Anti-Body (MAB)” türevi olduğu belirlenmiştir.

TABLO 3: 1997 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|----------------------------|---------------|-----------------------------|----------|-------------|
| Actrapid HM Penfill Kartuş | Novo Nordisk | Biyosentetik İnsan İnsülini | A10AB01 | Danimarka |
| Glucagen | Novo Nordisk | Glukagon HCl | H04AA01 | Danimarka |
| Genotropin Go quick 16IU | Pfizer | Somatropin | H01AC01 | Belçika |

TABLO 4: 1999 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|---------------------------|---------------|------------------------------|----------|-------------|
| Neorecormon ^{2*} | Roche | Epoetin beta | B03XA01 | Almanya |
| Actrapid HM Flakon | Novo Nordisk | Biyosentetik insan insülini | A10AB01 | Danimarka |
| Gonal-F 75IU Flakon | Merck İlaç | Follitropin alfa | G03GA05 | İtalya |
| Humulin R ² | Lilly | Regüler insan insülini | A10AB01 | Fransa |
| Humulin N ² | Lilly | NPH insan insülini | A10AC01 | Fransa |
| Humulin M 70/30 | Lilly | Regüler + NPH insan insülini | A10AD01 | Fransa |
| Insulatard HM Flakon | Novo Nordisk | İzofan NPH insan insülini | A10AC01 | Danimarka |
| Mixtard HM Flakon | Novo Nordisk | İnsan insülini | A10AD01 | Danimarka |
| Rebif 22mcg | Merck İlaç | İnterferon Beta-1A | L03AB07 | İtalya |

* 2000 IU,5000 IU dozları.

TABLO 5: 2000 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve halen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|------------------------------|---------------|--|----------|-------------|
| Insulatard HM Penfill Kartuş | Novo Nordisk | İzofan NPH insan insülini | A10AC01 | Danimarka |
| Mixtard 30 HM Penfill Kartuş | Novo Nordisk | İnsan insülini | A10AD01 | Danimarka |
| Humalog 100 IU ² | Lilly | İnsülin lispro | A10AD04 | Fransa |
| Humalog Mix ³ | Lilly | İnsülin lispro + İnsülin lispro protamin | A10AD04 | Fransa |
| Synagis | Abbott | Palivizumab | J06BB16 | Almanya |

Ruhsat tarihlerine göre sınıflandırıldığında en fazla biyoteknolojik ürün 2006 ve 2009 yıllarında ruhsatlandırılmıştır (Tablo 18). Ancak bu ürünler hâlihazırda piyasada olan ürünler olduğundan daha önce ruhsat alıp sonra ruhsatı iptal edilen ürünler bu kapsamda değildir. Bu nedenle bu yıllarda sadece bu kadar ürün ruhsatlandırılmıştır demek, doğru olmayacaktır. Doğrusu piyasada olan biyoteknolojik ürünler ruhsat tarihlerine göre sınıflandırıldığında en fazla 2006 ve 2009 yıllarında ruhsatlandırıldığı şeklindedir. Ayrıca 2010 yılındaki düşüşün GMP kurallarındaki uygulama değişikliğinden kaynaklandığı ve 2011 yılındaki artışta denetlenen üretim yerlerinin sayısının artması neticesinde oluşan yığınin eritilmesi şeklinde değerlendirilebilir.

TABLO 6: 2001 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|----------------|---------------|-------------|----------|-------------|
| Norditropin 2* | Novo Nordisk | Somatropin | H01AC01 | Danimarka |

*30IU,45 IU dozları.

Türkiye'de ürünler ruhsatlandırıldıktan sonra geri ödeme sürecinin uzaması vs. nedenlerle hemen piyasaya çıkamayabilirler. Bu nedenle 2012 yılında ruhsatlandırılan bazı ürünler ve 2013 yılında ruhsatlandırılan ürünler henüz piyasada aktif olarak bulunmamaktadırlar. Bunlara örnek olarak aşağıdaki ürünler verilebilir.

Ilaris (Kanakinumab), Victoza (Liraglutid), Cimzia (Sertolizumab pegol), Prolia (Denosumab),

TABLO 7: 2002 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|-------------------------------|---------------|--|----------|-------------|
| Norditropin 15IU | Novo Nordisk | Somatropin | H01AC01 | Danimarka |
| Rebif 44 mcg | Merck İlaç | İnterferon Beta-1A | L03AB07 | İtalya |
| MabThera ² | Roche | Ritüksimab | L01XC02 | İsviçre |
| Remicade | MSD | İnflksimab | L04AB02 | İrlanda |
| Saizen 8 mg | Merck İlaç | Somatropin | H01AC01 | İtalya |
| Pegintron Flakon ⁵ | MSD | Peginterferon alfa-2B | L03AB10 | İrlanda |
| Novomix 30 ² | Novo Nordisk | İnsülin aspart + insülin aspart protamin | A10AD05 | Danimarka |
| İntron-A Pen ³ | MSD | İnterferon alfa-2B | L03AB05 | İrlanda |
| Novorapid ³ | Novo Nordisk | İnsülin aspart | A10AD05 | Danimarka |

TABLO 8: 2003 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|-------------------------|----------------|-----------------------|----------|-------------|
| Puregon ³ | MSD | Follitropin beta | G03GA06 | Almanya |
| Herceptin | Roche | Trastuzumab | L01XC03 | İsviçre |
| Enbrel 25 mg Flakon | Pfizer | Etanercept | L04AB01 | İngiltere |
| Humatrope ^{2*} | Lilly | Somatropin | H01AC01 | Fransa |
| Gonal-F 450IU Flakon | Merck İlaç | Follitropin alfa | G03GA05 | İtalya |
| Epex ³ | Gürel | Epoetin alfa | B03XA01 | Almanya |
| Pegasys ² | Roche | Peginterferon alfa-2A | L03AB11 | İsviçre |
| Lantus Solostar | Sanofi Aventis | İnsülin glarjin | A10AE04 | Almanya |

*36IU,72 IU dozları.

TABLO 9: 2004 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|------------------------------|---------------|-----------------------|----------|-------------|
| Actilyse ² | Boehringer | Alteplaz | H01AC01 | Almanya |
| Aranesp ³ | Amgen* | Darbeoetin alfa | B03XA02 | Hollanda |
| Gonal-F 1050IU Flakon | Merck İlaç | Follitropin alfa | G03GA05 | İtalya |
| Humatrope 18IU | Lilly | Somatropin | H01AC01 | Fransa |
| Humira | Abbott | Adalimumab | L04AB04 | Almanya |
| Luveris 75IU Flakon | Merck İlaç | Lutropin alfa | G03GA07 | İtalya |
| Pegintron Kalem ⁵ | MSD | Peginterferon alfa-2B | L03AB10 | İrlanda |

*EİP'den ruhsat devir oldu.

TABLO 10: 2005 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------|-------------|
| Altuzan ² | Roche | Bevasizumab | L01XC07 | Almanya |
| Forsteo | Lilly | Teriparatid | H05AA02 | Fransa |
| Granocyte | Eczacıbaşı İlaç Pazarlama | Lenograstim | L03AA10 | Japonya |
| Levemir ² | Novo Nordisk | İnsülin detemir | A10AE05 | Danimarka |
| Neorecomon 10000IU | Roche | Epoetin beta | B03XA01 | Almanya |
| Recombinat ³ | Eczacıbaşı-Baxter | Rekombinant antihemofilik faktör | B02BD02 | ABD |
| Kogenate ³ | Bayer* | Rekombinant antihemofilik faktör | B02BD02 | ABD |
| Fabrazyme | Genzyme | Agalsidaz beta | A16AB04 | ABD |

*Biem'den ruhsat devir oldu.

TABLO 11: 2006 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|-----------------------------------|----------------|-----------------------|----------|-------------|
| Gonal-F Kalem ³ | Merck İlaç | Follitropin alfa | G03GA05 | İtalya |
| Neorecormon 3000IU | Roche | Epoetin beta | B03XA01 | Almanya |
| Genotropin Miniquick ³ | Pfizer | Somatropin | H01AC01 | İsveç |
| Somavert ³ | Pfizer | Somatropin | H01AX01 | ABD |
| Apidra Kalem | Sanofi Aventis | İnsülin Glusilin | A10AB06 | Almanya |
| Fostimon 150IU Flakon | IBSA* | Ürofollitropin | G03GA04 | İsviçre |
| MabCampath 30 mg/ml | Genzyme** | Alemtuzumab | L01XC04 | Almanya |
| Merional ² | IBSA* | Menotropin | G03GA02 | İsviçre |
| Menopur | Ferring | Menotropin + FSH + LH | G03GA02 | Almanya |
| Menogon | Ferring | Menotropin + FSH + LH | G03GA02 | Almanya |
| Xolair | Novartis | Omalizumab | R03DX05 | İsviçre |

*Ali Raif'ten ruhsat devir oldu, **Bayer'den ruhsat devir oldu.

TABLO 12: 2007 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|---------------------------|---------------|--|----------|-------------|
| Fostimon 75IU Flakon | IBSA* | Ürofollitropin | G03GA04 | İsviçre |
| Novomix50-70 ⁴ | Novo Nordisk | İnsülin aspart + insülin aspart protamin | A10AD05 | Danimarka |
| Avonex | Gen İlaç | İnterferon beta-1A | L03AB07 | Hollanda |
| İntron-A Flakon | MSD | İnterferon alfa-2B | L03AB05 | İrlanda |
| Cerezyme ² | Genzyme | İmigluserez | A16AB02 | İrlanda |
| Aldurazyme | Genzyme | Laronidaz | A16AB05 | ABD |
| Ovitrelle | Merck İlaç | Koriogonodotropin alfa | G03GA08 | İtalya |

*Ali Raif'ten ruhsat devir oldu.

Vectibix (Panitumumab), Elonva (Korifollitropin alfa)

ATC kodlarına göre sınıflandırıldığında ürünlerin %27'sinin B-Kan ve Kan Yapıcı Organlar grubunda, %25'inin L-Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar grubunda yer aldığı tespit edilmiştir (Tablo 19).

TABLO 13: 2008 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|---------------------------|---------------|-----------------|----------|-------------|
| Lucentis | Novartis | Ranibizumab | S01LA04 | İsviçre |
| NovoSeven RT ³ | Novo Nordisk | Eptakog alfa | B02BD08 | Danimarka |
| Thyrogen | Genzyme | Tirotropin alfa | H01AB01 | ABD |

TABLO 14: 2009 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|------------------------------|---------------|--|----------|-------------|
| Choragon | Ferring | İnsan koryonik gonadotropini (HCG) | G03GA01 | Almanya |
| Mircera ⁷ | Roche | Metoksi polietilenglikol epoetin beta | B03XA03 | Almanya |
| Leucostim ^{2*} | Dem İlaç | Filgrastim | L03AA02 | Güney Kore |
| Orencia | BMS | Abatasept | L04AA24 | İtalya |
| Epobel ⁸ | Nobel İlaç | Epoetin zeta | B03XA01 | Almanya |
| Humalog Mix Pen ² | Lilly | İnsülin lispro + İnsülin lispro protamin | A10AC30 | Fransa |
| Genotropin Go quick 36IU | Pfizer | Somatropin | H01AC01 | Belçika |

*Türkiye'de ruhsatlandırılan ilk biyobenzer ürün.

TABLO 15: 2010 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve halen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|------------------|---------------|-------------|----------|-------------|
| Enbrel 50 mg Pen | Pfizer | Etanercept | L04AB01 | İngiltere |

Ürünlerin büyük çoğunluğunun onkoloji ve hematoloji alanında kullanıldığı anlaşılmaktadır. Ayrıca metabolizma alanında kullanılan ürün sayısının da insülinler nedeniyle fazla olduğu belirlenmiştir.

Türkiye ilaç piyasasında bulunan 23 tane MAB türevi biyoteknolojik ürünün 19 tanesinin ATC kodu ise L-Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar grubundadır.

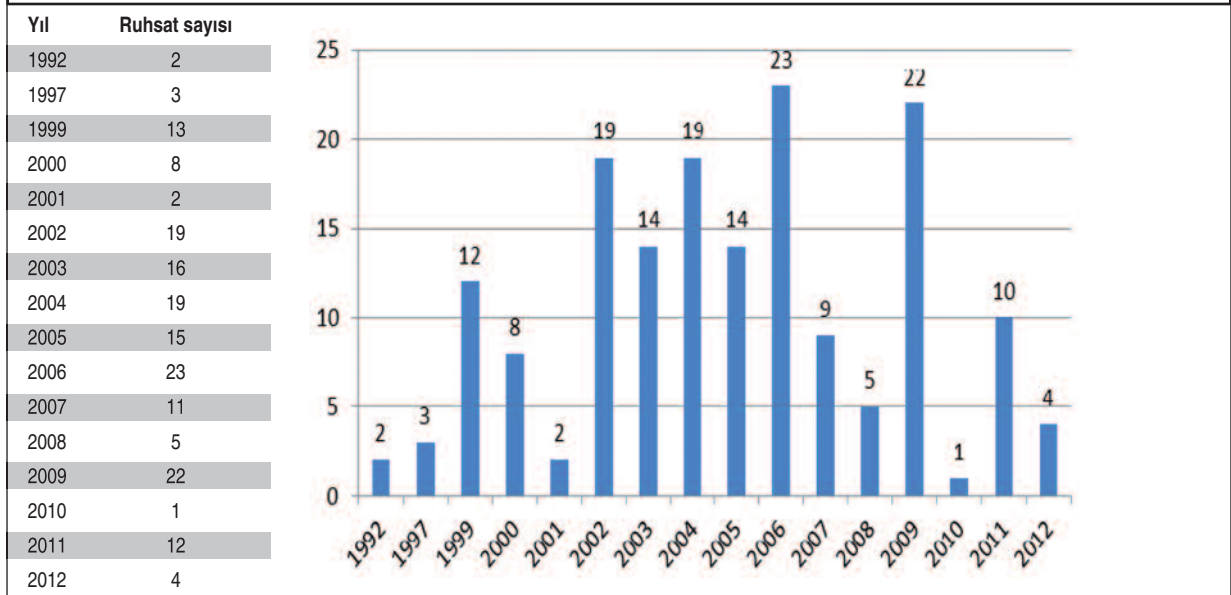
Firma birleşmeleri, orjin firmanın pazara kendi girmesi vs. nedenlerle ürünlerin ruhsat sahipleri sıklıkla değişebilmektedir. Çalışmamızın verilerinin değerlendirildiği tarih itibari ile ruhsat sahibine göre sınıflandırıldığında ürünlerin %13'ünün Novo Nordisk ve %14'ünün Roche firmalarına ait olduğu tespit edilmiştir (Tablo 20).

TABLO 16: 2011 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

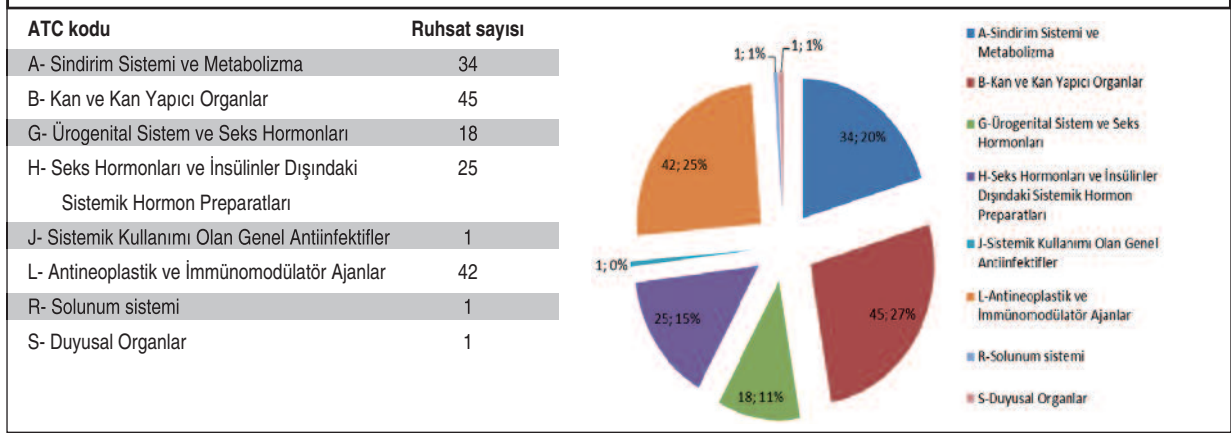
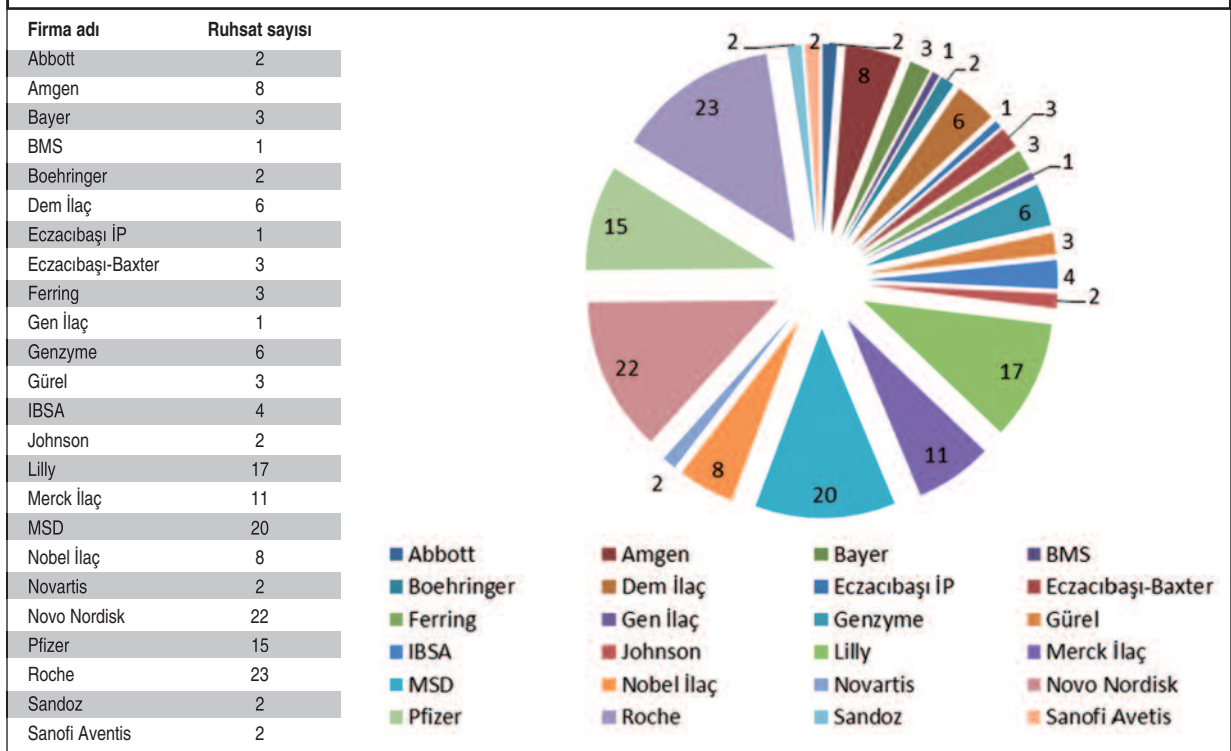
| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|------------------------|---------------|----------------|----------|-------------|
| Humalog 100IU KwikPen | Lilly | İnsülin lispro | A10AD04 | Fransa |
| Eporon ³ | Dem ilaç | Epoetin alfa | B03XA01 | Güney Kore |
| Omnitrope ² | Sandoz | Somatropin | H01AC01 | Avusturya |
| Stelara ² | Johnson | Ustekinumab | L04AC05 | İsviçre |
| Simponi ² | MSD | Golimumab | L04AB06 | Hollanda |

TABLO 17: 2012 yılında Türkiye'de ruhsatlandırılan ve hâlen piyasada bulunan biyoteknolojik ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | ATC kodu | Üretim yeri |
|----------------------|---------------|-------------|----------|-------------|
| Actemra ³ | Roche | Tosiluzumab | L04AC07 | Japonya |
| Clotinab | Dem ilaç | Absiksimab | B01AC13 | Güney Kore |

TABLO 18: Yıllara göre ruhsatlandırılan biyoteknolojik ürün sayısı.

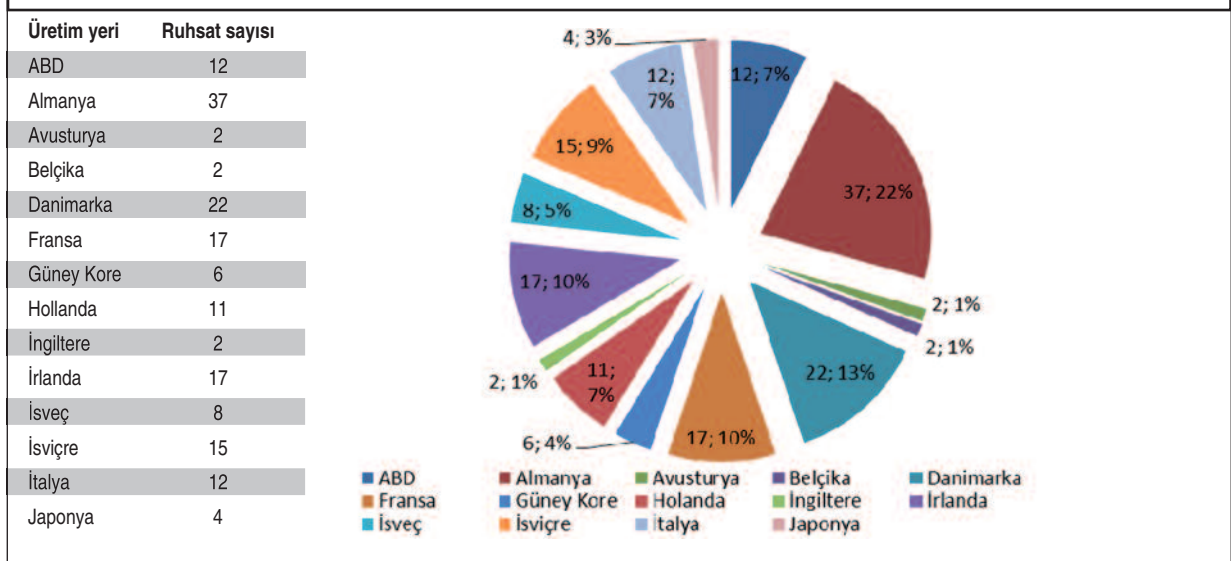
(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/eczacilik-bilimleri-dergisi/2146-944X/>)

TABLO 19: ATC kodlarına göre ruhsatlandırılan biyoteknolojik ürün sayısı.**TABLO 20:** Ruhsat sahiplerine göre ruhsatlandırılan biyoteknolojik ürün sayısı.

Üretim yerlerine göre sınıflandırıldığında ürünlerin %22'sinin Almanya ve %13'ünün Danimarka'da üretildiği tespit edilmiştir (Tablo 21).

Biyoteknolojik ürünlerin üretim basamakları birçok farklı ülkede gerçekleşebilmektedir. Çal-

ışmamızda ürünün nihai farmasötik şeklini aldığı ülke yani kullanma talimatında yer alan bilgiler değerlendirilmiştir. Bu doğrultuda üretimin birkaç ülkede toplandığı görülmüştür. Danimarka kökenli Novo Nordisk firması üretimlerinin tamamını Danimarka'da, Fransa kökenli Lilly fir-

TABLO 21: Üretim yerlerine göre ruhsatlandırılan biyoteknolojik ürün sayısı.(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/eczacilik-bilimleri-dergisi/2146-944X/>)**TABLO 22:** Türkiye'de ruhsatlandırılan biyobenzer ürünler.

| Ürün adı | Ruhsat sahibi | Etkin madde | Klinik | Üretim yeri | Ruhsat yılı |
|------------------------|---------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|
| Clotinab | Dem İlaç | Absiksimab | Hematoloji | Güney Kore | 2012 |
| Oksapar** | Koçak Farma | Enoksaparin sodyum | Hematoloji | Türkiye | 2012 |
| Eporon ³ | Dem İlaç | Epoetin alfa | Hematoloji | Güney Kore | 2011 |
| Omnitrope ² | Sandoz | Somatropin | Metabolizma | Avusturya | 2011 |
| Epobel ⁸ | Nobel İlaç | Epoetin zeta | Hematoloji | Almanya | 2009 |
| Leucostim ² | Dem İlaç | Filgrastim | Hematoloji | Güney Kore | 2009 |

*Biyolojik kaynaklı.

TABLO 23: EMA'da ruhsatlandırılan biyobenzer ürünler.

| Etkin madde adı | Ticari adı | Ruhsat Sahibi | Ruhsat tarihi |
|-----------------|--------------------|---------------------|---------------|
| Somatropin | Omnitrope | Sandoz | 12.04.2006 |
| Epoetin alfa | Binocrit | Sandoz | 28.08.2007 |
| | Epoetin alfa Hexal | Hexal | 28.08.2007 |
| | Abseamed | Medice Arzneimittel | 28.08.2007 |
| Epoetin zeta | Retacrit | Hospira | 18.12.2007 |
| | Silapo | Stada | 18.12.2007 |
| Filgrastim | TevaGrastim | Teva | 15.09.2008 |
| | Biograstim | CT Arzneimittel | 15.09.2008 |
| | Ratiograstim | Ratiopharm | 15.09.2008 |
| | Filgrastim Hexal | Hexal | 06.02.2009 |
| | Zarzio | Sandoz | 06.02.2009 |
| | Nivestim | Hospira | 08.06.2010 |

*EMA'nın web sitesinden derlenmiştir.

ması da üretimlerinin tamamını Fransa'da yapmaktadır. Ancak diğer firmaların biyoteknolojik ürünlerini farklı ülkelerde de ürettiği anlaşılmıştır.

BİYOTEKNOLOJİK ÜRÜNLERİN FİYATLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Türkiye piyasasında bulunan biyoteknolojik ve biyobenzer ürünlerin farklı ambalaj boyutları ile birlikte Türkiye İlaç ve tıbbi Cihaz Kurumu web sitesinde yayımlı Tüm İlaç Fiyat Listesinden Perakende Satış Fiyatları (PSF) değerlendirilmiştir. Fiyatı olan ve piyasada olan 185 ürün değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır. Ayrıca MAB türevi biyoteknolojik ürünlerin fiyatının diğer ürünlere göre daha fazla olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma, Türkiye'de ruhsatlı olan biyoteknolojik ve biyobenzer ürünlerin sayılarının ve durumlarının tespit edilmesine yöneliktir. Elde edilen veriler doğrultusunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

Türkiye ilaç piyasasında hâlihazırda 167 adet ruhsatlı biyoteknolojik ilaç mevcuttur (Tablo 2-17). Türkiye'de bugüne kadar altı biyobenzer ürün ruhsatlandırılmış olup, EMA'da ruhsatlandırılan etkin maddelerle büyük ölçüde benzerlik göstermektedir (Tablo 22, 23). Ruhsat tarihlerine göre sınıflandırıldığında en fazla biyoteknolojik ürün 2006 ve 2009 yıllarında ruhsatlandırılmıştır (Tablo 18). ATC kodlarına göre sınıflandırıldığında ürünlerin %27'sinin B-Kan ve Kan Yapıcı Organlar grubunda, %25'inin L-Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar grubunda yer aldığı tespit edilmiştir (Tablo 19). Ruhsat sahibine göre sınıflandırıldığında ürünlerin %13'ünün Novo Nordisk ve

%14'ünün Roche firmalarına ait olduğu tespit edilmiştir (Tablo 20). Üretim yerlerine göre sınıflandırıldığında ürünlerin %22'sinin Almanya ve %13'ünün Danimarka'da üretildiği tespit edilmiştir (Tablo 21).

Türkiye'de şu ana kadar absiksimab, enoksaparin sodyum, epoetin alfa, somatropin, epoetin zeta, filgrastim içeren biyobenzer ürünler ruhsatlandırılmış olup, bunlardan sadece enoksaparin sodyum içeren ürünün Türkiye'de üretildiği belirlenmiştir. Ayrıca, Biyoteknolojik orijinal moleküllerin patent sürelerinin bitmesiyle beraber biyobenzer moleküllerin sayısının ilerleyen dönemlerde hızla artması beklenmektedir. 2012 yılında biyoteknolojik, onkolojik ilaçların ve kan ürünlerinin Türkiye'de üretimi ile ilgili teşvik paketi açıklanmıştır (Tablo 24, 25). Bunun neticesinde ülkemizde de bu ürünlere olan ilginin artması beklenmektedir.

TABLO 24: Biyoteknolojik ürünlerin fiyatlarının değerlendirilmesi (TL).

| | |
|--------------------|----|
| 5000 ve üzeri | 7 |
| 2000-4999,99 arası | 13 |
| 1000-1999,99 arası | 21 |
| 500-999,99 arası | 36 |
| 300-499,99 arası | 33 |
| 200-299,99 arası | 15 |
| 100-199,99 | 18 |
| 100 ve altı | 42 |

TABLO 25: MAB türevi biyoteknolojik ürünlerin fiyatlarının değerlendirilmesi (TL).

| | |
|--------------------|---|
| 5000 ve üzeri | 3 |
| 2000-4999,99 arası | 9 |
| 1000-1999,99 arası | 4 |
| 500-999,99 arası | 5 |
| 300-499,99 arası | 2 |

KAYNAKLAR

- Kresse GB. Biosimilars-science, status, and strategic perspective. Eur J Pharm Biopharm 2009;72(3):479-86.
- Pickering L. Biologics pipelines: who has the next promising recombinant proteins? Spectrum Pharmaceutical Industry Dynamics Report. Waltham, Mass: Decision Resources, Inc.; 2008. p.5.
- Pillai O, Panchagnula R. Insulin therapies - past, present and future. Drug Discov Today 2001;6(20):1056-61.
- Johnson IS. Human insulin from recombinant DNA technology. Science 1983;219(4585): 632-7.
- Tandon S, Sharma S, Rajput R, Semwal B, Yadav PK, Singh K. Biotech Drugs: The next boom in pharmaceutical market. J Pharmac Res Opin 2011;1(3):76-9.
- International Market Analysis Research and Consulting Group. Global Biopharmaceutical Market Report 2010-2015. USA: Imarc Group Inc.; 2010. p.1-50.
- Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2006. Nat Biotechnol 2006;24(7):769-76.
- Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Biyobenzer Tıbbi Ürünlerle İlişkin Kılavuz. Ankara: İEGM; 2008. p.1-8.
- Resmi Gazete (14.04.2012, Sayı:28264) Beşeri İlaçların Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ; 2012.
- Nacak M, Sezer Z, Erenmemişoğlu A. [Biosimilar drugs]. J Clin Anal Med 2012;3(2):251-6.