

# Ulusal bir ilaç şirketinin penceresinden Ar-Ge ekosistemi

**Dr. Hasan Zeytin**



1991 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2000 yılında Kentucky Üniversitesi'nde DNA aşılı konusunda doktorasını tamamladıktan sonra, Amerikan Ulusal Kanseri Enstitüsünde 3 yıl bilim insanı olarak kanser immunoterapisi konusunda bilimsel çalışmalar yaptıktan sonra yurda döndü. 2003 yılından beri Nobel ilaç'ta farklı görevlerde bulunan Dr. Zeytin, son olarak Bioteknolojiden sorumlu İcra Kurulu üyesi olarak Nobel'in yapmış olduğu Türkiye'nin en büyük Bioteknolojik ilaç Ar-Ge ve üretim tesisi projesinden sorumludur.

**M**oleküler biyoloji, genetik, veri ve bilişim bilimlerinde yaşadığımız ilerlemeler insan sağlığını iyileştirmeye çalışan sağlık bilimlerinin dramatik bir şekilde değişmesine neden olmaktadır. Yüzyıllardır reaktif olarak hizmet veren tıp artık proaktiftir ve 4P tıbbi olarak da bilinen, tahmine dayalı (predictive), önleyici (preventive), kişiselleştirilmiş (personalized) ve katılımcı (participatory) yeni bir sağlık sistemine doğru evrimleşmektedir. İlaç sektörü de bu değişimi en derinden yaşamaktadır. Hedefe yönelik tedaviler, gen tedavileri, kişiselleştirilmiş tedaviler gibi 20 yıl önce tanımlarını bile yapamadığımız tedavi yöntemleri artık ilaç firmalarının gerçekleştirdiği Ar-Ge çalışmalarının en yoğunlaştığı alanlar olmuştur. İlaç endüstrisi yıllardır çok düşük başarı oranları ile yeni molekülleri pazara verebilmişlerdir. Ar-Ge çalışması yapılan moleküllerin yalnızca %15'i ilaç olarak pazara verilmiştir (1). Geri kalan başarısız %85 molekülün çalışma maliyetleri de eklenince başarılı bir ilacın pazara verilmesi için yapılan çalışmaların maliyeti milyar dolarları aşmaktadır. (2). Rekabet ve sürdürülebilirliğin devamını sağlamak ve bununla birlikte henüz tedavisi bulunmamış hastalıklar için yeni molekül geliştirmek de zorunda olan ilaç sektörü, Ar-Ge'ye dünyada en fazla pay ayıran sektördür. 2020 yılında ilaç geliştirmek için dünyada yaklaşık 200 milyar dolar harcanmıştır (3). Bu da 2019 yılında ilaç satışlarından elde edilen cironun %15'ine (biyoteknolojik ilaçlarda %30'una) denk gelmektedir. Türkiye'de ise ilaç Ar-Ge'si için sektörün yıllık Ar-Ge yatırımı 50 milyon dolar civarındadır (4). Bu

da yıllık ilaç pazarından elde edilen cironun yaklaşık %0,005'inden azına tekabül eder. Hiçbir yerli firmamızın cironunun milyar dolar olmadığını dikkate alırsak, firmalarımızın ilaç keşif ve geliştirme sürecine girmesinin çok zor olduğu aşikardır.

Ülkemizde her sene yapılan "Türkiye Ar-Ge Araştırması", sağlık alanında Ar-Ge'nin anlaşılması için önemli veriler sunmaktadır (4). Ar-Ge'de en fazla yatırım yapan ilk 50'deki ilaç firmalarının yatırımlarının 2020 yılında 380 M TL olduğu görülmektedir. Bu veri bize ilaçta Ar-Ge yatırımlarımızın dünya Ar-Ge yatırımları seviyelerine ulaşması için sadece sektör oyuncularından yatırımın beklenmesinin doğru olmadığını anlatmaktadır. Son yıllarda devlet teşviklerinin artması ilaç Ar-Ge'sinde yaşanan yatırım eksikliğini bir anlamda azaltsa da ilaçta Ar-Ge yatırım oranlarının dünya seviyeleri olan %20 ciroya gelmesi kolay olmayacaktır. İlaçta Ar-Ge hakkında konuşulurken yeni teknolojileri ve özellikle biyoteknolojiyi de konuşmamız gerekmektedir. Yaklaşık 40 yıl önce hastaların hizmetine sunulmaya başlanan, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen biyoteknolojik ilaçlar, son yıllarda yapılan Ar-Ge yatırımlarında en büyük parçayı almaktadır. Geliştirilmeleri ve üretilmeleri kimyasal ilaçlara göre çok zor olduğundan yüksek fiyatlarla satılan bu ilaçları geliştirmek ve üretmek için birçok firmamız yatırım yapmaktadır. Dünyada en yüksek Ar-Ge yatırımlarından ciroya oranı en yüksek sektörünün başında ilaç gelirken (%15'ten fazla), bu oran biyoteknolojide %30'ların üzerine çıkmaktadır. Türkiye pazarında bulunan 8000'in üzerindeki ilacın 250 kadarı biyoteknolojik ilaç

tır. Pazarın değer olarak yaklaşık %20'sini alan bu ilaçların neredeyse tamamı yurt dışından ithal edilmektedir (5). 2020 yılı içinde toplam 8,5 milyar lira ödediğimiz bu ilaçların sadece birinin ham maddesinin (filgrastim) ülkemizde üretilmesi, biyoteknolojik ilaçlarda yaşadığımız stratejik dışa bağımlılığımızı çok açık ortaya koymaktadır. İnsulin gibi vazgeçilmez ilaçlarda yaşayacağımız herhangi bir tedarik zinciri problemi, milyonlarca hastayı ilaçsız bırakma ihtimalini doğuracaktır. Bu durum bir savaştan daha büyük zararlara yol açabilir.

2020 Mart ayından beri yaşadığımız COVID-19 pandemisi, bize biyoteknolojinin ve veri biliminin ve bununla birlikte 4P tıbbının, gelecekte yaşamımıza nasıl bir etki yapacağını göstermiştir. Pandeminin başlangıcından beri toplum genelinde en çok kullanılan kelimelerin başında virüs, aşı, PCR ve HES kodu gelmektedir. Koronavirüs ve benzeri pandemilerin hasil olacağı yıllardan beri bilim ve siyaset çevreleri tarafından konuşulmaktaydı. Daha önce yaşanan SARS, MERS ve İnfluenza salgınlarına rağmen gerekli önlemler alınmadığı için 2020 ve 2021'in büyük bir kısmını küresel karantinede geçirdik. Bilim insanları ve ilaç sektörü pandemiyi yenmek için sürecin başından itibaren birlikte çalışmaktadırlar. Bu çalışmalar sayesinde aşılarda ve diğer tedavilerde bulunarak hızla üretilip insanların hizmetine sunuldu. Pandemi koşullarında Ar-Ge, preklinik ve klinik araştırmalar, üretim ve ruhsatlandırma süreçleri değişti. Etkin ve güvenilir ürünlerin hızlı bir şekilde toplumun hizmetine sunulması ancak bu süreçlerin değişmesi ile mümkün oldu. Bu sürecin hızlı ve etkin bir

şekilde yapılmasının en önemli iki sebebi vardır. Bunlar; herkesin ortak paydada buluşması ve Ar-Ge'ye ayrılan inanılmaz büyük bütçedir. Sadece Batı ülkelerinde yapılan COVID-19 aşısı çalışmaları için 18 milyar dolardan fazla (bunların 6,5 milyar doları devlet destekli) yatırım yapıldı (6).

Ülkemiz de COVID-19 için Ar-Ge çalışmalarında daha önce yaşanmamış bir destek sürecine girdi. TÜBİTAK ve TÜSEB, 2020 Mart ayından itibaren yirminin üzerinde Ar-Ge projesinin üniversiteler, ilaç şirketleri ve kurumlarda başlatılmasını sağladı (Tablo 1). Bu projelerin en önemli özelliği ise insan ve ekipman altyapısının üniversitemizde hazır bulunmasıydı. Ar-Ge olarak baktığımızda, yıllardır benzer alanlarda araştırma yapan bilim insanlarımız bir anda COVID-19 için çalışmalara başlayabildiler. Sanayi olarak değerlendirdiğimizde ise ülkemizin hazır olmadığı ve bu pandemiyi dışa bağımlı olmadan aşmanın zor olduğunu gördük. Konvansiyonel ilaçlara ilişkin AR-GE projeleri yeterli sanayi altyapısı olduğu için hızla ürün olarak halkımızın hizmetine sunuldu. Ancak çağımızın teknolojisi olduğuna inandığımız biyoteknoloji alanında

sanayi ve insan altyapımızın olmaması, aşısı ve biyoteknolojik ilaçlar konusunda yapılan Ar-Ge çalışmalarının yavaş ilerlemesine neden oldu. Biyoteknolojik ilaç yatırımına başlamış olan Nobel İlaç gibi firmalar bu süre içinde hızlı bir şekilde yatırımlarını bitirmeye çalıştılar. Sadece bir yıl içinde sanayi ve insan kaynağı olarak gelecek pandemilere daha hazır hale geldik. Bu arada yıllardan beri eksikliği tartışılan Üniversite-Sanayi iş birliklerinde de çok önemli adımların atıldığına şahit olduk.

Pandemi nedeniyle yapılan Ar-Ge çalışmalarının üniversitelerde hızlı bir şekilde hayata geçirilmiş olması, Ar-Ge ekosistemimizin gücünü ortaya koydu. İlaç geliştirilmesi konusuna Ar-Ge açısından baktığımızda altyapı ve bilimsel insan kaynağı olarak gelişmiş ülkelere farklı değiliz. Yüzlerce üniversitemizde yaşam bilimleri ile uğraşan yüzlerce akademisyenimiz sadece milli ve yerli değil, uluslararası ilaç geliştirme projeleri de rahatlıkla çıkarabilir. Ama ne yazık ki bu Ar-Ge çalışmalarının neticesinde ortaya çıkan sonuç, özellikle biyoteknolojik ilaçlarda ham madde üretimi yapacak tesisleri bulunmayan bir ülke

olduğumuzdur. Ülkemizde, ilaç sektöründe "Ar-Ge proje dar boğazı" değil "ham madde üretimi dar boğazı" olduğunu kabul ederek bu dar boğazın önündeki engellerin kaldırılması konusunda değişikliklerin yapılmasını sağlamalıyız. Bu değişiklikler, sürdürülebilirlik için şarttır. Öncelikle, biyoteknolojik ilaç ham madde üretim yatırımını artırmalıyız. Biyoteknolojik ilaç ham madde üretiminde kendi kendine yetebilen bir ülke olmazsak hayati önem taşıyan bu ürünleri dışarıdan almaya bağımlı kalmamız kaçınılmazdır. Türkiye'de bu üretim tesislerine yatırım artırılmasında kullanılabilecek yöntemler arasında en başta "biyoteknolojik ilaç ham madde üretimi yatırım fonunun kurulması", "ilaç sektörü dışında diğer sektörlerden bu stratejik sektöre yatırımın sağlanması" (aşısı olmadığı için neredeyse bütün üretim tesisleri karantina altına alındı) ve "Türkiye pazarında ithalat yoluyla getirdikleri ilaçları satan ve üretimlerini Türkiye dışında yapmayı tercih eden Batılı ilaç şirketlerinin Türkiye'yi Ar-Ge ve üretim merkezi olarak seçmelerinin sağlanması" gelmektedir. Yüzyıldan fazla bir tarihi olan aşısı teknolojileri ve 50 yıldan fazla bir süreden beri hayatımızda olan biyoteknolojik ilaç teknolojileri (rekombinant proteinler, monoklonal antikorlar) ülkelelerin sürdürülebilirliği için savunma sanayi gibi stratejik alanlardır. Son yıllarda bu teknolojilerin yanı sıra mRNA, siRNA, gen tedavisi, kök hücre tedavisi, CAR-T teknolojileri gibi yeni teknolojiler ile yaratılan ilaçlar da reçetelenmeye başlamışlardır. Bu teknolojilerin bir an önce ülkemize gelebilmesi için Nobel İlaç'ın Gebze Marmara Teknokent'de kurduğu üretim kampüsü gibi onlarca tesisin Türkiye'de kurulup, bizden çıkan orijinal Ar-Ge projelerimizin ülkemizde üretilmesi gerekmektedir. Üretim tesisleri olmadan Ar-Ge ekosisteminin varlığı sürdürülebilir değildir.

**Tablo 1: COVID-19 pandemisi sırasında Türkiye'de yapılan Ar-Ge projeleri, türleri, teknoloji türleri, üretim tesis ve insan kaynağı (Mart 2020 itibari ile)**

Ar-Ge Projesi*	Tür	Gerekli Teknoloji	Üretim Tesisi Varlığı	Tecrübeli İnsan Kaynağı
İnaktif COVID-19 Aşısı Geliştirilmesi (4 proje)	Aşısı	Aşısı (Inactive) (BSL-3)	Yok	Yok
Virüs Bazlı Prototip Koronavirüs Aşısı Üretimi	Aşısı	Aşısı (BSL-2/3)	Yok	Yok
COVID-19 İmmünooglobulin Zengin Plazma Fraction	Pasif İmmunoterapi	Plazma Fraksinyasyon	Yok	Yok
Zayıflatılmış COVID-19 Virüs Bazlı Aşısı Üretimi	Aşısı	Aşısı (BSL-2/3)	Yok	Yok
İyileşen Plazma Tedavisi için Aferez Ünitesi Kurulumu	Pasif İmmunoterapi	Plazma Fraksinyasyon	Yok	Yok
COVID-19 için Griffithsin (GRFT) Tabanlı Antiviral Geliştirilmesi	Rekombinant Protein	Bakteri Hücresi	Yetersiz Kapasite	Yetersiz Kapasite
SARS-CoV-2'ye Karşı Kendi Kendini çoğalan mRNA Aşısının Geliştirilmesi	Aşısı	Bakteri Hücresi	Yetersiz Kapasite	Yetersiz Kapasite
COVID-19'a Karşı Hızlı DNA Aşısı Geliştirme	Aşısı	Bakteri Hücresi	Yetersiz Kapasite	Yetersiz Kapasite
ASC Parçacık Teknolojisi ile SARS-CoV-2 Aşısı Üretim	Aşısı	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
COVID-19'a Karşı Nötrale Edici Antikorların Geliştirilmesi	Monoklonal Antikor	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
CpG ve VLP Kullanılarak Klinik Faz-1 için SARS-CoV-2 Aşısının Hazırlanması	Aşısı	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
SARS-CoV-2'ye Karşı Rekombinant Protein Bazlı Aşısı Geliştirilmesi (2 Proje)	Aşısı	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
SARS-CoV-2'ye Karşı "Hayalet Reseptör-Antikor" Bazlı İlaçların Geliştirilmesi	Monoklonal Antikor	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
COVID-19 Pnömoni Tedavisinde Kullanılmak Üzere Rekombinant IL-1Ra Üretimi	Monoklonal Antikor	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
Hidroksiklorokin Sülfat Sentezi ve Tablet Dozaj Formunun Üretimi	Konvansiyonel İlaç	Konvansiyonel İlaç Hammadde Sentez ve Bitmiş Ürün	Var	Yeterli Kapasite
Pandemik Corona Virüsü İlaç ve Hammadde Geliştirilmesi	Konvansiyonel İlaç	Konvansiyonel İlaç Hammadde Sentez ve Bitmiş Ürün	Var	Yeterli Kapasite
In-Silico, In-Vitro ve In-Vivo Olarak COVID-19'a Karşı Mevcut farmasötik Bileşenlerin Araştırılması	Konvansiyonel İlaç	Konvansiyonel İlaç Hammadde Sentez ve Bitmiş Ürün	Var	Yeterli Kapasite

\* Sadece TÜBİTAK ve TÜSEB platformlarında destek aldığı bilinen projeler eklenmiştir.

## Kaynaklar

- 1) Wong, C.H., Siah, K.W., Andrew, W.L. Estimation of Clinical Trial Success Rates and Related Parameters. *Biostatistics*, 2019. Apr 1;20(2):273-286.
- 2) Wouters, O. J., McKee, M., Luyten, J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market. 2009-2018, *JAMA*, 2020 Mar 3;323(9):844-853.
- 3) <https://www.evaluate.com/sites/default/files/media/download-files/WP2018.pdf> (Erişim Tarihi: 14.12.2021).
- 4) <https://turkishtimedergi.com/arge250/pdf/AR-GE-250-2020.pdf> (Erişim Tarihi: 14.12.2021).
- 5) IQVIA Hastane ve Retail Verisi 2020. (Erişim Tarihi: 14.12.2021).
- 6) COVID Vaccines: Will Drug Companies Make Bumper Profits? *BBC Business*. (<https://www.bbc.com/news/business-55170756>) (Erişim Tarihi: 14.12.2021).