

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında Reçete Edilen İlaçlar İçindeki Biyoteknolojik Ürünlerin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Retrospective Investigation of Biotechnological Products in Drugs Prescribed in Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Rheumatology and Oncology Units

Edip Güvenç ÇEKİÇ¹, Ali ALKAN², Emine Figen TARHAN³, Özgür TANRIVERDİ²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, Muğla

Öz

Tüm dünyada kullanım sıklığı artan biyoteknolojik ilaçlar, konvansiyonel tekniklere göre üretilmiş kimyasal ilaçlardan daha az yan etkiye sahip olup daha etkili ilaçlardır. Biyoteknolojik ilaçların büyük ve karmaşık moleküler yapısı, oral yolla kullanıma izin vermeyen özellikleri ve daha pahalı oluşu ise kullanımlarını kısıtlayan faktörlerdir. Biyoteknolojik ilaçlar en sık otoimmün hastalıkların ve onkolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Biyoteknolojik ilaçların kullanım sıklıklarının gösterilmesi ve maliyet açısından karşılaştırılması amacıyla 2019 yılı Ocak ve şubat aylarında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında reçete edilen tüm ilaçlar incelenmiştir. Anatomik terapötik sınıflandırmaya (ATC) göre karşılaştırıldığında her iki bilim dalında A grubuna giren ilaçların en sık reçete edildiği görülmüştür. Biyoteknolojik ilaçların reçete edilen ilaçlar içindeki sıklığı onkoloji kliniğinde %5 olurken, romatoloji kliniğinde bu oran %11'di. Buna rağmen biyoteknolojik ilaçlar, reçete edilen ilaçların toplam maliyetinin Onkoloji kliniğinin %20'sini, Romatoloji kliniğinin %89'unu oluşturdu. Sonuçta biyoteknolojik ilaçlar, her geçen gün kullanım sıklığı artan yüksek maliyetli ilaçlardır. Yeni geliştirilecek ilaçlar için yapılacak yatırımlar içinde biyoteknolojik ilaçların önemi dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: Biyoteknolojik ilaçlar, Onkoloji, Romatoloji

Abstract

The frequency of prescription of biotechnological drugs, which are reported to be more effective and have fewer side effects than chemical drugs produced according to conventional techniques, is increasing all over the world. The large and complex molecular structure of biotechnological drugs, their properties that do not allow oral administration, and their higher cost are the factors limiting their use. Biotechnological drugs are most commonly used in the treatment of autoimmune diseases and oncological diseases. In order to show the frequency of use of biotechnological drugs and to compare them in terms of cost, all drugs prescribed in Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Rheumatology and Oncology Departments in January and February 2019 were examined. When compared according to ATC, it was seen that drugs in group A were most frequently prescribed in both clinics. While the frequency of biotechnological drugs among prescription drugs was 5% in the oncology clinic, it was 11% in the rheumatology clinic. Despite this, biotechnological drugs accounted for 20% of the total cost of prescribed drugs for the Oncology clinic and 89% for the Rheumatology clinic. As a result, the frequency of use of biotechnological drugs is increasing day by day, but their high costs are important. The importance of biotechnological drugs in investments for new drugs to be developed is remarkable.

Keywords: Biotechnologic drugs, Oncology, Romatology

Giriş

İlaçlar üretim teknikleri açısından ikiye ayrılabilir: rutin konvansiyonel yöntemlerle üretilmiş kimyasal ilaçlar ve üretim aşamasında biyolojik ürünler/canlı organizmalar kullanılarak üretilen biyoteknolojik ilaçlar (1). Biyoteknolojik ilaçlar veya biyofarmasötikler, aşı, kan ve kan ürünleri, kök hücre, gen terapisi, insülin, büyüme

faktörleri ve rekombinant olarak geliştirilmiş proteinleri içeren geniş bir yelpazedir (2,3). Biyoteknolojik ilaçlar, kimyasal ilaçlara göre daha büyük ve kompleks yapıdadır; içeriğinde protein, karbonhidrat, şeker veya nükleik asit içerebilir (1,3). Rutin metodlarla üretilen kimyasal ilaçlara kıyasla çok büyük moleküler ağırlığa sahip biyoteknolojik ilaçlar, belli bir biyolojik hedefe yönelik geliştirildikleri için daha yüksek bir affiniteye ve daha yüksek bir seçiciliğe sahiptir (4). Bu nedenle daha etkili ve daha az yan etkiye sahip bir tedavi imkanı sunar (4). Genellikle kimyasal ilaçlara göre daha uzun bir yarı ömre sahip olan bu ilaçların biyolojik olarak etkinlikleri de daha uzundur (5). Yaklaşık olarak 400 tane onay almış biyofarmasötik ilaç arasında, otoimmunitiyi baskılayan ilaçlar (anti-TNF ve anti-CD20), metastatik meme kanseri sırasında kullanılan ilaçlar (anti-HER2), rekombinant insülin preparatları ve kemik iliğini stimüle edici ilaçların (pegfilgrastim, filgrastim) en yüksek satış oranlarına eriştiği bilinmektedir (6). Bu

	ORCID No
Edip Güvenç ÇEKİÇ	0000-0002-5605-1953
Ali ALKAN	0000-0002-8253-5046
Emine Figen TARHAN	0000-0002-2592-1741
Özgür TANRIVERDİ	0000-0002-0598-7284

Başvuru Tarihi / Received: 01.04.2022
Kabul Tarihi / Accepted : 29.07.2022

Adres / Correspondence : Edip Güvenç ÇEKİÇ
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : edipgcekcic@mu.edu.tr

nedenle özellikle otoimmün hastalıkların tedavisinde, onkolojik/hematolojik malignitelerin tedavisi sırasında ve diyabet tedavisinde önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir.

Biyofarmasötik ilaçlara ilk örnek olarak 1982 yılında, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak geliştirilen ve piyasaya sunulan insülin verilebilir (7). 2010 yılında tüm dünyada satılan ilaçların %18'i biyoteknolojik şekilde üretilmiş bir ürünken, 2018 yılında bu oranın %28 olduğu bildirilmiş ve 2024 yılı için %32 civarında olması beklendiği bildirilmiştir (8). Bunun yanında 2018 yılında tüm dünyada en çok satılan 100 ilacın yaklaşık olarak %53'nün biyolojik ürün olduğu bildirilmiştir (8). Küresel olarak yıllık satış oranı artışı değerlendirildiğindeyse, 2018-2019 yıllarında biyofarmasötik ürünlerin satışlarında %10-12 civarında yıllık bir artış olurken, biyoteknolojik olmayan ilaçların yıllık satışlarındaki artış hızı %2-4 civarında olduğu bildirilmiştir (7). 2017 yılında en fazla satılan biyoteknolojik ilaç olan adalimumab (anti-TNF) aktif maddesine sahip "Humira" müstahzarının 18,94 milyar dolarlık bir satış miktarına eriştiği bilinmektedir (6). Bunun yanında 2018 yılında farmasötik ve biyoteknoloji endüstrinin küresel olarak hesaplanmış gayri safi hasılaya sadece direkt etkileri göz önüne alındığında dahi 532 milyar dolarlık bir katkı sağladığı, çok büyük bir istihdam sağladığı bildirilmiştir (9). Konvansiyonel tekniklerle üretilmiş kimyasal bir ilacın eşdeğeri jenerik ürün olarak adlandırılırken, biyoteknolojik ürünler için üretilen eşdeğer ürün biyoebenzer (biyosimilalar) olarak adlandırılmaktadır. Patent koruma süresi dolan yüksek bütçeye sahip bu ürünlerin pazardaki paylarından yer edinmek için diğer firmalar tarafından orijinal ürüne eşdeğer etkinlikte olduğu bildirilen biyobenzer ürünler üretilmektedir (6,10). Bu nedenlerle ilaçla tedavi maliyetlerinin önemli bir bölümünü kaplayan ve her geçen yıl kullanım oranları artan biyofarmasötik ilaçların Muğla Eğitim Araştırma Hastanesinde en sık kullanılması beklenen Romatoloji ve Onkoloji kliniklerindeki kullanım oranlarının incelenmesinin biyoteknolojik ilaçlara karşı farkındalık oluşturması açısından önemli olduğu düşünüldü.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın protokolü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve bu çalışmaya 2022 yılı 5-IV karar numarası ile onay verilmiştir.

Bu çalışmada Ocak ve Şubat 2019 tarihlerinde Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji ve Onkoloji Bilim Dalları poliklinik hastalarına ve yatan hastalara reçete edilen ilaçlar değerlendirilmiştir. Değerlendirilen ilaçlar retrospektif olarak, reçete edildiği kliniğe, Anatomik Terapötik Sınıflama (ATC) sistemi sınıflamasının ilk harfine, biyoteknolojik ilaç olup olmadıkları ve maliyetlerine

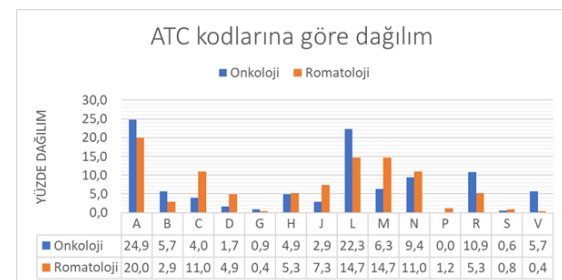
göre sınıflandırılmıştır. İlaçlara Dünya Sağlık Örgütü tarafından verilen ATC kodunun ilk harfinin açıklaması Tablo 1'de gösterilmiştir (11). Elde edilen veriler Microsoft Excel Programına kaydedilmiştir. Veriler yüzde şeklinde gösterilmiş ve gruplar arası farklılıkların hesaplanabilmesi için SPSS (IBM version 22, ABD) paket programı kullanılmıştır. Biyoistatistiksel analizlerde kategorik verilerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanılmıştır. $P < 0,001$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü tarafından her ilaç için verilen anatomik terapötik sınıflandırma (ATC) sisteminin ilk harfinin açılımı

A	Sindirim sistemi ve metabolizma
B	Kan ve kan yapıcı organlar
C	Kardiyovasküler sistem
D	Dermatolojikler
G	Genito üriner sistem ve seks hormonları
H	Sistemik hormonal müstahzarlar (seks hormonları ve insülinler hariç)
J	Sistemik kullanılan antienfektifler
L	Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar
M	Kas-iskelet sistemi
N	Sinir sistemi
P	Parazit önleyici ürünler, böcek öldürücüler ve kovucular
R	Solunum sistemi
S	Duyu organları
V	Çeşitli

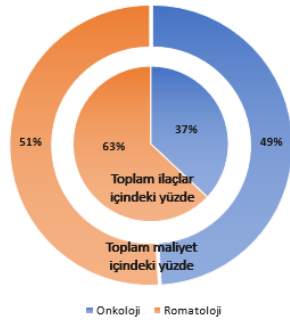
Bulgular

İki ay içinde toplam 42 aktif çalışma gününde 2756 hastaya reçete edilen tüm ilaçlar incelenmiştir. Bu zaman aralığı içinde 277 farklı ilacın reçete edildiği ve toplam 8682 kutu ilaç verildiği saptanmıştır. Reçete edilen tüm ilaçlar ATC kodlarına göre sınıflandırılıp klinikler arası karşılaştırıldığında en sık A sınıfına giren ilaçların reçete edildiği görüldü (Şekil 1). ATC kodunun ilk harfine göre yapılan sınıflamaya göre Onkoloji kliniğinde reçete edilen en sık üç grup A, L ve R olurken; Romatoloji kliniğinde reçete edilen en sık üçlü A, L ve M oldu (Şekil 1).



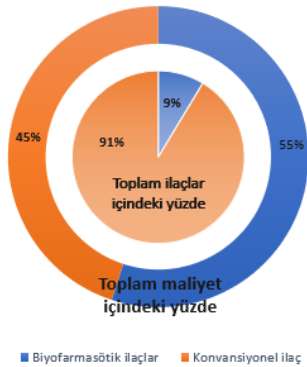
Şekil 1. ATC kodunun ilk harfine göre ve reçete edildiği kliniğe göre ilaçların sınıflandırılması

İki bölümde reçete edilen tüm ilaçların miktar olarak %63'ü romatoloji kliniğinde yazılırken, toplam maliyet olarak da %51'lik bir paya sahip olduğu görüldü (Şekil 2).



Şekil 2. Reçete edilen ilaçların kliniklere göre ve maliyetlerine göre sınıflandırılması

Her iki bölümde reçete edilen tüm ilaçlar incelendiğinde, ilaçların %9'unun biyofarmasötik olmasına rağmen toplam maliyetinin %55'ini oluşturduğu görüldü (Şekil 3).



Şekil 3. Reçete edilen tüm ilaçların maliyetlerine göre sınıflandırılması

Kliniklerin kendi içlerinde reçete ettikleri ilaçların sınıflandırılmasına göre Romatoloji kliniğinde reçete edilen ilaçların %11'i biyofarmasötik ilaçken, maliyetin %89'una, Onkoloji kliniğinde reçete edilen ilaçların %5'i biyofarmasötik ürünken maliyetin %20'sine denk geldiği görüldü (Şekil 4a ve b).

Biyofarmasötik ürünlerden en sık reçete edilen ilk beş sıra ilaç Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Kliniklere göre en sık reçete edilen ilk beş biyofarmasötik ilaç

Romatoloji	Onkoloji
1. Sertalizumab	1. Filgrastim
2. Infliksimab	2. Pegfilgrastim
3. Tocilizumab	3. Lenograstim
4. Etanercept	4. Löprolidasetat
5. Sekukinumab	5. Denosumab

Romatoloji ve Onkoloji kliniklerinde biyoteknolojik ilaç reçete edilme sıklığı bakımından

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.001$).

Tartışma

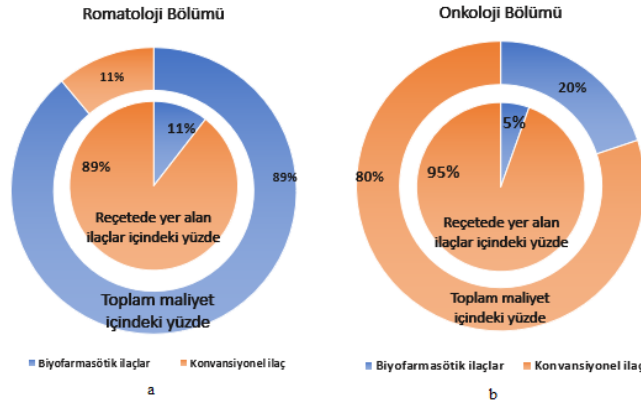
Bu çalışmada Romatoloji ve Onkoloji kliniklerinde iki ay içinde reçete edilen ilaçlar incelenmiş ve içlerindeki biyofarmasötik ürünlerin reçete edilme yüzdesi ve maliyetler içindeki yüzdesi karşılaştırılmıştır. Sonuçta hem Romatoloji hem Onkoloji kliniklerinde biyofarmasötik ürünlerin toplam reçete edilen tüm ilaçlar içindeki oranının az olduğu ancak toplam ilaç maliyetinin içinde büyük bir oran kapladığı görüldü.

İncelenen tüm ilaçlar ATC kodlarına göre sınıflandırılarak kliniklere göre en sık reçete edilen ilaç gruplarının ATC harf kodu değerlendirildi. Buna göre hem Romatoloji hem de Onkoloji kliniğinde A grubuna giren ilaçlar kutu bazında daha fazla reçete edilmiştir. Romatoloji kliniğinde ağrı kesicilerin neden olduğu gastrointestinal toksisitenin önüne geçmek için reçete edilen proton pompa inhibitörlerinin ve antiacid ilaçların bu grupta yer aldığı bilinmektedir. Ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar özellikteki ilaçların neden olacağı gastrointestinal yan etkilerin önlenmesi nedeniyle bu ilaçların reçete edildiği düşünüldü (12). Bunun yanında Onkoloji kliniğinde de kullanılan ilaçların neden olacağı gastrointestinal yan etkilerin önlenmesi ve antikanser ilaçların neden olduğu şiddetli mide bulantısının önlenmesi amacıyla ATC'ye göre A grubuna giren ilaçların sıklıkla reçete edildiği görüldü. Romatoloji ve Onkoloji kliniklerinde A grubundan sonra sıklıkla reçete edilen ilaç grubunun L (Antineoplastik ve immunomodulasyon yapan ajanlar) sınıfı olduğu tespit edilmiştir. Ardından romatoloji kliniği için M (Kas-iskelet sistemine etki eden ilaçlar) ve onkoloji kliniği için parasetamol içeren ağrı kesici kombinasyonlarını içeren R grubu (solunum sistemine etki eden ilaçlar) olduğu görüldü.

Reçetelerde yer alan ilaçların miktarları değerlendirildiğinde Romatoloji kliniğinde toplamda daha fazla ilaç reçete edildiği ancak toplam maliyetlerin benzer olduğu, bu iki kliniğin karşılaştırılabilir özellik taşıdığı düşünüldü. Geliştirilen biyolojik ajanların sıklıkla Romatoloji ve Onkoloji kliniklerini ilgilendiren hastalıkların tedavisinde kullanıldığı ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan klasik ilaçlardan etkinliklerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (13-15). Çalışmamızda da değerlendirilen ilaç tedavilerinin içinde yüzde 10'dan daha az bir reçete oranına sahip olmasına rağmen ilaçların maliyetinin yarısından fazlasını biyofarmasötik ürünler oluşturdu. Çalışmamızda biyofarmasötik ürün kullanım oranının Onkoloji kliniğine göre Romatoloji kliniğinde daha fazla olduğu, reçetede yer alan ilaçların maliyetlerinin çok büyük bir

bölümünü biyofarmasötik ürünlerin oluşturduğu görülmüştür. Biyofarmasötik ürünlerin kullanımlarının değerlendirildiği çalışmalarda bu ürünlerin kullanım oranlarının yıllar içinde arttığı, biyofarmasötik özellik taşıyan ürünlerin satışı için

yapılan ruhsat başvurularında artış olduğu görülmektedir (1). Yeni geliştirilen Ar-Ge çalışmalarının biyofarmasötik ürün üretebilmeyi amaçlayan biyoteknolojik gelişmelere yönelmesi kaçınılmazdır.



Şekil 4. Klinikler arası biyofarmasötik ilaçların reçetede yer alma yüzdesi ve toplam maliyet içindeki yüzdesi

Biyofarmasötik ürünlerin yüksek etkinlikleri, seçici özellikleri ve uzun yarı ömür gibi avantajlarının yanında pahalı olması gibi bir dezavantaja sahiptir (1). Biyofarmasötik bir ürünün konvansiyonel ilaca göre daha büyük ve kompleks yapıda olması üretim maliyetini artırmaktadır. Orijinal biyofarmasötik ürünlerin daha ucuza biyobenzerlerinin geliştirilmesi orijinal ürünlerin fiyatlarının azalmasını da sağlayacaktır. Bunun yanında orijinal biyofarmasötik bir ürünün bire bir eş kopyası olan bir biyobenzer ürün üretilmesi imkansızdır. Bu nedenle biyobenzer ürün için yapılan ruhsat başvurusunda, konvansiyonel tekniklerle üretilmiş bir jenerik ilaç başvurusu sırasında beklenmeyen bir klinik etkinlik değerlendirme çalışmalarını sunmasını beklenmektedir (10). Ruhsat başvurusu sırasında gereken biyobenzer ilacın etkinliğini gösteren bu tarz klinik çalışmalar da biyobenzer ürünlerin de üretim ve geliştirme maliyetlerini arttırdığı unutulmamalıdır. Hematoloji ve Endokrinoloji gibi diğer branşlarda reçete edilen biyoteknolojik ürünlerin çalışmamızda değerlendirilmemiş olması çalışmamızın limitasyonlarından biridir.

Sonuçta bu çalışmada biyofarmasötik ürünlerin reçete edilme oranları, maliyet açısından incelenmiştir. Bu çalışma ilaç maliyetlerin büyük bir bölümünü kaplayan biyofarmasötik ilaçlara dikkat çekilmesi ve farkındalık yaratabilmesi açısından önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve bu çalışmaya 2022 yılı 5-IV karar numarası ile onay verilmiştir.

Kaynaklar

1. Makurvet FD. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. *Med Drug Discov.* 2021;9:100075.
2. İlbasmış Tamer S, Değim İT. Biotechnology Drugs, General Perspective. *Türkiye Klin J Pharm Sci.* 2016;5(2):77-92.
3. FDA. What Are "Biologics" Questions and Answers. 2021. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers>.
4. Parker M, Li Z. Biotechnology and drugs. In: Adejare A, eds. *Remington The Science and Practice of Pharmacy.* 2021;397-415.
5. Lin JH. Pharmacokinetics of Biotech Drugs: Peptides, Proteins and Monoclonal Antibodies. *Curr Drug Metab.* 2009;10(7):661-91.
6. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nat Biotechnol.* 2018;36(12):1136-45.
7. Haaf A, Hofmann S, Schuler J. Measuring the Economic Footprint of the Biotechnology Industry in Europe. *Ind Biotechnol.* 2021;17(3):117-24.
8. Evaluate Pharma. Evaluate World Preview 2019, Outlook to 2024. *Eval Pharma.* 2019;(June):1-26. Erişim adresi: https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf erişim tarihi: 14.03.2022.
9. Cueni T. IFPMA Facts and Figures 2021: The pharmaceutical industry and global health. (2021): 1-102.
10. Bozkurt TE. Biyobenzer ilaçların prelinik ve klinik performanslarının değerlendirilmesi. *Ege Tıp Derg.* 2021;83-7.
11. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 25th ed. 2022. 1-249. Erişim adresi: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2022_guidelines_web.pdf. Erişim tarihi: 14.03.2022.
12. Bayram S, Tore NG, Sari F, ve ark. Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Romatolojik Rehabilitasyon Ünitesi 2016-2019 Yılları Arası Hasta Profili. *Gazi Sağlık Bilim Derg.* 2020;5(1):37-45.
13. Sağ S, Nas K. Romatolojide Biyolojik Ajanların Kullanımı. *OTSBD.* 2017;2(2):34-45.
14. Dalkılıç E, Ateş A, Haznedaroğlu Ş, ve ark. Turkish Society for Rheumatology recommendations for biosimilar drugs. *Ulus Romatoloji Derg.* 2018;10(2):85-7.
15. Kaşkari D. Romatolojik Hastalıkların Tedavisinde Biyobenzer (Biosimilar) Ürünlerin Kullanımı. *Güncel Gastroenteroloji.* 2013;18(3):319-21.