

Biyoteknolojik İlaçlar



ieİs

İLAÇ ENDÜSTRİSİ
İŞVERENLER SENDİKASI

Ekim 2016

Telif Hakkı, 2016, © İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası

Bu yayın İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası'na ait olup, yayına ilişkin tüm haklar saklıdır ve Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu ile Türk Ceza Kanunu hükümleri kapsamında korunmaktadır.

Bu yayının tamamı ya da bir kısmı herhangi bir amaçla ve herhangi bir yolla kaynak gösterilmeden kopyalanamaz, çoğaltılamaz, dağıtılamaz, yayımlanamaz ve sair yollarla haksız olarak kullanılamaz.

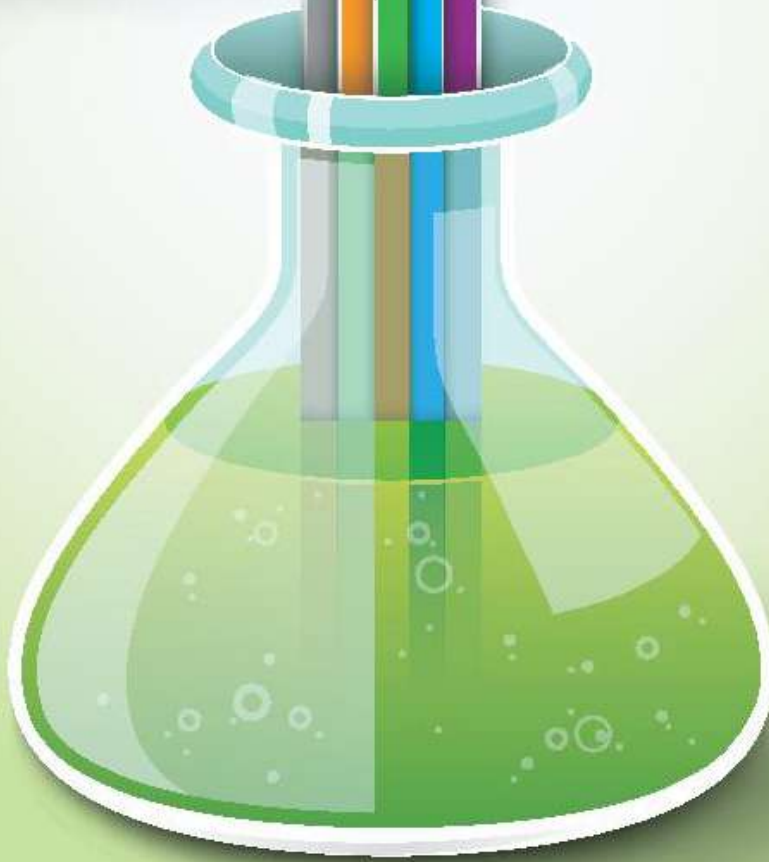
03 Giriş

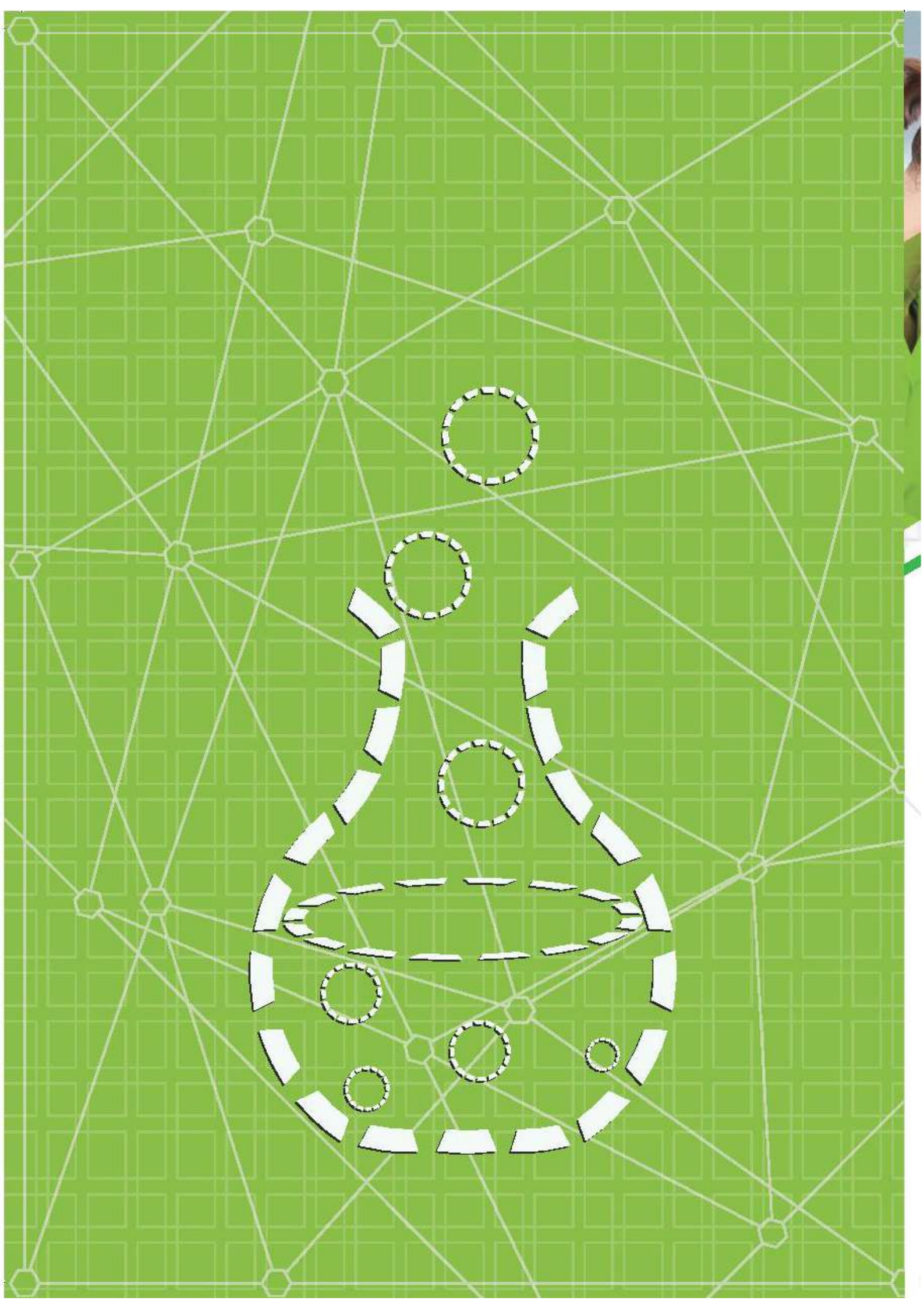
Türkiye'de
Biyoteknolojik
İlaçlar **06**

13 Biyobenzer
İlaçlara İlişkin
Düzenlemeler

Biyoteknolojik
İlaçlarla İlgili
Temel Konular **19**

24 Yararlanılan
Kaynaklar







Giriş

Biyoteknoloji, ilaç endüstrisinin insan sağlığının hizmetinde ilerlemesi için kilit öneme sahiptir. Bugünkü şartlarda bilinen yaklaşık 30 bin hastalıktan ancak 10 bininin tedavisi yapılabilmektedir. Hastalıklara karşı yeni ilaçların geliştirilmesinde biyoteknolojik yöntemler giderek kimyasal ve bitkisel formülasyonlardan daha etkili olmaktadır.

Son yıllarda ruhsatlanan yeni ilaçlar arasında biyoteknolojik ilaçların oranı giderek artmaktadır. Aralarında kanser, alzheimer, kalp hastalıkları, diyabet ve romatoid artrit de içeren 200 hastalığın tedavisi için geliştirilen yeni ilaçların büyük bir kısmını biyoteknolojik ilaçlar oluşturmaktadır.

İnsan sağlığında çığır açan biyoteknolojik ürünler, üretim ve geliştirme maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle pahalı ürünlerdir.

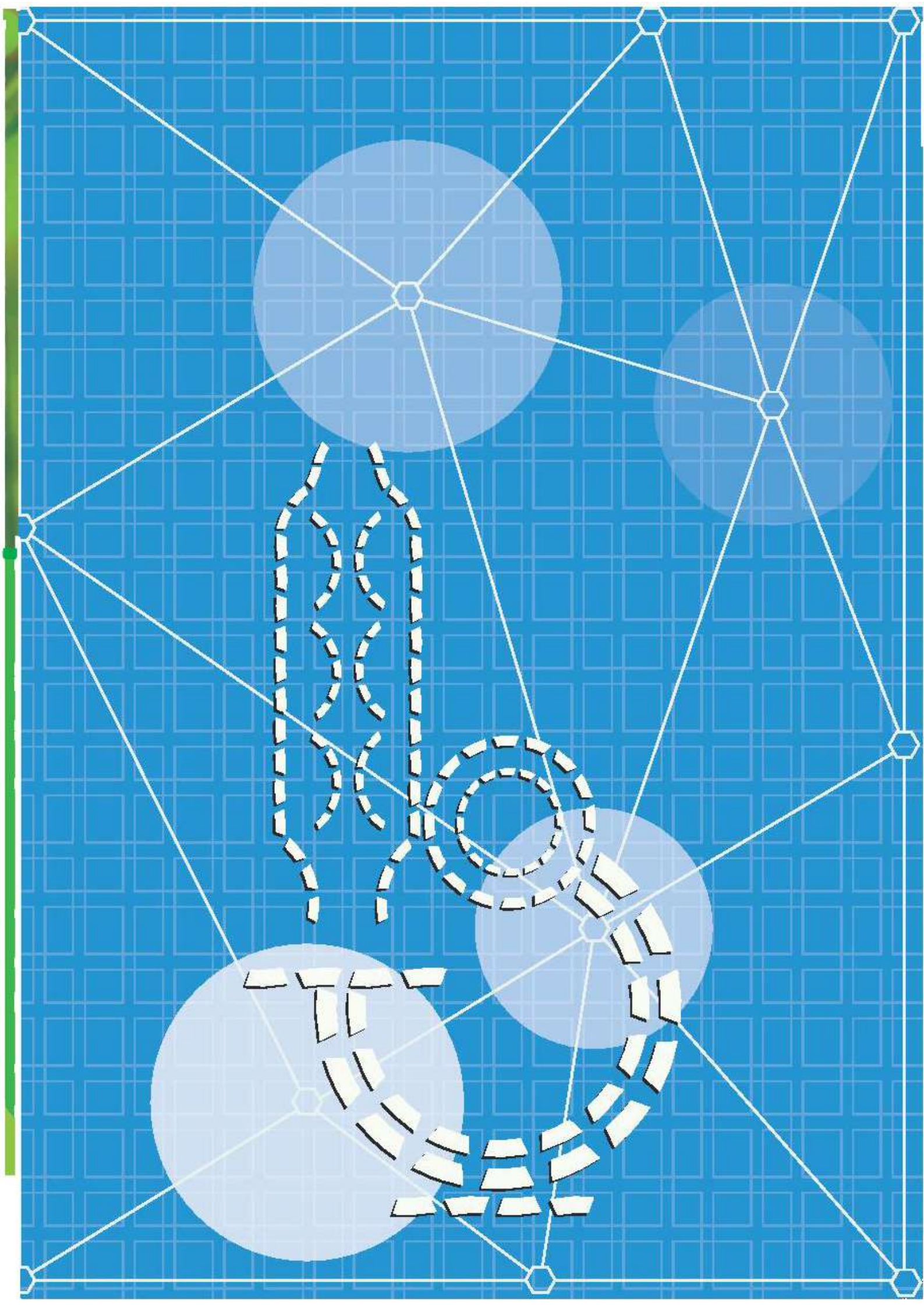
Biyobenzer ilaçlar, hem hastaların biyoteknolojik ilaçlara erişimini artırmakta hem de rekabet yaratarak maliyetleri azaltmakta, sağlık sisteminin finansal devamlılığına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca biyobenzer ilaçların satışa sunulması doktorlara ve hastalara yeni tedavi seçenekleri sunmaktadır.



AB ülkelerinin ulusal sağlık sistemleri, yapıları ve süreçleri arasındaki farklılıklar biyobenzer ilaçların pazara girmesini etkilemektedir. Türkiye, küresel ilaç endüstrisi için önemli merkezlerden birisidir. Ancak ülkemizde biyobenzer ürünlerin üretiminin sadece belli aşamaları yapılabilmekte, biyoteknolojik ilaçların büyük bir kısmı ithal edilmektedir. Türkiye, her 1 kilogram biyoteknolojik ilaca ortalama 1 milyon dolar ödemektedir. Biyoteknolojik ilaçların küresel ilaç pazarındaki ağırlığının artışı ile birlikte ithalata bağlı bir biyoteknolojik ilaç tedarik modeli Türkiye için sürdürülebilir değildir ve yerli üretim ile desteklenmediği takdirde Türkiye'nin ilaçtan kaynaklanan cari açığının artacağı ortadadır.

Biyobenzer ürünlerin üretiminin tüm aşamaları ülkemizde gerçekleştirilebilir. Bu ürünlerin yurt içinde üretiminin sağlanması;

- 1- Bu pahalı teknolojinin ülkemizde oluşması,
- 2- Hastaların biyoteknolojik ürünlere erişiminin hızlanması,
- 3- Hekimlere farklı alternatifler sunulması,
- 4- İlaç ithalatına bağlı dış ticaret açığının azaltılması,
- 5- Yeni ürünlerin pazara girmesi ile oluşacak ürün çeşitliliğinin ürün fiyatlarını aşağıya çekerek kamu sağlık bütçelerinin daha verimli kullanılması,
- 6- Oluşacak rekabet ortamının araştırmacı şirketleri daha yenilikçi ilaç bulmaya yönlendirmesi açılarından büyük önem taşımaktadır.



Türkiye'de Biyoteknolojik İlaçlar

Türkiye ilaç pazarında, 183 referans biyoteknolojik, 38 biyobenzer ilaç bulunmaktadır. Biyobenzer ilaçlardan 13 tanesinin (%34) üretimi ülkemizde yapılmaktadır. Biyoteknolojik ilaçların reçeteli ilaçlar içerisindeki payı ise 2015'te tutar olarak %17 seviyesindedir.

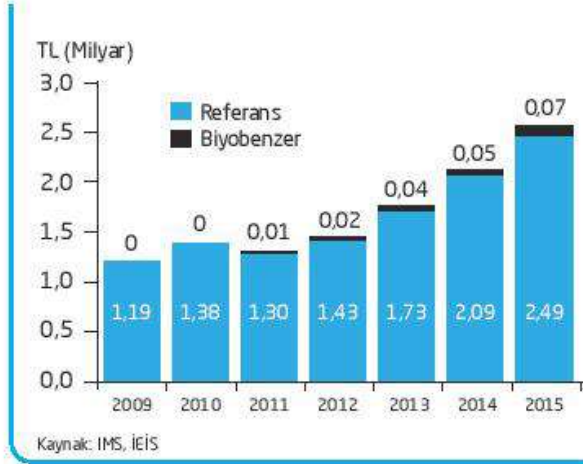
Referans biyoteknolojik ilaç pazarını incelediğimizde 2014'te 2,09 milyar TL olan pazar 2015'te %19,4 büyüyerek 2,5 milyar TL'ye ulaşmıştır. Bu ilaçların reçeteli ilaç pazarındaki payı ise 2015 yılında %16,6'ya ulaşmıştır.

Türkiye'de absiksimab, enoksaparin sodium, epoetin alfa, eritropoetin,

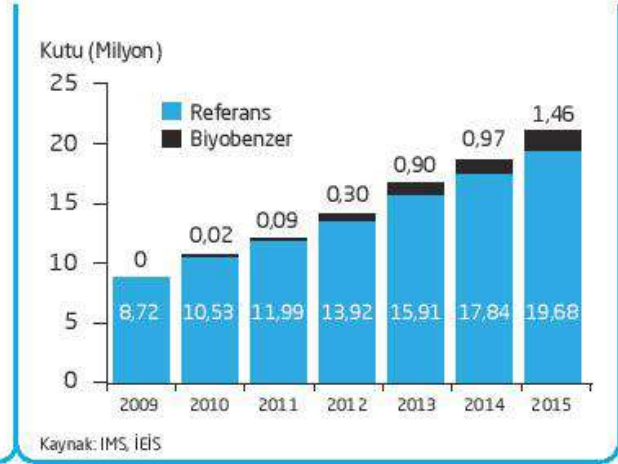
eritropoetin alfa, filgrastim, infliksimab, somatropin içeren biyobenzer ürünler ruhsatlandırılmıştır. Bunlardan Türkiye'de üretimi olanlar; enoksaparin sodium, epoetin alfa, infliksimab etkin maddelerini içermektedir. Referans biyoteknolojik ilaçların patent sürelerinin bitmesiyle beraber biyobenzer ürünlerin sayısının ilerleyen dönemlerde hızla artması beklenmektedir.

Biyobenzer ilaç pazarını incelediğimizde 2015'te %59,3'lük artış göstererek 73,6 milyon TL'ye ulaştığı görülmektedir.

Biyoteknolojik Ürünler (Değer)



Biyoteknolojik Ürünler (Kutu)

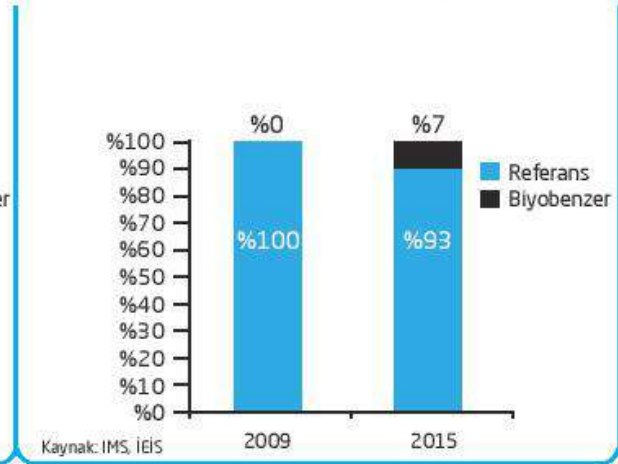


2009 yılında biyobenzer ilaçlar biyoteknolojik ilaçlar içerisinde neredeyse hiç yer almazken, 2015'te değerde %3, kutuda %7 oranında pay almaktadır.

Referans - Biyobenzer Ürünler Pazar Payı (Değer)



Referans - Biyobenzer Ürünler Pazar Payı (Kutu)



Biyoteknolojik ürünler ATC 2 grubu bazında sınıflandırıldığında 6 yılda biyobenzer ürünler içerisinde antianemik preparatların ve antitrombotik ilaçların paylarını ciddi anlamda arttırdıkları görülmektedir. Referans biyoteknolojik ürün

pazarında da immünomodülatör ajanlar ile insülinler ve analogları başı çekmektedir. İnsülinler ve analogları ve antineoplastik ilaçlar referans ilaçlar içerisinde sırasıyla %26 ve %10'luk paya sahipken biyobenzer ürünlerde bu gruplar henüz bulunmamaktadır.

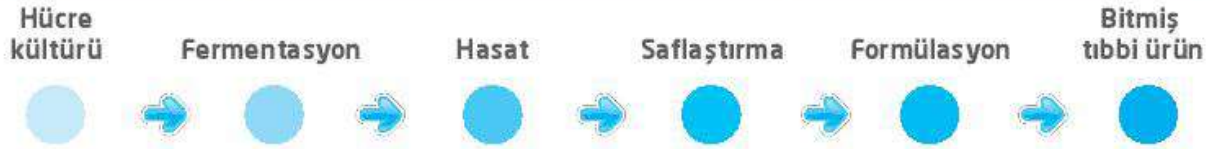
Biyoteknolojik İlaçlar ATC 2 Kırılımı	Ku tu		De ğer	
	2009	2015	2009	2015
Biyobenzer	%100	%100	%100	%100
Antianemik Preperatlar	%0	%14	%0	%39
Antitrombotik İlaçlar	%0	%75	%0	%27
İmmünomodülatör Ajanlar	%100	%8	%100	%22
Hipofiz, Hipotalamus Hormonları ve Analogları	%0	%4	%0	%12
Referans	%100	%100	%100	%100
İmmünomodülatör Ajanlar	%8	%7	%34	%32
İnsülinler ve Analogları	%62	%61	%25	%26
Antineoplastik İlaçlar	%2	%1	%15	%10
Oftalmolojikler	%0	%1	%1	%7
Sindirim Sistemi ve Metabolizma Ürünleri	%0	%0	%2	%5
Vitamin K ve Diğer Hemostatikler	%0	%1	%1	%5
Antianemik Preperatlar	%4	%2	%10	%3
Antitrombotik İlaçlar	%17	%20	%3	%3
Seks Hormonları ve Genital Sistem Modülatörleri	%2	%2	%4	%3
Hipofiz, Hipotalamus Hormonları ve Analogları	%3	%4	%4	%3
Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan Diğer Sistemik İlaçlar	%0	%0	%0	%2
Ba ğışık Serumlar ve İmmunoglobulinler	%0	%0	%1	%1

Biyobenzer İlaçların Geliştirilmesi

Biyoteknolojik ilaçlar konvansiyonel ilaçlara kıyasla daha büyük moleküllere sahiptir ve her birinin doğasında belli düzeylerde değişkenlik gösteren bir dizi özellik vardır. Bu değişkenlik, molekülün 'şekli' (katlanma) ile moleküle eklenmiş olabilen herhangi bir şeker ya da karbonhidratın tür ve uzunluğunda (glikolizasyon) olabilir.

Biyoteknolojik ilaçlar yaşayan organizmalar kullanılarak üretilirler. Son ürün olan biyolojik etkin maddenin yaşayan hücre ya da organizmanın içinde bulunan binlerce diğer molekülden ayıklanarak saflaştırılması gerektiğinden üretim süreci karmaşıktır ve ileri teknoloji gerektirir.

Biyoteknolojik ilacın standart üretim akışı



Biyobenzerlerin geliştirilme aşamaları

Adım 1: (1-1,5 yıl)

Eşdeğer konakçı hücre klonunun geliştirilmesi

Adım 2:

Hücre bankası klonlarının hazırlanması

Adım 3: (1-1,5 yıl)

Sürecin Geliştirilmesi • Fermentasyon • Saflaştırma

Adım 4:

İmalat ölçeğinin büyütülmesi

Adım 5: (3,5 - 4,5 yıl)

Kıyaslanabilirlik Testleri • Analitik • Karakterizasyon

Klinik dışı çalışmalar / Klinik çalışmalar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 Yıl

Kıyaslanabilirlik

Referans biyoteknolojik ve biyobenzer ürünlerin kıyaslanabilirliği biyobenzer ilaç geliştirmenin ana prensibidir. Kıyaslanabilirlik analizleri referans biyoteknolojik ve biyobenzer ürünlerin kalite, güvenilirlik ve etkililik seviyelerinde birebir karşılaştırılmalarına dayanır.

Biyobenzer ilaçların geliştirilmesi, çok geniş kapsamlı ürün ve süreç geliştirme çalışmalarına ek olarak tüm seviyelerde yani kalite, klinik dışı ve klinik gelişim

aşamalarında kıyaslanabilirlik testleri yapılmasını gerektirir. Bu nedenle, biyobenzer ürünün kıyaslanabilirlik çalışmalarında tüm ilaç geliştirme programları süresince aynı referans ürün kullanılır.

Kıyaslanabilirlik çalışması karmaşık ve güç bir çalışmadır. Buna karşın, günümüzde bu ürünlerin ayrıntılı karakterizasyonuna izin veren oldukça sofistike analitik yöntemlere ve validasyon araçlarına sahibiz.

Adım Adım Kıyaslanabilirlik Çalışmaları

1. Adım Kalitenin Kıyaslanabilirliği (Fizikokimyasal ve Biyolojik Kıyaslanabilirlik)

Biyobenzer ilaçların saflıkları dahil fizikokimyasal ve biyolojik kalite özelliklerini referans ürüne karşılaştırmak üzere titiz bir karakterizasyon programının gerçekleştirilmesi gerekir. Bir ürünün tüm yönleri tek bir yöntemle nitelenemeyeceği için çağdaş analitik testlerden oluşan bir seri test kullanılarak bu karakterizasyon

gerçekleştirilir.

Analizlerde anlamlı farklılıklar saptandığında, nihai biyobenzer ilacın profili referans ürününkine denkleşinceye kadar, geliştirme sürecinin her evresinde düzenleyici otoritenin gerekli gördüğü tüm kıstaslara dayalı olarak ürünün geliştirme süreci değiştirilerek devam eder.

2. Adım Klinik Dışı Kıyaslanabilirlik (Karşılaştırmalı Klinik Dışı Çalışmalar)

Bir biyobenzer ürün için klinik dışı veriler, düzenleyici otoritenin şart koştuğu gibi genellikle in vitro testler veya hayvan çalışmalarının kısaltılmış programlarından üretilir.

Klinik dışı çalışmalar, genellikle lokal tolerans testleriyle beraber uygun bir hayvan modelindeki farmakokinetik ve farmakodinamik (FK/FD) çalışmaların yanı sıra tekrarlayan doz toksisite çalışmalarından oluşmaktadır.

Biyobenzerlerin referans ürünlerle kıyaslanabilirliğini desteklemek üzere bu çalışmaların FK/FD ölçütleri kadar bu ölçütlerin ön tanımlı benzerlik seviyelerinin bilimsel olarak gösterilmesi

gerekir. Bu çalışmaların amacı kıyaslanabilirliği daha çok desteklemek ya da biyobenzer ve referans ürünler arasındaki olası farklılıkları saptamaktır.

3. Adım Klinik Kıyaslanabilirlik (Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalar)

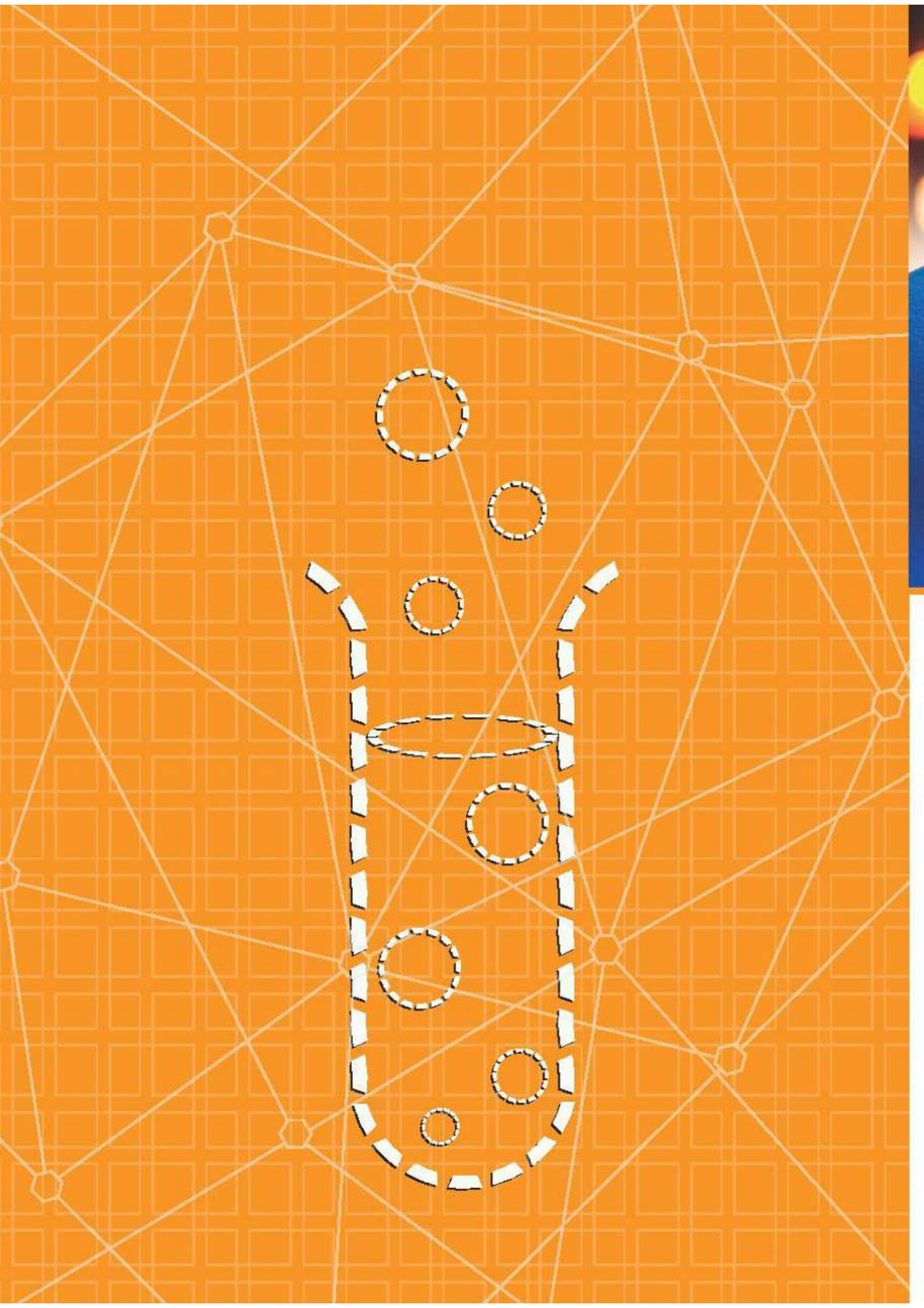
Referans ürünün uzun yıllar kullanımından elde edilen klinik deneyim sayesinde biyobenzer ürünün klinikte test edilmesinin yeni bir etkin madde için zorunlu olduğu kadar kapsamlı olmasına gerek yoktur. Bu nedenle, düzenleyici otorite ve bilimsel kurullarla eşgüdüm içerisinde bir biyobenzer ürün için klinik geliştirme programı tasarlanırken ilaç profilinin referans ürünle benzerlik düzeyinin yanı sıra ilacın doğası, nitelikleri ve kullanım amaçları da dikkate alınmaktadır. Biyobenzer ve referans ürünlerin yapısal profilleri ne kadar yakınsa ve kalite, biyolojik ve reseptör bağlanma/ayırılma testleri, hayvan deneyleri gibi uygun araştırmalarla gösterilmek koşuluyla işlevsel nitelikleri ne kadar yüksek bir benzerlik gösteriyorsa, düzenleyici otorite ve bilimsel kurulların daha dar kapsamlı bir klinik geliştirme programına onay vermesi o kadar mümkün olabilir.

Böylece, klinik araştırmaların yeterli bir kapsamda gerçekleştirilmesiyle bilimsel etik açısından gereksiz insan deneyi

yapılmasının ve gereksiz geliştirme harcamalarının ilaç maliyetlerini arttırmasının önüne geçilebilir.

Klinik kıyaslanabilirlik çalışmaları genellikle FK ve/veya FD araştırmalarla başlar. Bir sonraki aşamada, bir ya da daha fazla endikasyon dahilinde karşılaştırmalı klinik etkililik ve güvenlilik çalışmaları yapılır. Etkililiğin kıyaslanabilir oluşunun yanında farklı istenmeyen etkilerin ciddiyet ve sıklıkları yönüyle güvenlilik profilinin de kıyaslanabilir olduğu gösterilmek zorundadır. Biyobenzer ve referans ürünün immünojenisite profillerinin kıyaslanabilir olduğunun, geniş etki alanı olan bir endikasyonda ve duyarlı hasta topluluklarında incelenmesi de, klinik güvenlilik veri analizinin kilit bir parçasıdır.

Bir biyobenzer ilaç üzerindeki incelemelerin temel amacı, fayda/risk profilinin baştan tanımlanması değil, referans ürünle kıyaslanabilirliğinin niteliksel ve niceliksel olarak değerlendirilmesidir.

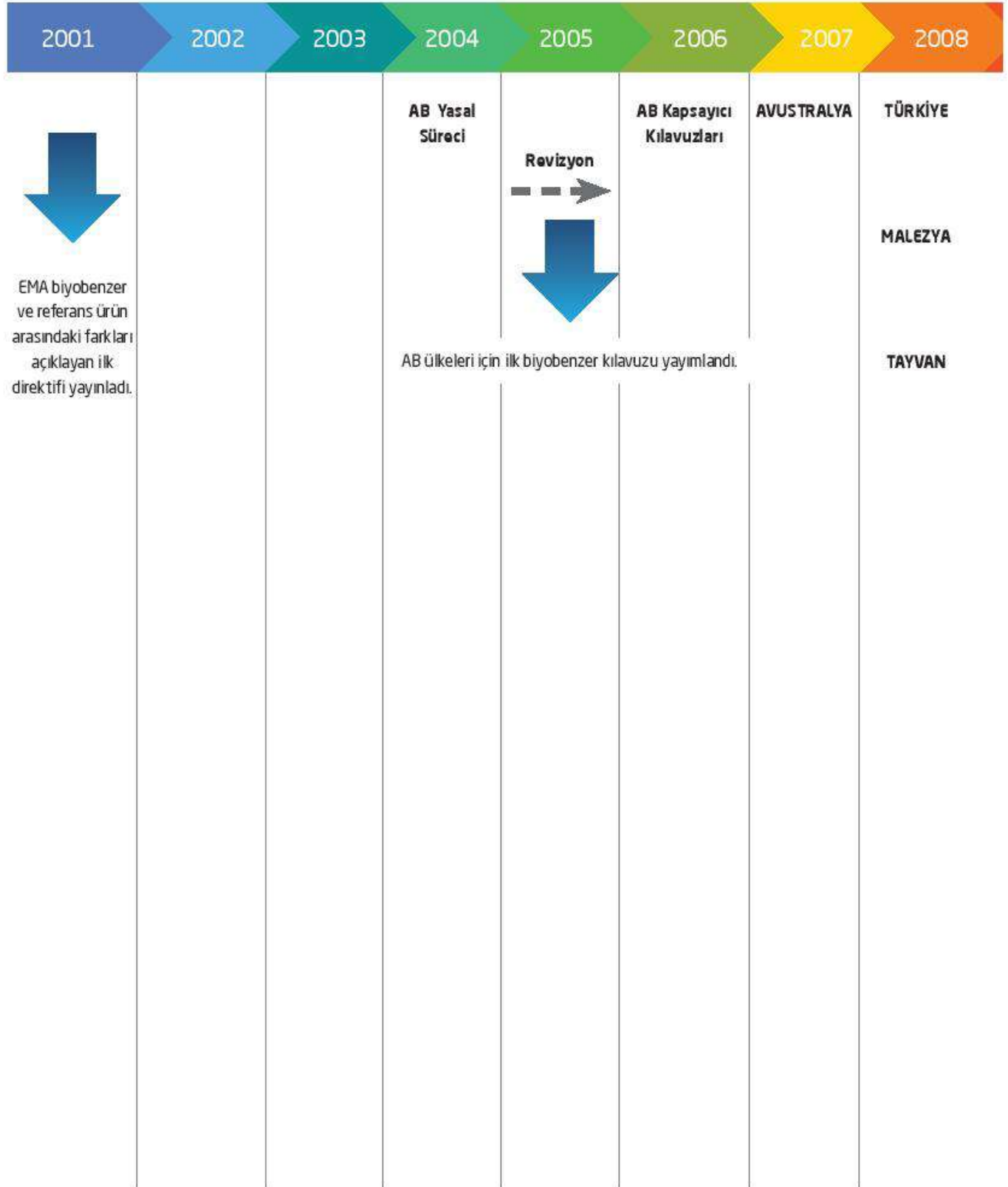




Biyobenzer İlaçlara İlişkin Düzenlemeler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüm dünyada biyobenzer ilaçların artması ile ülkelerin yerel otoritelerince oluşturulacak olan kılavuzlara yardımcı olmak adına 2009 yılında biyobenzer ilaçların güvenilirlik, etkililik ve kalitesine dair genel standartları belirlemiştir. Bu tarihten sonra DSÖ'nün belirlediği genel kriterler çerçevesinde ülke regülasyonları hızla artmıştır.

Global Biyobenzer Kılavuzları












	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
GÜNEY KORE	KANADA	ARJANTİN	ABD (Taslak)	AB Güncellenen Kılavuzlar	FRANSA (Eczanede ikame)	ABD FDA Kılavuzu	
JAPONYA	GÜNEY AFRİKA	MEKSİKA	KOLOMBİYA (Taslak)	AB Klinik-dışı ve klinik kılavuzlar yenilendi.	ABD 8 Eyalette Eczanede ikame (Massachusetts, Florida, Virginia, Delaware, Indiana, Utah, North Dakota ve Oregon)	ABD FDA Kılavuzu	
SİNGAPUR	BREZİLYA	KÜBA	TAYLAND (Taslak)			ÇİN (Taslak)	
DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ	SUUDİ ARABİSTAN	İRLANDA	AB Kalite kılavuzu revize edildi.			AVUSTRALYA Klinik-dışı ve klinik kılavuzlar yenilendi	
	NORVEÇ İlk biyobenzer ürün ilaç ikame listesine eklendi	HİNDİSTAN				AVUSTRALYA (Eczanede ikame)	
		PERU				ÜRDÜN	

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), 2005 yılında ilk biyobenzer kılavuzunu yayımlamış, 2006 yılında ilk biyobenzer ürünü; 2013 yılına kadar da aşağıda grupları verilen 16 biyobenzer ürünü ruhsatlamıştır.

- Rekombinant eritropoetinler (epoetin alfa, epoetin zeta)
- Rekombinant granulosit-koloni stimüle edici faktörler (filgrastim)
- Rekombinant büyüme hormonu (somatropin)
- Rekombinant folikül uyarıcı hormon (follitropin alfa)
- Monoklonal antikolar (inflksimab)

“Biyobenzer” kavramı için kullanılan değişik terimler

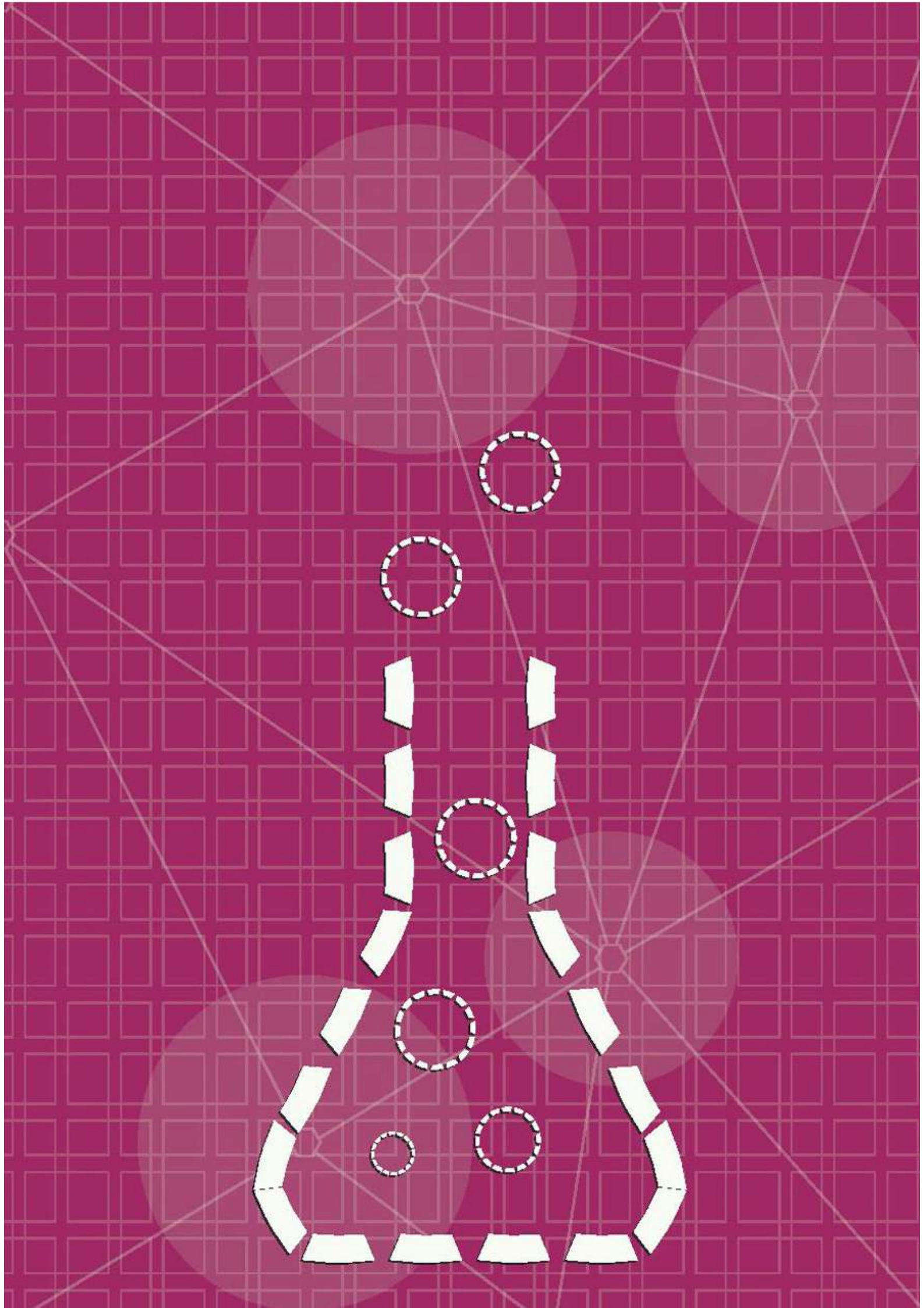
Otorite	Terim	Tanım
 DSÖ	Benzer biyoterapötik ürünler	Kalite, güvenilirlik ve etkililik bakımından daha önce ruhsatlanmış referans biyofarmasötik ürüne benzer biyofarmasötik ürün
 Japonya	Takip eden proteinler veya takip eden biyoteknolojik ürünler	Klinik anlamda güvenliliği, saflığı ve potensinde belirgin farklılıklar bulunmayan ve referans ürüne oldukça benzer olan ürün
 Kanada	Sonradan gelen biyoteknolojik ürünler Biyobenzerler	Kanada’da daha önce ruhsatlanmış bir versiyonu ile benzerliği gösterilmiş olan biyoteknolojik ürün
 EMA	 DSÖ	Onaylı referans ürün ile kalite, güvenilirlik ve etkililik bakımından eşdeğerliği gösterilen biyoteknolojik ürünler
 Güney Kore	 Hindistan	
 Çin	 Avustralya	

Dünya üzerinde yayımlanmış tüm kılavuzların ortak noktası referans biyoteknolojik ürünle biyobenzerinin kalite, klinik-dışı, klinik açıdan benzerliğinin güçlü verilerle kanıtlanması gerekliliğidir. Otoriteler ürün güvenliliğini ve etkililiğini ön planda tutarak ülkesel gereklilikler doğrultusunda kılavuzlar yayımlamışlardır.

Ülkelere göre yayımlanan ve uygulanan örnek kılavuzların içerikleri ve farklılıkları

Otorite	Kapsam	Referans Ürün	Farmakokinetik (FK)
 DSÖ	Rekombinant DNA teknolojisi ile geliştirilen iyi oluşturulmuş ve iyi karakterize edilmiş terapötik proteinleri kapsar.	Benzer biyofarmasötik ürün üreticisi lokal ruhsat başvurusunda referans biyoteknolojik ürünün seçimini gerektirir.	FK çalışmaları her zaman incelenmelidir. FK çalışmaları karşılaştırmalı olmalıdır.
 AB	Herhangi bir biyoteknolojik tıbbi ürünü, örn. aktif içeriği biyoteknolojik olarak üretilmiş olanları veya aşılara, kan ürünlerini, monoklonal antikorlar gibi immunolojik ürünleri, büyük olasılıkla oldukça yüksek derecede saflaştırılmış ve iyi karakterize edilmiş ürünleri kapsar.	Birliğe yapılan ruhsat başvurularında kullanılan seçilmiş referans tıbbi ürün, benzer biyoteknolojik tıbbi ürünün geliştirilme aşamalarında kullanılmalıdır.	Karşılaştırmalı FK çalışmaları karşılaştırılabilirlik çalışmalarının esas parçasıdır.
 Japonya	Rekombinant proteinler ve polipeptidler, bunların türevleri ve bu ürünlerin bir bileşeni olduğu yapıları, örn. konjugatları kapsar. Bu proteinler ve polipeptidler, mikroorganizmalar veya hücre kültüründen oluşan rekombinant ekspresyon sistemlerinden üretilmiştir ve uygun analitik metotlar ile yüksek derecede saflaştırılıp iyi karakterize edilebilirler.	Referans ürün, Japonya'da onaylı olmalı ve biyobenzer ürünün geliştirilme periyodunda karşılaştırmada kullanılan ile aynı olmalıdır.	Biyobenzer üreticisi, karşılaştırmalı FK çalışması yürütmelidir.
 Güney Kore	Tüm biyoteknolojik ürünleri kapsar. Özellikle iyi karakterize edilmiş proteinleri içeren biyoteknolojik ürünleri kapsar.	Referans tıbbi ürün Kore'de onaylı olmalıdır. Bununla birlikte, eğer referans tıbbi ürün Kore'de sağlık alanında bulunmuyorsa veya başka bir savunulabilir nedene sahipse Kore dışındaki ülkelerden alınıp, referans ürün olarak kullanılabilir.	FK çalışmaları her zaman incelenmelidir. FK çalışmaları karşılaştırmalı olmalıdır.
 Kanada	Rekombinant DNA ve/veya hücre kültürü gibi modern biyoteknolojik metotlarla üretilmiş tüm iyi karakterize edilmiş proteinleri içeren biyoteknolojik ürünleri kapsar.	Referans biyoteknolojik ilaç Kanada'da onaylı olmalı, sağlık alanına sunulmuş olmalı ve çalışmalarda kullanılmalıdır. Uygun şartlarda Kanada'da satış için onaylanmamış ürün de referans biyoteknolojik ürün olarak kullanılabilir.	Karşılaştırmalı FK çalışması yürütmelidir.

Biyoteknolojik yöntemlerle üretilen ürünler çok geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Bu nedenle, özellikle ülkemizin de örnek aldığı EMA kılavuzlarında biyobenzerler dahil tüm biyoteknolojik ürünler mevcut buldukları sınıflara göre ayrıntılandırılmış ve her biri için ayrı kılavuz oluşturulmuştur (eritropoetin, monoklonal antikorlar gibi).



Biyoteknolojik İlaçlarla İlgili Temel Konular

Konvansiyonel İlaçlar	Biyolojik İlaçlar
Kimyasal sentezle üretilirler	Biyoteknolojik olarak üretilirler
Düşük molekül ağırlığı	Yüksek molekül ağırlığı
Fizikokimyasal özellikleri tamamen karakterize edilebilir	Kompleks fizikokimyasal özellik
Stabil	Isı ve çalkalamaya hassas (agregasyon)
Saflik standartları mevcut	Değişken spesifikasyonlar
Farklı uygulama yollarına yönelik dozaj şekilleri hazırlanabilir	Genellikle parenteral yol ile uygulanır
Kan damarları yolu ile hızla sistematik dolaşıma geçer	Lenfatik sistem aracılığı ile sistematik dolaşıma ulaşır, proteolize uğrayabilir.
Organ ve dokulara dağılır	Plazma ve hücreler arası sıvı ile sınırlı dağılım
Genellikle toksisitesi spesifiktir	Reseptör aracılı toksisite
Genellikle antijenik özellikte değildir	Genellikle antijenik özellikte
Analitik yöntemlerle tamamen karakterizasyon	Karakterizasyonu zor
Saflaştırılması kolay	Saflaştırma prosesi uzun ve karmaşık
Kontaminasyondan korunması kolay	Kontaminasyon olasılığı çok yüksek

İmmünojenisitenin Değerlendirilmesi

Egzojen proteine karşı bağışıklık sisteminin immun cevap vermesi olarak tanımlanan "immünojenisite" terimi referans biyoteknolojik ve biyobenzer tüm biyoteknolojik ilaçların en önemli güvenilirlik kriteridir. Genel olarak biyoteknolojik ilaçlar, yapılarının büyük ve kompleks olmasından dolayı vücutta immün yanıt oluşturabilmektedir.

Otoriteler, az vakada gerçekleşse dahi öldürücü risk taşıyan immünojenisitenin ruhsatlandırma öncesi değerlendirilmesini talep etmektedir.

Küçük moleküllü kimyasal ilaçlarda immünojenisite riskleri klinik öncesi çalışmalar ile değerlendirilirken, protein

yapısında bulunan biyoteknolojik ilaçlarda immün cevap türe göre farklılık gösterdiğinden klinik öncesi çalışmalarla değerlendirilemez. Bu nedenle ruhsatlandırma öncesi detaylı değerlendirme yapmak ve risk yönetim planlarına immünojenisiteyi eklemek gereklidir.

EMA Kılavuzu'na göre immünojenisite aşağıdaki faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle özellikle klinik faz çalışmalarında ürün güvenliliği izlenirken bu faktörlerin göz önünde bulundurulmasının değerlendirmede kolaylık sağlayacağı düşünülmektedir.

İmmünojenisitenin ilişkili olduğu faktörler aşağıda sıralanmıştır:

1. Hasta ve hastalıkla ilişkili faktörler

- İmmün cevabı etkileyen genetik faktörler
- Yaş
- Hastalıkla ilişkili faktörler
- Eş zamanlı tedavi programları
- Tedavi süresi, uygulama yolu, tedavi metotları
- Benzer veya ilişkili proteine geçmişte maruziyet

2. Ürünle ilişkili faktörler

- Proteinin antijenik yapısı
- Formülasyon
- Agregasyon ve protein yapısı dışında oluşan eklentiler
- Safsızlıklar
- Primer ambalajla ilgili fiziko-kimyasal etkileşimler
- Saklama koşullarına bağlı değişkenler

Otorite	Güvenlilik (immünojenisite)
 <p>DSÖ</p>	Ruhsatlandırma öncesi güvenlik verileri toplanmalıdır. İndüklenen antikorların sıklığı ve türü ile immün yanıtın olası klinik sonuçları karşılaştırılmalıdır.
 <p>EMA</p>	Ruhsatlandırma öncesi güvenlik verileri toplanmalıdır. Biyobenzer tıbbi ürünün immünojenisitesi her zaman araştırılmalıdır.
 <p>Japonya</p>	İmmünojenisiteyi de kapsayan klinik güvenlik çalışmaları dikkate alınmalıdır. Klinik geliştirmenin uygun basamağında antikor oluşumu ve diğer immünojenisite faktörlerini gösteren çalışmalar yürütülmelidir.
 <p>Güney Kore</p>	Ruhsatlandırma öncesi güvenlik verileri toplanmalıdır. İndüklenen antikorların sıklığı ve türü ile immün yanıtın olası klinik sonuçları karşılaştırılmalıdır.
 <p>Kanada</p>	Advers etkilerin doğası, şiddeti ve sıklığı karşılaştırılmalıdır. Biyobenzer tıbbi ürünün immünojenisitesi araştırılmalıdır.

Farmakovijilans ve Risk Yönetimi

Tüm ilaçlarda hastaların ilaca verdiği tepkiyi izlemek ve yan etki bildiriminde bulunmak tedavinin güvenliği ve etkinliği açısından önem taşımaktadır.

Biyoteknolojik ilaçlar pazara girmeden önce farmakovijilans ve risk yönetim planları oluşturulmalı, ürünün klinik uygulamada olduğu dönemde sürekli takibi yapılmalıdır. Biyoteknolojik ürünlerin güvenliliğinin değerlendirmesinde ve farmakovijilans sistemi ile risk yönetim planlarının oluşturulmasında ürünün karmaşık yapısı, çok basamaklı ve karmaşık üretim yöntemi, biyolojik kaynaklı oluşu ve üretimin her serisinde minör değişikliklerin gözlemlenebileceği

akılda bulundurulmalıdır.

Bu ürünlerin güvenliliğinin ve etkililiğinin ancak ürün düzenli günlük kullanıma girdikten sonra netleşeceği açıktır. Bu nedenle, başvuru sahibi firmanın bu ürünler için oluşturduğu farmakovijilans sistemine ayrıca önem vermesi, işlerlik kazandırması ve takip etmesi gereklidir. Ayrıca, ülke sağlık otoriteleri, sağlık çalışanları ve hastaların tüm biyoteknolojik ilaçların kullanımı sırasında karşılaşılan advers olay bildirimlerini takip etmesi büyük önem arz etmektedir.

Farmakovijilans planı, güvenlik

spesifikasyonunu temel almalı ve tespit edilen güvenilirlik sorunlarına yönelik tedbir önerilerinde bulunmalıdır. Küçük kimyasal ürünlerde özel bir sorun yaşanmadığı takdirde ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik izleme çalışmaları kapsamında ilave bir tedbire gerek olmaksızın yalnız rutin farmakovijilans faaliyeti yürütmek yeterlidir. Ancak biyoteknolojik ürünler için ilave çalışmalar yapılması ve rutinde takip edilmesi zorunludur.

Ülkemizde 15 Nisan 2014 tarihinde yayınlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik'te biyoteknolojik ürünlerin tanımlanması konusunda bir hüküm bulunmaktadır. Buna göre, düzenleyici otoritelerin kendi sorumluluk alanlarında reçetelenmiş, hastalara ulaştırılmış ya da satılmış olan, dolayısıyla bir advers reaksiyona konu olabileme potansiyeli taşıyan tüm biyoteknolojik ürünlerin tanımlanabilir olmasını sürekli bilgi toplayarak ve gerektiğinde takibe alarak güvence altına alma sorumluluğu vardır.

Ülkemizde ek izlemeye tabi olan ilaçlar arasında değerlendirilen biyoteknoloji

ürünlerinin takibini güçlendirmek üzere her kenarı en az 5 mm uzunluğa sahip olan 'ters siyah eşkenar üçgen' uygulaması da 15 Nisan 2014 tarihinde yürürlüğe girmiştir. İlgili yönetmeliğe ve ilişkili kılavuza göre tüm biyobenzer ürünler ile 15 Nisan 2014 tarihinden sonra ruhsat başvurusu yapılmış tüm referans biyoteknolojik ürünler ek izlemeye tabi olarak ters siyah eşkenar üçgen ile yakından takip edilecektir.

Bu uygulama AB'de 2011 yılında uygulamaya konmuş ve referans biyoteknolojik, biyobenzer ayırımı yapılmadan 2011 sonrasında ruhsat başvurusu yapan tüm biyoteknolojik ilaçlar için uygulamaya başlanmıştır.

Ülkemizde de uygulamanın 15 Nisan 2014 tarihinden sonra ruhsat başvurusunda bulunmuş tüm biyoteknolojik ilaçların ek izlemeye tabi olarak ters siyah eşkenar üçgen ile gözlemlenmesi uygun olacaktır. Uygulamanın tüm ürünlere uygulanması ek izlemeye tabi ilaçların güvenli olmadığı gibi olası bir yanlış algının ve damgalanmanın önüne geçecektir.

Endikasyonların Ekstrapolasyonu

Biyoteknolojik ürünler genelde birden fazla endikasyonda kullanılır. Bu çeşitli endikasyonlarda tedavi için sağladıkları etki mekanizması sıklıkla ortaktır. Bu nedenle, biyobenzer ilacın bir endikasyonda referans ürünle klinik benzerliğinin kanıtlanmış olması, güvenilirlik ve etkililik verilerinin ilacın onay almış olduğu diğer endikasyonları da içerecek şekilde genişletilmesine

imkan sağlar. Buna ekstrapolasyon denir.

Ekstrapolasyonun bilimsel gerekçesi, biyobenzer ve referans biyoteknolojik ürünlerin kaliteleri arasında kanıtlanmış, derinlemesine bir kıyaslanabilirlik oluşudur. Onay almış bir biyobenzer ilaç aynı hastalıkların tedavisinde referans ilacı ile aynı dozda kullanılır.

INN

Benzersiz bir ticari isimle birlikte ortak bir INN, üreticinin/ruhsat sahibinin ismi, ulusal ilaç takip sistemi kodu ve üretim seri numarası izlenebilirliği sağlamak için yeterlidir. 2006 yılından bu yana Avrupa'da aynı INN'ye sahip biyoteknolojik ürünler bulunmasına rağmen, bu durum izlenebilirlikle ve ilaç güvenliliği ile ilgili bir soruna yol açmamıştır.

Biyobenzerin referansı ile aynı INN'ye sahip olması, hekim, eczacı, hasta ve hasta yakınları için de ilaca güven oluşturur.

Mevzuat gereklilikleri çerçevesinde, her biyobenzer ilacın ya bir ticari isim ya da etkin madde ismiyle beraber ruhsat sahibi firmanın adını da taşıması gerekmektedir. Bu yolla, her biyobenzer ilacın benzersiz bir isimle anılarak ve takip edilerek açık biçimde tanımlanabilmesi mümkün olmaktadır.

Geçtiğimiz dönemde DSÖ, üye ülkelere

biyobenzerler için API'ye dayalı olarak 'biyolojik tanımlayıcı' (biological qualifier: BQ) kodlaması (INN'nin sonuna dört sessiz harften oluşan bir ek) konmasını önermiştir. Söz konusu kodlama, ilaçların ticari isminin, ruhsat sahibinin, ulusal barkod, seri ve üretim numaralarının yeterince dikkate alınmadığı ülkelerde, izlenebilirlik ve farmakovijilans ile ilgili gereklilikleri karşılayabilir. Ancak sadece biyobenzer ilaçlara değil, ayırım yapmadan tüm biyoteknolojik ilaçlara ve her yeni üretim serisi için farklı kodlar verilmesi gerçek ihtiyacı karşılayacak bir yaklaşım olacaktır.

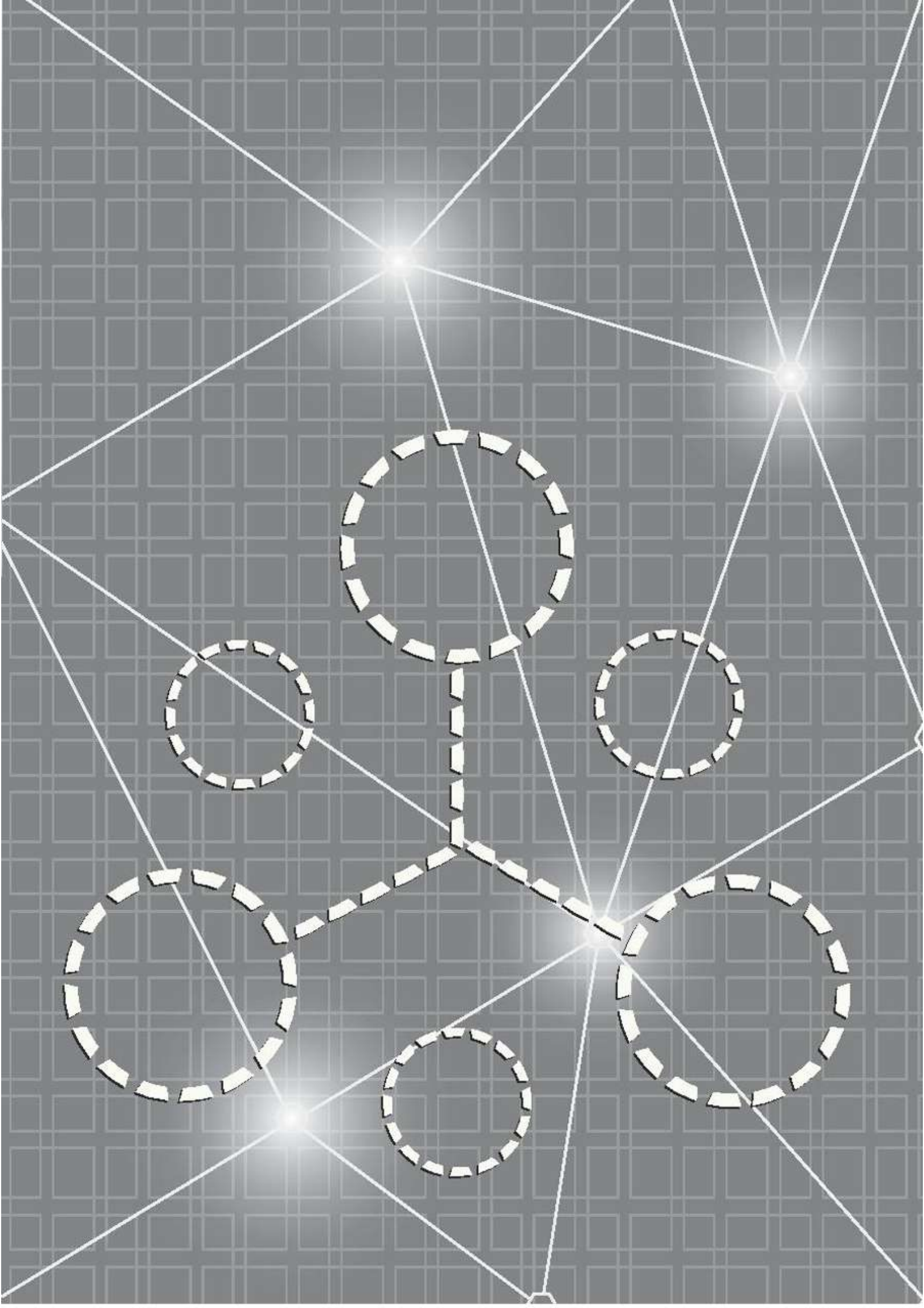
INN-BQ kodlamasının, doktorların, eczacıların ve hastaların ilaçları ayırt etmesini güçleştireceği açıktır. Dolayısıyla, bu haliyle BQ kullanmanın, özellikle Türkiye ve EMA gibi pazarlarda ek bir farmakovijilans faydası sağlaması beklenemez.

Dünyada bu kapsamda ilk defa ülkemizde uygulanmaya başlanan İlaç Takip Sistemi (İTS), karekod üzerinden ilacın barkod, seri ve parti numarası ile ticari ismi üzerinden çok ayrıntılı biçimde izlenebilirliğini sağlamaktadır.

Bu durumda, farklı bir INN verilmesine ihtiyaç kalmamaktadır.

Yararlanılan Kaynaklar

- ⦿ Dal, O.H., Karadoğın, M. & Sezer, A.D. (2015). Biyobenzerler: Kavramlar ve Ruhsatlandırma Süreçleri. Marmara Pharmaceutical Journal, 19 (3), 252-258.
- ⦿ Chow, S.C. & Wang, J.(2012). On the regulatory approval pathway of biosimilars products. Pharmaceuticals (Basel), 5 (4), 353-368.
- ⦿ Gupta, N. V., Konangi, S., & Raviteja, M. N.(2013).Comparison of global regulatory approvals for biosimilar products. International Journal of PharmTech Research, 5 (3), 924.
- ⦿ Wang, J. ve Chow, S. On the Regulatory Approval Pathway of Biosimilar Products. Pharmaceuticals, April 2012.
- ⦿ Akgül, V. & Şardaş, S. Biyobenzer Ürünlerle İlgili Global Toksikite Sorunları. <http://www.turktox.org.tr/index.php/tr/makaleler-toplu-goeruenuem-2/44-biyobenzer-ueruenlerle-iligili-global-toksikite-sorunlar>
- ⦿ Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)
- ⦿ Avrupa İlaç Ajansı (EMA)





ieis

İLAÇ ENDÜSTRİSİ
İŞVERENLER SENDİKASI

NEF 09 B Blok Sanayi Mah. Hümeyra Sok. No: 7 K: 10 34415 Kağıthane/İstanbul
Telefon: 0212 353 11 20 Faks: 0212 353 11 41
www.ieis.org.tr