

Biosimilar Drugs

Biyobenzer İlaçlar

Biyobenzer İlaçlar / Biosimilar Drugs

Muradiye Nacak[1], Zafer Sezer[2], Aydın Erenmemişoğlu[2]
[1]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep,
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

Özet

Biyoteknolojik (biyofarmasötik) ürünler, rekombinant DNA (rDNA) teknolojisi, monoklonal antikorlar ve gen tedavileri kullanılarak canlı organizmaların genetik manipülasyonu ile elde edilen kompleks ve büyük moleküllerdir. Birçok biyoteknolojik ilacın patent süresinin sona ermesi biyolojik tıbbi ürünlerin kopyalarının geliştirilmesini teşvik etmektedir. Bu yeni biyoteknolojik ürünler "biyobenzer ilaçlar" olarak bilinir. Biyolojik ilaçların üretim metotlarının kompleks olmasından dolayı, biyobenzer ilaçlar bir referans ürüne sadece bileşim olarak benzerdir fakat özdeş olmayabilir. Yeni biyobenzer ve seçilen referans tıbbi ürün arasındaki yapı/bileşim, kalite, güvenlilik ve etkililiğin benzerliğini kanıtlamak için karşılaştırmalı kalite, pre-klinik ve klinik çalışmaların biyobenzer üretici tarafından sağlanması gerekmektedir. Uygun bir düzenleyici süreç ile biyobenzerler ilaçların hem hastalara hem de sağlık hizmeti sağlayanlara önemli bir maliyet tasarrufu sağlayacak potansiyeli mevcuttur. Fakat yeni ürünlerin; üretim süreci, reçeteleme alışkınlıkları, pazarlama uygulamaları, patent süreleri ve klinik kullanımını içerecek kapsamlı bir yaklaşımın, biyobenzerlerin geleceği bir gerçeklik haline gelmeden önce düzenleyici otoriteler, bilim adamları ve ilaç endüstrisi tarafından ele alınması gereklidir.

Anahtar Kelimeler

Biyobenzer İlaçlar; Kıyaslanabilirlik; Biyofarmasötik Pazar

Abstract

Biotechnological (biopharmaceutical) products are complex macromolecules created through the genetic manipulation of living organisms using recombinant DNA technology, monocolonal antibodies and gene therapy. The patent expirations for many biotechnological medicines have prompted the development of copies of biological medicinal products. These new biotechnology medicines are known as "biosimilars". Due to the complex method of production of biological medicines, biosimilar medicines are only similar in composition to a reference product, but may not be identical. Comparative quality, pre-clinical and clinical studies have to be provided by the biosimilar manufacturer to substantiate the similarity of structure/composition, quality, safety and efficacy between the new biosimilar and the chosen reference medicinal product. With a suitable regulatory process, biosimilars have the potential to provide considerable cost savings to both patients and healthcare providers. But, a comprehensive understanding of new products, including manufacturing process, prescribing habits, marketing practices, patent terms, and clinical use needs to be addressed with regulatory authorities, scientists and pharmaceutical industry before the future of biosimilars becomes a reality.

Keywords

Biosimilar Pharmaceuticals; Comparability; Biopharmaceutical Marketing

DOI: 10.4328/JCAM.882 Received: 26.12.2011 Accepted: 01.02.2012 Printed: 01.04.2012 J Clin Anal Med 2012;3(2): 254-259
Corresponding Author: Dr. Muradiye Nacak, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı 27310 Şahinbey, Gaziantep, Türkiye.
T.: +90 342 360 60 60 E-Mail: mnacak2000@yahoo.com

Giriş

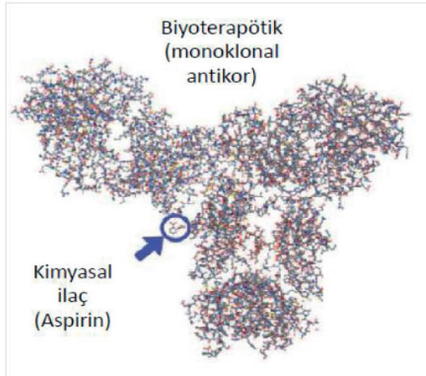
Biyoteknolojik (biyofarmasötik) ilaçlar canlı organizmalardan rekombinant DNA (rDNA) teknolojisi, kontrollü gen ekspresyonu, antikor metodları gibi biyoteknolojik yöntemler kullanılarak elde edilen protein ya da polipeptid yapıda biyolojik tıbbi ürünlerdir [1-3]. Ortalama molekül ağırlıkları 4000-140 000 Dalton (Da) arasında değişmektedir [4]. Bundan dolayı ortalama molekül ağırlıkları 160-800 Da arasında değişen küçük moleküllü kimyasal farmasötiklere göre oldukça büyüktürler (Tablo 1, Şekil 1) [5]. Molekül büyüklüğü, yapısı ve fizikokimyasal özellikleri nedeniyle zaten kompleks olan biyoteknolojik ilaçların pürifikasyon aşamaları da, standart kimyasal kaynaklı farmasötiklere göre oldukça karmaşıktır ve uzun sürmektedir (Şekil 2) [5,6]. Bu ilaçların nitelikleri onların üretim süreçlerine bağlıdır ve üretimin herhangi bir aşamasında oluşan ufak bir değişiklik bile oluşan son ürünün etkisini değiştirebilir (Tablo 2) [5-7].

Basitçe yerine koyma tedavisi sağlayan proteinler (simple replacement proteins) olan ve "birinci jenerasyon biyofarmasötik ilaçlar" olarak da anılan bu ilaçlar arasında hormonlar (örn. büyüme hormonu, follikül stimüle edici hormon (FSH), insülin) büyüme faktörleri (örn. trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), sinir büyüme faktörü (NGF), insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), sitokinler (örn. interferonlar, interlökinler, koloni stimüle edici faktör, eritropoietin), monoklonal antikorlar, aşılar, otolog-allojenik-ksenojenik hücre, doku ve organlar bulunmaktadır [8, 9]. Bu ilaçlar anemi, diyabet, kanser, hepatit ve multiple skleroz gibi pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır [10] ve yaklaşık yirmi yılı aşkın süredir piyasada bulunmaktadırlar [11].Tahminlere göre dünya çapında neredeyse 500 milyon hasta biyoteknolojik ilaçlardan fayda görmüştür [12]. Öte yandan, 2000'li yılların başlarında protein mühendisliği yoluyla ikinci jenerasyon biyofarmasötikler (engineered biopharmaceutics) üretilmeye başlanmıştır [13].

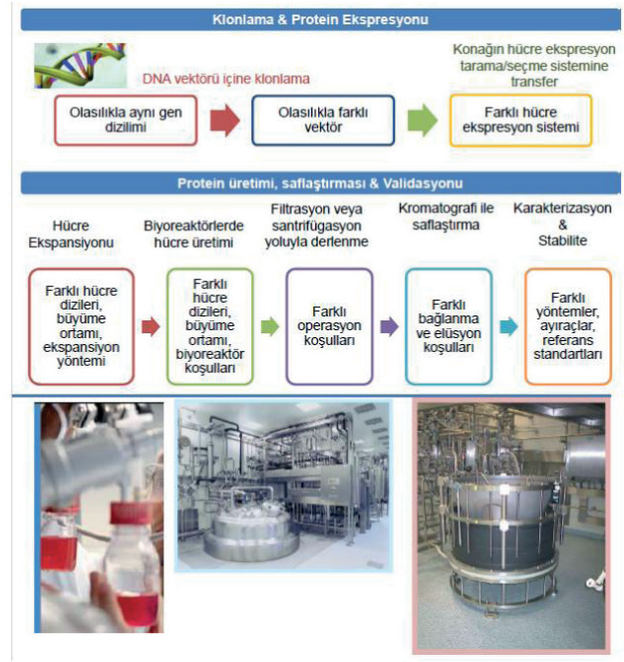
Pek çok birinci jenerasyon biyofarmasötiğin patent süresi bitmiş

Tablo 1. Bazı sentetik ilaçlar ve biyofarmasötiklerin molekül ağırlıkları

		Molekül ağırlığı (Dalton)
Sentetik ilaçlar	Parasetamol	151
	Rofekoksib	315
	Simvastatin	419
Biyofarmasötikler	Filgrastim	18,800
	Epoetin alfa	30,400
	Rituksimab	145,000
	Faktör VIII	264,000



Şekil 1. Rekombinant protein üretimi: çeşitli üreticiler arasındaki kaynak varyasyonları



Şekil 2. Biyobenzerler için anahatlarıyla EMA kılavuzu

Tablo 2. Kimyasal ve biyoterapötik ilaçların karşılaştırması

Geleneksel kimyasal ilaçlar	Biyoterapötikler
Küçük stabil moleküler yapı	Orta büyüklükte veya büyük moleküler yapı Stabilite daha zayıf
Genellikle doğada bulunmayan sentetik moleküller	İnsan vücudunda doğal olarak oluşan önemli proteinlere yapıca yakından benzer
Kimyasal reaksiyonlar aracılığıyla üretilir	İnsan, hayvan veya bakteri kaynaklı hücre kültürleri gibi, modifiye edilmiş yaşayan hücreler tarafından üretilir
Üretim sürecinde yaklaşık 50 kalite kontrol testi gereklidir	Üretim sürecinde yaklaşık 250 kalite kontrol testi gereklidir
Ürün birkaç günde üretilir	Uzun üretim döngüleri (günler, haftalar) gerekir
Çoğunlukla oda sıcaklığında stabildir	Biyoterapötiklerin stabilitesi daha üdşüktür ve sıklıkla buzdolabında saklanmalıdır. Üretim ve saklama sırasında oluşabilecek sıcaklık değişiklikleri etkililik ve/veya güvenlilik üzerine önemli etkiler yapabilir
Başka uygulama yolları da olmakla birlikte, çok büyük sıklıkla ağızdan alınır.	Molekül büyüklüğü ve kompozisyonu nedeniyle sıklıkla enjeksiyonla uygulanır (ağızdan alınan proteinler, sistemik dolaşıma ve etki yerine ulaşamadan sindirim sisteminde parçalanır)

ya da bitmek üzeredir.

Bu durum, bu gibi ürünlerin noninnovatif versiyonları olan ve "biyobenzer ilaçlar" olarak adlandırılan yeni bir pazar oluşturmuştur [14]. Biyobenzer ilaçlar, referans ilaçlarla biyolojik ürün anlamında benzer, fakat özdeş değildirler [15,16]. Bu yeni biyoteknolojik ürünler en yaygın kullanımıyla "biyobenzer ilaçlar" olarak tanımlanırken, bazı kaynaklarda "benzer biyolojik ilaç ürünleri", "biyobenzerler", "biyobenzer protein ürünler" ve "biyojenerikler" olarak da adlandırılabilmektedir. Ancak günümüzde biyobenzerler ile ilgili tecrübe oldukça kısıtlıdır ve immünojenisite de dahil olmak üzere uzun dönem güvenlik verileri bulunmamaktadır. Öte yandan, biyoteknolojik ilaçların gelişmiş ülkelerde bile ekonomiye önemli oranda yük getiriyor olması, sağlık otoritelerini biyobenzer ilaçlar hakkında çeşitli düzenlemeler yapmaya zorunlu kılmıştır [1].

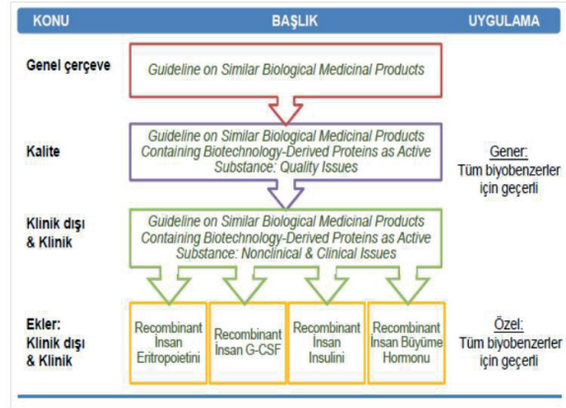
Biyobenzer Ürünlerin Ruhsatlandırmasındaki Düzenlenmeler

Konvansiyonel bir farmasötik ajanın patent süresi bittiği zaman özdeş jenerik versiyonları geliştirilebilmektedir. Geleneksel jenerik bir ilacın ruhsat alarak piyasaya çıkması için, referans ilaçla aktif madde, dozaj formu, etkililik, veriliş yolu, nitelik, performans karakteristikleri ve kullanım amaçlarının aynı olduğunun gösterilmesi, kısaca farmasötik eşdeğer ve biyoeşdeğer olarak belirlenmiş olması, klinik etkililik ve güvenlilik çalışmalarına gerek olmaksızın terapötik eşdeğer olarak kabul edilmesi için yeterlidir [16]. Fakat biyoteknolojik ajanların patent süreleri bittiği zaman özdeş kopyalarının yapılması teknik olarak mümkün değildir [5-7,17]. İnnovatif biyolojik ürünle aynı süreçler kullanılsa bile, biyobenzer ilaçlar aktif madde canlı organizmalardan elde edilen büyük protein veya polipeptidler olduğundan özdeş ürün olarak üretilememektedir [7,6,18]. Bu ilaçların yapımı, stoklanması ve transportu sırasında oluşabilecek olumsuz şartlar proteinlerin denatürasyonu, agregasyonu veya degradasyonuna yol açarak terapötik sonucu etkileyebilir [19]. Hatta aynı firmanın ürettiği seriler arasında bile farklılıklar olabilir [11]. Bu yüzden biyofarmasötik ürünün özdeş bir kopyasını üretmek imkansızdır, çünkü üretim sürecindeki değişiklikler molekülün yapısında değişikliklere neden olmaktadır. Üretim protokolleri, genellikle biyofarmasötik ürünü ilk üreten firmanın özel bilgisi olduğu için, biyobenzer üreticisinin bu süreci taklit etmesi imkansızdır. Bu durum biyobenzer üretimini oldukça zorlaştırmaktadır, çünkü değişik üretim süreçleri son üründe yapısal farklılıklara neden olmaktadır. Bu değişiklikler, etkililiğin farklı olmasına ve daha da önemlisi, hastada zararlı immün cevapların tetiklenmesine neden olabilir. Tamamen farklı bir üretim süreci kullanarak, biyobenzer üreticileri, orijinal ürünün özdeşini değil, benzerini üretebilirler. İstikrarlı ürün etkililiğini sağlamak, aşırı dozajın ve advers olayların önlenmesinde de önemlidir [20].

Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA), biyobenzer ilaçları değerlendirmek üzere ilk kurulan düzenleyici sistemi oluşturmuştur (Şekil 3). Buradaki süreçler jenerikler için gerekli olanlardan farklıdır [21,22] ve yeni bir biyolojik ürünün veya yeni bir kimyasal ürünün ruhsatlandırılması için gerekli işlemlerden daha az kapsamlıdır [23-25]. EMA'ya göre biyobenzer ürünün farmasötik formu, gücü ve veriliş yolu innovatif biyolojik ürünle aynı olmalıdır [1]. Kıyaslanabilirlik; kalite, etkililik ve güvenlilik açısından gösterilmelidir [2].

• Kalitenin karşılaştırılması; son biyobenzer ürünle yapılmalı ve bu ürünün aktivitesi, saflığı ve fiziko-kimyasal karakterizasyonu gösterilmelidir [2].

• Etkinliğin karşılaştırılması; pre-klinik in vitro ve in vivo çalışmalarla değerlendirilmelidir.



Şekil 3. Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) düzenleyici sistemi

• Ayrıca toksisite açısından oluşabilecek farklılıkları tespit etmek için yeterli sürede farklı doz uygulayarak toksikolojik çalışmalar yapılmalıdır [2].

• Klinik etkililiğin karşılaştırılması; klinik farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarla başlamalı, takiben 2 veya 3 kollu klinik etkililik çalışmaları yapılmalıdır.

Biyobenzerin üretimindeki olası farklılıklar sonucu, innovatif ve biyobenzer ilacın etkinliğinde önemli farklılıklar olabilir. Örneğin; biyobenzer epoetin alfa veya beta "x" sayılı ünitelerinin oluşturduğu hematolojik cevaplar, innovator epoetin alfa veya beta ile oluşturulanlarla aynı olmayabilir. Biyobenzer epoetin ürünlerinin etkinlik aralığı, referans olarak epoetin alfa kullanılarak in vivo fare biyoesseyinde değerlendirildiğinde in vivo epoetin aktivitelerinin %71 ile %226 arasında değiştiği bulunmuştur [26]. Yeterli hemoglobin monitorizasyonu ile etkinlikteki bu değişkenlik kritik bir durum oluşturmayabilir. Fakat monoklonal antikorların kullanıldığı transplant rejeksiyonunun tedavisi gibi durumlarda, etkinlikte böyle bir değişkenlik kabul edilemez [27].

• Son olarak da, klinik güvenlilik açısından yan etki profili ve immunojenisite karşılaştırmalı klinik çalışmalarla değerlendirilmelidir, ayrıca farmakovijilans ve risk yönetim planları da sağlanmalıdır [2].

EMA kılavuzlarında biyobenzerlerin ruhsatlandırmasında ürüne spesifik bazı farklılıklar vardır. Örneğin:

• Granülosit-koloni stimüle edici faktörler (G-CSF) için EMA'nın spesifik kılavuzunda, subkutan ve intravenöz uygulama ile farmakokinetik çalışmalar yapılmalıdır.

• Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan farmakodinamik çalışmalarda mutlak nötrofil sayımı (ANC) ve CD34+ hücre miktarı rekombinant-G-CSF aktivitesi için bir belirteç olarak kullanılabilir.

• Klinik çalışmalarda, sitotoksik kemoterapiye bağlı nötropeni profilaksisinde biyobenzer ürünün referans ürün ile karşılaştırılması gerekmektedir. Şiddetli nötropeni sıklığı ve süresi bilinen kemoterapötik rejimler için iki kollu bir karşılaştırma çalışması ve diğer kemoterapötik rejimler için plasebo kolu dahil, üç kollu bir karşılaştırma çalışması gerekmektedir. Hastalar ilaç güvenliğinin karşılaştırılması açısından da tedavi boyunca ve sonrasında en az 6 ay izlenmelidir [28].

• Rekombinant interferon alfa için olan özel kılavuzda biyobenzer ürününün referansa göre klinik etkililiği hasta popülasyonda en az 48 hafta süren bir çalışma ile gösterilmelidir. Güvenlilik, özellikle immunojenisite, açısından hastalar çalışma boyunca ve sonrasında yine en az 6 ay izlenmelidir [29].

• Rekombinant eritropoietin için de subkutan ve intravenöz olmak üzere her iki uygulamayı içeren farmakodinamik çalışmalarda retikülosit sayısı belirteç olarak izlenmeli, klinik etkililiğin

karşılaştırıldığı çalışmaların süresi ideal olarak 12 ay olmalıdır [30].

• Düşük molekül ağırlıklı heparinin heterojen olmasından dolayı konvansiyonel farmakokinetik çalışmalar yapılamayabilir. Bunun yerine farmakodinamik çalışmalar anti-faktör 10a (FXa), anti-faktör 2a (FIIa) ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) aktivitesi ile değerlendirilmelidir. Biyobenzer düşük molekül ağırlıklı heparinin referansa karşı klinik etkililiği ve güvenliliği, venöz tromboembolizmi önlemek için kullanıldığı major ortopedik cerrahiye giden hastalarda gösterilmelidir [31].

Dünya Sağlık Örgütü, biyobenzer ilaçların patent almasında EMA'ya benzer yaklaşımları desteklemektedir [32]. EMA kılavuzunu olduğu gibi kabul ederek veya revize ederek biyobenzer ürünlere ait düzenlemelerini yapan ülkeler arasında Avustralya, [33] Orta ve Yakın Doğu ülkeleri, [34] Kanada [35] ve Japonya [36] bulunmaktadır.

Amerika ise 2009 yılında, biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırmasındaki onay için kısaltılmış bir yol olan Biyolojik Lisans Başvurusu sürecini tanımlamış ve Biyolojik Fiyat Rekabet ve Yenilikçilik Yasasını (Biologics Price Competition and Innovation Act) çıkartmıştır. Bunu da Mart 2010 yılında sağlık reformu tasarısı içine almış ve yasalaştırmıştır. Amerika'daki biyobenzer ilaçlar için yapılan yasal düzenlemeler, Avrupa'dan sonra olmasına rağmen hala belirsizlikler içermektedir [37].

Amerika'da biyoteknolojik ilaçların ruhsat başvuruları Avrupa'ya göre oldukça farklıdır. İlaçlar için Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası (Federal Food, Drug and Cosmetic (FDC) Act) altında farklı onay mekanizmaları vardır. Biyolojik ürünler Halk Sağlığı Hizmeti Yasası'na (Public Health Service (PHS) Act) göre düzenlenmesine rağmen, bazı doğal kaynaklı proteinleri (örn. insülin, hyaluronidaz, menotropinler ve insan büyüme hormonları) geleneksel ilaç olarak düzenlenmektedir. İki yasaya göre ilaç ruhsat başvurularında farklılıklar bulunmaktadır [38].

Türkiye'de Biyobenzer İlaç Mevzuatı

Türkiye'de 2008 yılında yayınlanan "biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz" ile biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma kriterleri belirlenmiştir (Tablo 3) [39].

Ülkemizde, DSÖ koşullarını tam olarak karşılamamakta; farklı olarak kafa-kafaya karşılaştırmalı çalışmalar gerekli görülmemektedir. 2009'da yayınlanan kılavuz değişikliğine göre, karşılaştırma ürünü ile kontrol çalışmaları yeterli olmaktadır.

Ülkemizde biyoteknolojik ürünler olan, immünolojik ürünler ve kan ürünlerinin ruhsatlandırma işlemleri Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün Biyolojik Ürünler Şubesi tarafından yürütülmektedir. Ruhsatlandırma işlemleri ise Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği doğrultusunda gerçekleştirilmektedir [40].

Piyasada Mevcut Biyobenzer İlaçlar

Şu anda, sadece ABD ilaç pazarında 200 civarında biyoteknolojik ürün bulunmaktadır, 300 civarında ürün de klinik test aşamasındadır [41]. 2010 yılında, dünyada ilk kez ruhsat alan ilaçların yaklaşık %50'sinin, biyoteknoloji ürünü olduğu belirtilmektedir [42]. 2010 yılından itibaren biyoteknolojik ilaç pazarının yılda %12-15 oranında artacağı tahmin edilmektedir [43]. Dünya piyasalarda mevcut bazı biyobenzer ilaçlar ve bunlara ait referans ilaçlar ile kullanıldıkları hastalıklar Tablo 4' de gösterilmiştir [10,44-47].

Türkiye' de Biyoteknolojik İlaç Pazarı

Ülkemizde henüz biyoteknolojik ilaç üretilmemekte ve biyotek-

Tablo 3. Türkiye'de yeni ürün, klasik eşdeğer ve biyobenzer ürünlerin ruhsatlanma süreçleri[34]

	Yeni ürün (Tam dosya)	Klasik eşdeğer ürün	Biyobenzer ürün
Kalite	"Tam ve bağımsız ürünün dosya bilgileri"	"Tam ve bağımsız ürünün dosya bilgileri" Referans ürünle karşılaştırılması	Tam ve bağımsız ürünün dosya bilgileri Referans ürünle kapsamlı olarak karşılaştırılması
Klinik öncesi	Klinik öncesi tam çalışma	---	Kısaltılmış program: Molekülün karmaşıklığına bağlı olarak subkronik toksisite çalışması (4 hafta) Lokal tolerans Farmakokinetik (FK)/farmakodinamik (FD) çalışma
Klinik	Faz I Faz II Faz III, tüm endikasyonlarda Risk yönetim planı	Biyoeşdeğerlik çalışması	Faz I: FK/FD çalışması Faz II: Gerekmiyor Faz III: Gerektiğinde her bir endikasyonda Risk yönetim planı

Tablo 4. Dünya pazarında ruhsatlı olan biyobenzer ilaçlara ait örnekler39-41

Biyobenzer ürün	Orijinal ürün	Etkin madde	Kullanıldığı durum
Omnitrope Valtropin	Genotropin Humatrope	Somatropin	Büyüme hormonu eksikliği
Binocrit Epoetin alpha Hexal Abseamed	Eprex	Epoetin alpha	Kronik renal yetmezliğe bağlı anemi
Silapo Retacrit	Eprex/ Erypo	Epoetin zeta	
Filgrastim Ratiopharm Ratiograstim Biograstim Tevagrastim Filgrastim hexal Zarzio Nivestim	Neupogen	Filgrastim	Nötropeni (kanser hastalarında gelişen)
Reditux	MabThera	Rituksimab	Romatoid artrit Lenfoma

nolojik ilaç üretmeye yönelik onaylı bir tesis bulunmamaktadır [42]. Elliye yakın biyofarmasötik ilaç bulunmakla birlikte, iki biyobenzer ürün (filgrastim etkin maddeli Leucostim (Dem İlaç) ve epoetin zeta etkin maddeli Epobel (Nobel İlaç) ruhsat almıştır.

Biyobenzer İlaç Nedir?

TC Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık genel Müdürlüğü tarafından benimsenen "biyolojik ilaç" ve "biyobenzer ilaç tanımları şu şekildedir [39].

Biyolojik ilaç: Etkin 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 üründür.

Bu ürünler şunlardır;

• İmmunolojik ürünler,

• Kan ürünleri,

• Rekombinant DNA teknolojisi prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde, transforme memeli hücreleri de dahil olmak üzere biyolojik olarak aktif proteinlerdeki 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.

Biyobenzer ilaç: Ruhsatlı biyolojik referans bir ilaca benzerlik gösteren ilaçlara verilen addır. Biyobenzer ürünlerin etkin maddeleri, ilgili biyolojik referans ilaçların benzeridir. Biyobenzer ve biyolojik referans ilaçlar genel olarak aynı güçte aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanılır.

Bu tanımlardan da anlaşılacağı gibi, biyobenzerler, (biyo)jenerik ürünler değildirler. Varolan biyolojik tıbbi ürünlerin veya protein ilaçların benzer denemeleridir. Fakat farklı hücre serilerinden yapılırlar ve değişik üretim ve purifikasyon (saflaştırma) sürecine sahiptirler ve oluşan son ürün özdeş (aynı) değildir.

Aynı hücre veya mikroorganizma tarafından üretilen ve aynı moleküler ağırlığa sahip biyoteknolojik ilaçlar bile, değişik farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler gösterebilmektedir. Bu nedenle, bir biyobenzer ürünün, etki mekanizmasının orijinal biyoteknolojik ürün ile aynı olduğu varsayımı ile aynı indikasyonlarda kullanılabileceği görüşüne karşı çekinceler vardır [48]. Örneğin, Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Grubu, biyobenzer Granulosit koloni uyarıcı faktörün (G-CSF) sağlıklı donörlerde kullanılmaması gerektiğini öne sürmüştür [49].

Biyobenzer İlaçların Riskleri

Biyobenzerler ile ilgili spesifik problemler aşağıdaki şekilde listelenebilir:

• Güvenlilik / Farmakovijilans

• Otomatik değiştirme (yerine koyma): Biyoteknolojik ilaçlar özdeş olmadığı için, değiştirme (yerine koyma) kuralları, biyobenzerlere uygulanamaz. Değiştirme (yerine koyma), hekimin bilgisi veya isteği dışında gerçekleşebilir. Bu bir biyobenzer durumda olursa, tedavinin güvenliği azalabilir.

• İsimlendirme ve etiketleme / reçeteleme kuralları: Aşağıda tartışılan güvenlik sorunları ve otomatik yerine koymanın riskleri nedeniyle, bu ürünlerin isimlendirme, etiketleme ve reçeteleme kuralları belirlenmeli ve ilgili kılavuzlar oluşturulmalıdır.

Biyobenzer İlaçlarda Güvenlik Sorunları - Farmakovijilans

Bütün biyofarmasötik ilaçlar, biyobenzer ilaçlar dahil, protein veya polipeptid yapısında olduklarından immün reaksiyon oluşturma riski taşırlar. İmmunojenisite, bu tür ilaçların en önemli güvenlik sorunudur [50]. İmmun reaksiyonlar; düşük titreli, düşük afiniteli ve geçici IgM antikor oluşumundan yüksek titreli, yüksek afiniteli IgG cevabına kadar değişebilmekte, bazen hiçbir yan etki oluşmazken bazen de şiddetli ve hayatı tehdit edici olabilmektedir [51]. Ayrıca ilaç etkinliğinin artması veya kaybı gibi sonuçlara da neden olabilmektedir [52]. İmmunojenisite, molekül tasarımı, translasyon sonrası modifikasyonlar, safsızlık, kontaminasyon, formülasyon ve yardımcı maddeler, kutusu, kapağı gibi üretimle ilgili faktörler [51,53,54] yanında, immün cevapların baskılandığı kanser hastaları, veriliş yolu, sıklığı ve süresi ile hastanın beraberinde kullandığı diğer ilaçlar gibi hastalık ve tedavi ile ilgili faktörlere de bağlı olabilir [53]. Analitik testler ve klinik araştırmalar olası immünojenik yanıtların hepsini tespit edememektedir, bundan dolayı pazarlama sonrası taahhütler ve farmakovijilans kritik bir öneme sahiptir [7,50,54].

İnnovatif ürünlerle ilgili gerek ruhsat öncesi, gerekse pazarlama sonrası dönemde çok sayıda randomize kontrollu klinik çalışma ve girişimsel olmayan büyük ölçekli gözlem çalışmaları yapılmaktadır. Esasında kontrollü klinik çalışmalar, biyobenzer ve innovatif ürünün benzerliğini gösterebilmek için en önemli araçlar olsa da, sıklıkla böyle çalışmalar ya yoktur, ya da sık olmayan iyatrojenik komplikasyonları gösteremeyecek kadar küçük ölçeklidir. Hastalar üzerinde klinik tecrübenin az olduğu tüm ürünler dikkatli kullanılmalıdır. Biyofarmasötikler arasında etkililik ve güvenlilik verilerinin transfer olması mümkün olmayacağı için, biyobenzer ürünün innovatif ürün kadar güvenli ve etkili olacağının teminatı yoktur. Bu ürünler için üreticileri tarafından mutlaka kapsamlı bir risk yönetimi planı yapılmalıdır.

Sonuç

Biyobenzerler referans ürünün özdeş kopyası değildirler. Bu nedenle onaylı bir referans ürün kontrol olarak kullanılarak, biyobenzer ürünün preklinik ve klinik çalışmaları yapılmalıdır. Öte yandan, biyoteknolojik ilaçlar sağlık hizmet sektörünün önemli bir parçası haline gelecektir. Biyolojik ürünlerin ve biyobenzer ilaçların sayılarının gittikçe artması doktor ve hastalara alternatif tedaviler sunacak, tedavi maliyetlerini azaltacak ve hastalara ulaşılabilirliğini artıracaktır. Fakat klinisyenler, biyoteknolojik ve biyobenzer ilaçların kalitesi, güvenliği ve etkinliği konusunda dikkatli olmak zorundadırlar. Biyobenzer ürün geliştirme programlarına gereken önemin verilmemesi, biyobenzerlerin özdeş olmayışı ve nispeten gevşek farmakovijilans programları nedeniyle advers olayların görülmesi sonucunda sağlık sistemine getireceği maliyet avantajı ortadan kalkabilir.

Tahminlere göre, biyoteknoloji ürünleri piyasa paylarını yavaş yavaş arttırarak, dünya çapında birçok kimyasal aktif maddenin yerini alacaktır. Bu yüzden, ülkemizde dünyadaki gelişmelere paralel olarak biyoteknolojik ilaçların üretimine geçilmesi kaçınılmaz gibi gözükmektedir. Bu doğrultuda, ulusal ilaç otoritesinin konunun uzmanları ile birlikte bu ürünlere özgü düzenlemeleri EMA kılavuzlarına paralel olarak hazırlanması gerekmektedir. EMA tarafından belirlenmiş olan tüm işlemlerin yerine getirilmemesi durumunda ortaya çıkan ürüne biyobenzer denmesindense, bu ürünlere farklı bir isim verilmesi (örn. intended copy) önerilmektedir [55].

Teşekkür:

Yazarlar bu makalenin hazırlanmasındaki editoryel katkıları nedeniyle Prof.Dr.Şule Oktay'a teşekkür ederler. Bu makale, Roche Müstahzarları'nın katkıları ile hazırlanmıştır.

Kaynaklar

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (E.T.:06.06.2011)
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf (E.T.:06.06.2011)
3. Crommelin DJA, Storm G, Verrijk R, de Leede L, Jiskoot W, Hennink WE. Shifting paradigms: biopharmaceutical versus low molecular weight drugs. Int J Pharm 2003; 266(1-2):3-16.
4. Lanthier M, Behrman R, Nardinelli C. Economic issues with follow-on protein products. Nat Rev Drug Discov 2008;7(9):733–7.
5. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. Nephrol Dial Transplant 2006;21(Suppl 5):4–8.
6. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol 2008;19(3):411–9.
7. Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the 'next generation'. Nephrol Dial Transplant 2005;20(Suppl 4):31–6.
8. Sims J. Assessment of biotechnology products for therapeutic use. Toxicol Lett 2001;120(1-3):59–66.
9. Kalra S, Kalra B, Pandey N. Biosimilar medical products: What a physician needs to know. The Internet Journal of Family Practice 2010; Volume 8 Number 2 (Generated at: Mon, 23 Jan 2012 04:07:05 -0600 (0000194a) — http://www.is-pub.com:80/journal/the-internet-journal-of-family-practice/volume-8-number-2/biosimilar-medical-products-what-a-physician-needs-to-know.html)
10. Avidor Y, Mabjeesh NJ, Matzkin H. Biotechnology and drug discovery: from bench to bedside. South Med J 2003;96(12):1174–86.
11. http://www.egagenerics.com/bio-handbook.htm
12. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. Kidney Blood Pres Res 2007;30(5):267-272.
13. Walsh G. Second-generation biopharmaceuticals. Eur J Pharmaceutics Biopharmaceutics 2004;58(2):185-196.
14. Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. Trends Biotechnol 2004;22(8):406-10.
15. Roger SD. Biosimilars: how similar or dissimilar are they? Nephrology (Carlton) 2006;11(4):341-6.
16. Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, Damiaans J, Krämer I, Rambourg P, et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular weight pharmaceuticals. Eur J Hosp Pharm Sci 2005; 11(1):11–7.
17. Declerck P. Biotherapeutics in the era of biosimilars: what really matters is patient safety. Drug Saf 2007;30(12):1087–92.
18. Schellekens H. The first biosimilar epoetin: but how similar is it? Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(1):174–8.
19. Scheiieksens H, Casadevall N. Immunogenicity of recombinant human proteins: causes and consequences. J Neurol 2004; 251(2):114-9.
20. Roger SD, Mikhail A. Biosimilars: oppotunity or cause for concern? J Pharm Pharm Sci 2007;10(3):405-10.
21. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11_en.pdf (E.T: 08.06.2011).
22. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000179.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580022717&jsenabled=true (E.T: 08.06.2011).
23. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/3ab5aen.pdf. (E.T:08.06.2011).
24. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf (E.T.:08.06.2011).
25. http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/bwp032899en.pdf (E.T: 09.06.2011).
26. Schellekens H. Biosimilar epoetins: How similar are they? Eur J Hosp Pharm 2004;10(3): 43–7.
27. Tacey R, Greway A, Smiell J, Power D, Kromminga A, Daha M, et al. The detection of anti-erythropoietin antibodies in human serum and plasma. Part I. Validation of the protocol for a radioimmunoprecipitation assay. J Immunol Methods 2003;283(1-2):317–29.
28. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003955.pdf (E.T.:22.01.2012).
29. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003930.pdf (E.T.:22.01.2012).
30. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089474.pdf (E.T.:22.01.2012).
31. 4http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003927.pdf (E.T.:22.01.2012).
32. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeu-tics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. (E.T.:09.06.2011).
33. http://www.gabionline.net/Guidelines/Global-biosimilars-guideline-development-EGA-s-perspective. (E.T:08.06.2011).
34. Bohlega S, Al-Shammri S, Al Sharoqi I, Dahdaleh M, Gebeily S, Inshasi J, et al. Biosimilars: opinion of an expert panel in the Middle East. Curr Med Res Opin 2008;24(10):2897–903.
35. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-dema-nde/guides/seb-pbu/notice-avis_seb-pbu_2010-eng.php (E.T.:08.06.2011).
36. http://www.reportbuyer.com/samples/9a1cc858e959a460b1c097251930f00a.pdf (E.T.:08.06.2011).
37. Wiatr C. US Biosimilar Pathway Unlikely to be Used: Developers Will Opt for a Traditional BLA Filing. Biodrugs 2011;25(1):63-7.
38. Minghetti P, Rocco P, Vecchio LD, Locatelli F. Biosimilars and Regulatory Authorities. Nephron Clin Pract 2011;117(1):1–7.
39. http://www.iegm.gov.tr/Default.aspx?sayfa=iegm_mevzuat&thelawtype=6&lang=tr-TR&thelawId=64 (E.T:08.06.2011).
40. http://212.174.130.226/Default.aspx?sayfa=biyolojik_mevzuat&lang=tr-TR&thelawtype=6&thelawId=64 (E.T.:11.06.2011).
41. Schellekens H, May VF, Karr A, Brockmeyer C. Brave new world: biopharmaceuticals –the future. EJHPP Practice 2009;15(4):28-9.
42. http://www.ieis.org.tr/asp_sayfalar/index.asp?sayfa=800&menuk=25 (E.T.:08.06.2011)
43. European Generic Medicines Association http://www.ieis.org.tr/pdfler/EGABiyobenzer.pdf (E.T:11.09.2011).
44. Sekhon BS, Saluja V. Biosimilars: an overview. Expert Opinion 2011;1:1–11.
45. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? NDT Plus 2009 2(1): 27-36.
46. Carey K. Biosimilars encircle Rituxan, US debates innovator exclusivity. Nature Biotechnology 2011;29(3):177–8.
47. Levesque MC. Translational Mini-Review Series on B Cell-Directed Therapies: Recent advances in B cell-directed biological therapies for autoimmune disorders. Clin Exp Immunol 2009;157(2):198.
48. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol 2008;19(3):411-19.
49. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Position statement: biosimilar granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for stem cell mobilization in related and unrelated donors. Available from: http://www.ebmt.org/Biosimilars_ 9Jan09.pdf.
50. Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. Nephrol Dial Transplant 2006; 21(5): v9–v12.
51. Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 3: impact of manufacturing changes. Biotechnol Adv 2007;25:325–31.
52. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: Clinical implications and future prospects. Clin Ther 2002;24(11):1720–40.
53. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. Nephrol Dial Transplant 2005;20(6):3–9.
54. Zuniga L, Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. Pharmacoedidemiology Drug Saf 2010;19(7):661–9.
55. Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other "follow-on" biologics: update on the European experiences. Am J Hematol 2010;85(10):771-80.