




Biyobenzer İlaç Pazarı, Politikaları ve Güvenliği

Drug Market, Policy and Safety of Biosimilars

 Kübra İrem TETİK^a,
 Onur Kenan ULUTAŞ^b,
 Suna SABUNCUOĞLU^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
^bFarmasötik Toksikoloji AD,
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 24.10.2018
Received in revised form: 07.03.2019
Accepted: 25.03.2019
Available online: 29.03.2019

Correspondence:
Suna SABUNCUOĞLU
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
suna@hacettepe.edu.tr

ÖZET Biyoteknolojik ilaç üretimi, ilk kez 1982 yılında insülin üretimi ile başlamış olup; büyüme hormonları ve çeşitli enzimler, interferon türevleri, eritropoietin ve koagülasyon faktörleri, aşılarda ve tümör hücrelerinde bulunan çeşitli hedef moleküllere yönelik geliştirilmiş monoklonal antikorlar üzerinden devam etmektedir. Biyoteknolojik ilaçların dünya ilaç pazarındaki yerinin 2000 yılında %10 seviyesinde olduğu görülürken, 2014 yılında %20 seviyesine ulaşmıştır. Biyobenzer (biosimilars) ürünler ise önceden ruhsat almış bir biyofarmasötik ürün ile oldukça benzerlik gösteren biyolojik ilaçlardır. Biyobenzer ilaçlar 2010 yılında, biyoteknolojik ilaç kategorisi içinde neredeyse hiç bulunmaz iken, 2016 yılında oranları %13,4'e çıkmıştır. İlk ruhsatlanan ana kaynak (referans) biyoteknolojik ilaçların patent geçerlilik dönemlerinin bitmesiyle birlikte ilerleyen dönemlerde biyobenzer yapıda ürünlerin sayısının hızla artması beklenmektedir. Jenerik ilaçlardaki bioeşdeğerlik kavramı kimyasal olarak sentezlenen ilaçlara uygun olup, üretim yöntemlerine bağlı olarak biyobenzer ürünler için söz konusu olamamaktadır. Bu yüzden biyobenzer ürünler için yapılan kıyaslanabilirlik çalışmaları, referans ürün ile biyobenzer ürün arasındaki kalite, güvenlik ve etkililik bakımından karşılaştırılmalarına dayanmaktadır. Bu çalışmada Avrupa Birliği ve Türkiye'de biyobenzer ilaç pazarının son durumu, biyobenzer ilaçlar ile Türkiye'de gerçekleştirilmiş klinik çalışmalar, biyobenzer ilaçlar için düzenleyici kuruluşlara yapılan başvuru süreçleri, biyoteknolojik ve biyobenzer ilaçların birbiriyle değiştirilebilirliği, güvenliliği konularına yer verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyobenzer; biyobenzer ilaç pazarı; immünojenisite; değiştirilebilirlik; güvenlik

ABSTRACT Biotechnological drug production was first started in 1982 with insulin production and continued through growth hormones and various enzymes, interferon derivatives, erythropoietin and coagulation factors, vaccines, and monoclonal antibodies for various target molecules found in tumor cells. While the place in the world pharmaceutical market was 10% in 2000, it reached 20% in 2014. Biosimilar products are biological drugs that are very similar to a previously licensed biopharmaceutical product. In 2010, biosimilar drugs were almost absent among biotechnological drugs, while in 2016, their market share raised to 13.4%. With the expiry of the patent protection of original biotechnological drugs, the number of biosimilar products is expected to be increase rapidly in the future. The concept of bioequivalence in generic drugs is suitable for chemically synthesized drugs and is not subject to biosimilar products depending on production methods. Therefore, comparability studies for biosimilar products are based on comparisons between the reference product and the biosimilar product in terms of quality, safety and effectiveness. In this article, the existing position of biosimilar drugs market in Turkey and European Union, clinical studies have been carried out in Turkey, application processes for regulatory agencies for biosimilars drugs, interchangeability of biotechnological and biosimilar drugs, safety issues are comprehensively evaluated.

Keywords: Biosimilar; biosimilar drug market; immunogenicity; interchangeability; safety

İnsanlık tarihinin gelişimi içinde modern çağa ulaşıncaya kadar tıbbi ilaçlar bitkisel droglar, çiçekler, kökler, mantarlar gibi doğal kaynaklardan elde edilmiştir; ancak, geçtiğimiz yüzyılın başları itibarıyla kimyasal ilaçlar geliştirilmeye başlanmış ve tedavi amacıyla kullanılmışlar-

dır. Konvansiyonel ya da geleneksel olarak ve çeşitli farmasötik dozaj şekilleri ile hazırlanan, sentetik ya da yarı-sentetik ilaçlar olarak adlandırılan bu ilaç etken formları, düşük molekül ağırlığına sahip ilaçlar olarak tanımlanmaktadır.¹

Biyolojik ürünler ise (biyolojik ilaç), 1970'li yıllardan sonra ortaya çıkmaya başlayan, konvansiyonel ilaçların aksine, yüksek molekül ağırlığına sahip, biyolojik kaynaktan elde veya ekstre edilen ve vücuttaki etkilerini endojen üretilen proteinlerin yerine geçerek gösteren ilaçlardır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun tanımına göre, etken maddesi niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimyasal biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş ürün olarak nitelendirilirken, bu ürünler;

1. İmmünolojik ürünler,
2. Kan ürünleri,

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

4. İleri tıbbi tedavi ürünleri,

5. Etken maddenin doğrudan kendisinden türetilmediği reaktifler; kültür ortamı, fetal sıgır serumu, katkı maddeleri, kromatografi vb. şeklinde özetlenmektedir.²⁻⁴

Konvansiyonel ilaçlar, canlı hücrede bir veya birkaç süreç ile etkileşim göstererek etkilerini oluşturur iken; biyolojik ilaçlar etkilerini 100 civarında gen ile etkileşerek göstermektedirler. Yapısal büyüklük olarak da biyolojik ilaçlar, geleneksel ilacın yaklaşık 10^2 - 10^3 katı kadar büyüklüktedir. Örneğin; konvansiyonel ilaç olan aspirinin molekül ağırlığı 190 Da iken, biyolojik ilaç olan Interferon-B'nin 19.000 Da'dur. Kısacası biyolojik ilacın molekül ağırlığı daha fazladır.⁵ Konvansiyonel ve biyolojik ürüne ilişkin karşılaştırma Tablo 1'de görülmektedir.

Ticari ürün olarak biyoteknolojik ilaç üretimi, ilk kez 1982' yılında insülin üretimi ile başlamış olup; büyüme hormonları ve çeşitli enzimler, interferon türevleri, eritropoietin ve koagülasyon faktörleri, aşılarda ve tümör hücrelerinde bulunan çeşitli hedef moleküllere yönelik geliştirilmiş monoklonal antikorlar ile devam etmektedir.⁶ Dünya ilaç pazarındaki yerinin 2000 yılında %10 seviyesinde olduğu görülen biyoteknolojik ilaç üretimi; 2014 yılında %20 seviyesine ulaşmış, kısa sürede hızla artan bu alana birçok ilaç firması da girmek için gerekli adımları atmaktadır.¹

TABLO 1: Konvansiyonel/biyolojik ürünün karşılaştırılması.⁵

Konvansiyonel ilaç	Biyolojik ilaç
Kimyasal sentezle üretilirler	Biyoteknolojik olarak üretilir
Düşük molekül ağırlığı	Yüksek molekül ağırlığı
Fizikokimyasal özellikleri tamamen karakterize edilebilir	Kompleks fizikokimyasal özelliktedir
Stabil	Isı ve çalkalanmaya hassas (agregasyon)
Saflik standartları mevcut	Değişken özellikler
Farklı dozaj şekilleri hazırlanabilir	Genellikle parenteral yolla uygulanır
Kan damarları yoluyla hızlıca sistemik dolaşıma geçer	Lenfatik sistem aracılığı ile sistemik dolaşıma ulaşır, yıkıma uğrayabilir
Organ ve dokulara dağılır	Plazma ve hücreler arası sıvı ile sınırlı dağılım
Genellikle toksisitesi stabildir	Reseptör aracılı toksisite
Genellikle antijenik özellikte değildir	Genellikle antijenik özelliktedir
Analitik yöntemlerle tamamen karakterizasyonu mümkün	Karakterizasyonu zordur
Saflaştırılması kolay	Saflaştırma prosesi uzun ve karmaşık
Kontaminasyondan korunması kolay	Kontaminasyon olasılığı çok yüksek

Konvansiyonel ilaçların aksine basit kimyasal üretim basamaklarının uygulanmadığı biyoteknolojik ilaç üretiminde, üreticiler ilaçları, biyoteknolojik yöntemler kullanarak organizmalardan elde etmektedirler (Tablo 1). Üretici firmanın kendi geliştirdiği teknolojiyle bir konak hücrenin (mantar, bakteri, memeli hücresi vs.) genlerine hedeflenen proteinin genetik materyali eklenmekte ve böylece konak hücre tarafından istenen proteinler üretilmektedir. İstenilen genetik bilginin aktarıldığı hücrelerden kaynak olarak kullanılmak üzere “Ana hücre bankası” oluşturulmaktadır. Ana hücre bankasından alınan hücreler ile her üretim istasyonda eş değer hücre klonları oluşturularak, yüksek verimlilik ve saflıkta üretimin sağlandığı fermentasyon ve saflaştırma aşamalarına geçilir. Konak hücrenin ürettiği biyolojik ürünler bu üretim aşamasında birçok faktörden etkilenebildiğinden, ürün ayrıştırma ve saflaştırma işlemleri çok sayıda karakterizasyon ve stabilite çalışmaları ile birlikte yürütülmekte olup; ürün ilaç formuna gelinceye dek çok sayıda kalite kontrol testlerinden geçmekte, toksikolojik ve biyobenzerlik çalışmaları yapılmaktadır.^{7,8}

İlk olarak Türkiye’de yalnızca antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar biyobenzer piyasasına girmişken, günümüzde yeni tedavi endikasyonlarında da yerlerini almaya başlamışlardır. Biyobenzer ürünlerin tedavi grupları bazında ilaç piyasasındaki güncel payları Tablo 2’de görülmektedir.

Biyofarmasötik pazarında 2020 yılına kadar mevcut birçok biyolojik ilacın patent süresi dolmuş olacak olup, bu durum biyofarmasötiklerin jenerik formlarının üretimi konusunu ön plana çıkarmaktadır.¹⁰ Biyobenzer (biosimilar) ürünler de Avrupa Birliği İlaç Dairesi [European Medicine Agency (EMA)]’nin tanımı ile, ruhsatlandırması yapılmış

mevcut bir biyofarmasötik ürün ile oldukça benzeşim gösteren ve bu benzerliği karşılaştırılabilirlik çalışmaları ile kanıtlanmış olan tıbbi biyolojik ilaçlardır diye özetlenebilmektedir.^{1,11,12}

2017 yılı Mayıs ayına kadar hâli hazırda dokuz farklı hematopoietik büyüme faktörü ürünü onaylanmış; son iki yılda ise birçok tümör nekrozis faktör alfa inhibitörü ve onkoloji ürünü Avrupa Birliği’nde onay almıştır (Tablo 3).¹² Bu süreçte onay almış ürün sayısı 23 olup, 15 ürün de onay aşamasında inceleme ve değerlendirme sürecindedir.¹³

Canlı organizmalardan elde edildikleri için biyobenzer ürünlerin birbirlerinden farklılık göstermeleri kaçınılmazdır. Bu değişkenlik, üretim süreçlerinin değiştirilmesinde veya geliştirilmesi sırasında ortaya çıkabilmektedir. Üretim sürecinde yer alan her bir parametre biyolojik üründe değişkenliğe yol açabilmektedir. Biyolojik ürünler seriden seriye değişim gösterebildiği gibi aynı seri içinde de farklılık görülebilmekte, tüm üretim süreci normal bir ilaca göre daha fazla kontrol basamağı ile kontrol edilmektedir. Bu yüzden farklı üretici firmaların ürünleri arasında birçok farklılığın olma olasılığı çok yüksektir. Bu yüzden biyobenzerlerin üretilmesi, geliştirilmesi, ruhsatlandırılması bazı kurallara bağlanmıştır. Bu kurallar EMA ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] mevzuatlarında yer almaktadır ve biyobenzerler için ruhsatlandırmadaki gereklilikler jenerik ilaçtaki gerekliliklerden çok daha fazladır.^{1,14,15} Biyolojik ürünler büyük ve kompleks moleküller olması nedeni ile ve biyolojik üretim süreçlerinden gelmeleri sebebiyle, biyolojik ürün biyobenzerleri referans biyolojik ürünün bire bir kopyası olamaz. Bu yüzden biyobenzer ürünler jenerik değildir.¹⁶

TABLO 2: Türk ilaç piyasasında 2016 yılı için tedavi grubu bazında sınıflandırıldığında biyobenzer ürün piyasa payları.⁹

Biyobenzer ürün	Piyasa payı (%) değer bazında	Piyasa payı (%) kutu bazında
Kan ve kan yapan ürünler	%56,59	%90,24
Antineoplastikler ve immünomodülatör etkenler	%34,08	%7,27
Sistemik hormonal preparatlar (seks hormonları ve insülinler hariç)	%8,22	%1,90
Sindirim sistemi ve metabolizma	%1,11	%0,59

* Tedavi grubu bazında değerlendirme ATC 2 - Anatomi Terapötik Kimyasal Sınıflandırma Sistemine göre belirlenmiştir.

TABLO 3: Avrupa Birliği'nde günümüze kadar onay almış ürün sayıları.^{11,12}

Biyobenzer ürün	Ürün sayısı
Somatropin (GH)	2
Epoetin	5
Interferon α -2a	1
Filgrastim	9
Follitropin alfa	2
İnsülin glarjin	2
Enoksaparin	2
Etanercept	2
İnfliksımab	1
Ritüksımab	1
Adalimumab	1

* 2017 Mayıs ayına kadar Avrupa Birliği'nde piyasaya çıkan ürünler listelenmiştir.

Türkiye ilaç pazarında sadece farklı markalar sayıldığında 86, tüm formlarıyla birlikte sayıldığında toplamda 191 referans biyoteknolojik ilaç bulunmaktadır. Yine farklı marka olarak 13, tüm formlarıyla beraber sayıldığında 38 biyobenzer ilaç piyasada bulunmaktadır. Toplamda bakılınca, 99 farklı marka ve tüm formlarıyla sayılınca 229 biyobenzerler dâhil biyoteknolojik ilaç piyasada bulunmaktadır. İmal statüsünde ise farklı marka olarak beş, toplamda 13 biyobenzer ilaç bulunmaktadır. Satış kalemi ölçeğinde ise biyoteknolojik ilaçlar %4,6 artışla 2016 yılında 25,65 milyon kutu hacmine ulaşmıştır. 2016 yılında 3,43 milyon kutu satışı ile biyobenzer ürünlerin satış oranı %48,9 artar iken, referans biyoteknolojik ürünlerin satışında ise bir değişiklik gerçekleşmemiştir. Türkiye'de epoetin alfa, enoksaparin sodyum, filgrastim ve infliksımab, trastuzumab, absiksımab, insülin glarjin, somatropin içeren biyobenzer ürünler ruhsatlandırılmış olup; bunlardan yurdumuzda üretimi olanlar epoetin alfa, filgrastim ve infliksımab, enoksaparin sodyum etken maddelerini içerenlerdir.⁹

Biyobenzer ilaçlar, biyoteknolojik ilaç pazarında 2010 yılında neredeyse hiç yer almaz iken, 2016 yılına bakıldığında değerinde %3,7, kutuda %13,4 oranında pay aldığı görülmektedir. İlerleyen dönemlerde de mevcut biyoteknolojik ilaçların patent sürelerinin bitecek olması ile biyobenzer ürünlerin sayısının daha da artması beklenmektedir.⁹

EMA gibi sağlık otoriteleri açısından biyobenzer üretiminde; sadece hastaya uygun bir tedavi sunulması değil, asıl amacın referans ürüne biyolojik olarak benzer bir ürün oluşturabilmek ve tedaviye ulaşımının daha kolay olmasını sağlamak olduğu bildirilmektedir.¹¹ Kısacası, biyobenzer ürün üretiminde asıl amaç, firmalar arasında rekabet yaratarak etkili molekülü daha az maliyetle elde etmek ve sağlık alanında kullanımının yaygınlaştırılmasını sağlamaktır. Böylece hastaların biyoteknolojik ilaçlara erişimi artmakta, doktorlara tedavileri için ulaşılabilir yeni seçenekler sunmakta, hastaların tedavi olanaklarını geliştirmektedir.

Biyobenzerler, otomatik olarak referans ürün için onaylanmış tüm endikasyonlar için onay almamaktadırlar, "Kanıtların toplamı" üzerinden ayrı ayrı değerlendirilerek elde edilen veriler ışığında onay sürecinden geçmektedirler.¹⁷ Biyobenzerlerin, diğer farmasötik ürünlerden benzer şekilde düzenleyici kuruluşlar tarafından onay alması gerekmekte olup, biyobenzer ürünün en az 10 yıldır pazarda bulunan bir orijinal ürüne oldukça yüksek benzerlik göstermesi gerekmekte; değerlendirme süreci de iyi tanımlanmış, moleküler yapısal benzerlik ile etkililik ve güvenlilik farklarını ortaya koyabilecek karşılaştırmalı klinik çalışmalardan oluşmaktadır.^{11,18}

Standart jenerik yaklaşımı (biyoeşdeğerliğin kanıtlanması) kavramı, kimyasal olarak sentezlenen ilaçlara uygulanan bir metoddur. Biyoteknolojik ürünlerin karmaşıklığına bağlı olarak biyobenzer ürünlere bu tarz bir yaklaşım uygun değildir. Bu yüzden biyobenzer ürünler için yapılan kıyaslanabilirlik çalışmaları, referans ürün ile biyobenzer ürün arasındaki kalite, güvenlilik ve etkililik bakımından karşılaştırılmalarına dayanmakta olup, zor ve karmaşık bu analizler biyobenzer ilaç geliştirilmesinin temel prensibini oluşturmaktadır.^{3,5,15,19,20}

Biyobenzer ürünlerle ilgili en önemli etkinlik ve güvenlilik sorunlarından biri, bu ilaçların referans ilaçtan farklı olması sebebiyle immünolojik özelliklerinin farklı olmasıdır. Bu durum sonucunda vücutta farklı antikorlar üretilebilir; üretilen yeni antikorlar bazen ciddi antikor aracılı reaksiyon oluşmasına bazen de alerji, anafilaksi gibi genel immün etkilerin ortaya çıkmasına neden ola-

bilmektedir.³ İmmün sistem üzerindeki bu etkiler immünojenisite olarak adlandırılmaktadır. Bu yüzden immün sistemin yanıt ve tipindeki değişiklik toksisiteye neden olan önemli bir etkidir.¹

Aşağıda immünojenisiteyi etkileyen faktörler sıralanmıştır.^{16,21}

1. Hastaya ilişkin faktörler

Genetik yapı

Hastalık tipi

2. Uygulamaya ilişkin faktörler

Uygulama yolu (subkutan, intramusküler, intravenöz)

Doz aralığı/sıklığı

3. Üretim işlemlerine bağlı faktörler

Üretim işlemleri

Fiziksel/kimyasal degradasyon

Protein tipi

4. Saklama ve kullanıma ilişkin faktörler

Bu faktörlerden herhangi birinde meydana gelecek en ufak değişiklik, immün sistem üzerine etki ederek antikor yanıtında değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler; alerjik reaksiyon, nötralize edici antikorlar, klerensi artıran antikorlar ve etkiyi uzatan antikorlar olarak sıralanmaktadır.¹⁶

Biyobenzer ürünler protein yapılarından dolayı büyük ve karmaşık yapıya sahiptir. Bu yüzden vücutta immünolojik reaksiyonlara neden olmaktadır. Küçük molekül ağırlıklı kimyasal ilaçlarda immünojenisite riskleri klinik öncesi testlerle saptanabilir iken, protein yapıdaki biyobenzer ürünlerde immünolojik yanıt farklı kişilerde farklı reaksiyonlara sebep olacağından klinik öncesi testlerle saptanamamaktadır. Bu yüzden, biyobenzer ürünler için risk yönetim planı ve farmakovijilans önem kazanmaktadır.²¹

Risk yönetim planı, sınırlı sayıda hastalarda yapılan çalışmalar sonucu yeni onaylanmış tıbbi ürünün olası risklerini tanımlamak ve izlemek için yapılan plan olarak adlandırılmaktadır. Bütün biyobenzer ürünler için risk yönetim planı hazırlanmalı ve bu planla ürünün risk/yarar profili düzgün bir şekilde değerlendirilmelidir.^{20,21}

Farmakovijilans; hastaların ilaca verdiği tepkiyi izlemek, yan etkileri saptamak, değerlendirmek ve önlem almak için gerekli bilimsel çalışmaları kapsayan alandır. Bu yüzden biyobenzer ilaçlar pazara girmeden önce farmakovijilans ve risk yönetim planı oluşturulmalı, ürünlerin klinik uygulamada olduğu dönemde sürekli takibi yapılmalıdır. Bu ürünlerin güvenliliği ve etkililiği ancak ürün düzenli günlük klinik kullanıma girdikten sonra netleşmektedir. Bu nedenle, ürün başvurusu yapan kişinin farmakovijilans sistemine önem vermesi ve takip etmesi gerekmektedir. Sağlık çalışanlarının ve hastaların da tüm biyobenzer ilaçların kullanımını sırasında ortaya çıkan advers olayları Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne bildirmeleri büyük önem taşımaktadır, farmakovijilans planı güvenliliği esas almaktadır.^{20,21}

Biyolojik referans üründen biyobenzer ürüne geçiş konusunda etkililik, güvenlik ve immünojenisite riskleri açısından bir problemin olup olmadığını, günümüzdeki düzenleyici kuruluşların yol göstericilerinin yeterli güvenliği sağlayıp sağlamadığını ya da hâlâ düzenlemelerde olası boşlukların varlığı açısından değerlendirmede bulunmak adına 2018 yılında yayımlanmış, 63 ayrı makaleyi değerlendiren bir büyük meta-analiz çalışmasında, 57 ayrı klinik çalışma ayrıntılı olarak incelenmiş olup, etkililik parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır.²² Bu çalışmaların çoğunda güvenlik parametre ve verilerinin benzer olarak rapor edildiğinin bildirilmiş olduğu belirtilmektedir. Araştırmacılar, biyolojik ürünler ve biyobenzerleri arasında geçiş yapılması ve toksikolojik açıdan değerlendirilmeleri hakkında klinik araştırma ve farmakovijilans çalışmalarının, uzun dönem takip çalışmalarının yetersiz olduğu kanısındadırlar. Araştırmacılar, değerlendirmelerin yapılması için istatistiksel olarak incelenebilecek güçlü çalışmalara gerek olduğu konusunda görüş bildirmişlerdir. Biyobenzer pazarının henüz geliştiği ve çalışmaların az olduğu bu zaman diliminde, ilaçlar arasında geçişin de hastanın durumuna göre hasta temelli yapılması gerektiği konusunda fikir bildirmişlerdir.²²

TÜRKİYE'DE BİYOBENZER İLAÇLAR İLE GERÇEKLEŞTİRİLMİŞ KLİNİK ÇALIŞMALAR

Türkiye’de biyolojik ilaçlardan biyobenzer ilaçlara geçişi konu almış herhangi bir araştırmanın var olup olmadığı incelenmek amacıyla, PubMed aracılığıyla sistematik bir literatür taraması yapılmıştır.

Literatür taraması ile Türkiye’de gerçekleştirilmiş dört adet klinik çalışmanın sonucunun paylaşıldığı görülmüş olup, tüm çalışmalar orijinal ve biyobenzer filgrastim ile lenograstim biyolojik ürünlerinin kıyaslanmasını konu alan çalışmalardır.²³⁻²⁶ Kayıkçı ve ark., orijinal filgrastim ve lenograstim ile biyobenzer filgrastim kullanımının, Hodgkin lenfoma, nonHodgkin lenfoma ve çoklu miyeloma rahatsızlıklarında, aynı durumlardaki hastalık koşullarında hem etkinlik hem de güvenlik açısından eşit durumda olduklarını rapor etmişlerdir.²³ Orijinal ve biyobenzer filgrastimin çok merkezli karşılaştırılmasının yapıldığı, Sevinç ve ark.’nın çalışmasında, 14 ayrı tedavi merkezinde kemoterapi ile indüklenmiş nötropeni tedavisinde, orijinal ve biyobenzer filgrastimin karşılaştırılabilir etkinlik gösterdiği ve biyobenzer ürünün değerli bir alternatif olduğu yorumlanmıştır.²⁴

Hematolojik malignitelerden etkilenen hastalar, sıklıkla yüksek doz kemoterapiyi takiben periferik kan kök hücreleri [peripheral blood stem cells (PBSC)] transplantasyonu ile tedaviden fayda görmekte olup, tedavide PBSC’yi harekete geçirmek için granülosit koloni stimüle edici faktör [granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)] kullanılabilir. Sivgin ve ark., G-CSF ajanlarının otolog kök hücre transplantasyonu yapılmış çoklu miyeloma, Hodgkin lenfoma ve nonHodgkin lenfoma hastalarında orijinal filgrastim ile biyobenzer filgrastim ve lenograstimin potansi yönünden kıyaslamalarda bulunmuşlardır.²⁵ Çalışmalarında, etki sağlamak için gerekli G-CSF ortalama uygulanan ilaç dozu ile ilaç uygulama günü sayısı açısından bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Toplanan PB CD34⁺ hücre sayıları açısından yalnızca biyobenzer Leucostim, DONG-A Pharm, Daegu, Güney Kore ticari marka ilaç için anlamlı derecede yüksek çıktığı, diğer G-CSF arasında bir

fark olmadığı görülmüştür. Çalışma sonucunda, ilaç grupları açısından engraftman karşılaştırmaları ile hastada oluşan yan etkileri açısından istatistiksel olarak, bir fark olmadığı da görülmüş ve sonuç olarak, kullanılan biyolojik ürünlerin karşılaştırılabilir etkide oldukları rapor edilmiştir.²⁵ Benzer şekilde, G-CSF ajanlarının allojenik kök hücre transplantasyonu yapılmış akut lösemi ve miyelodisplastik sendromlu hastalarında, orijinal filgrastim ile biyobenzer filgrastim ve lenograstimin potansi yönünden kıyaslamalarda bulunmuşlardır.²⁶ Çalışmalarında G-CSF uygulama dozu ve günü sayısının, toplanan PB CD34⁺ hücre sayıları açısından bir fark olmadığı bildirilmişken; nötrofil engraftman gün sayısının biyobenzer lenograstim uygulamasında daha kısa olduğu belirtilmiştir. Mobilizasyon başarısızlığı tüm gruplarda benzer olup, yan etki nedeni ile çalışmanın sonlandırıldığı hasta olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, PBSC mobilizasyonunda G-CSF ajanlarının güvenlik ve efikasi olarak karşılaştırılabilir oldukları sonucuna varmış olup, biyobenzerlerin hastane/tedavi masraflarını düşürebileceğinin altını çizerek, uzun dönem prospektif çalışmalar ile ayrıntılı olarak konuların araştırılması gerektiği konusunda görüş bildirmişlerdir.²⁶

TÜRK BİYOBENZER TIBBİ ÜRÜNLER KILAVUZUNUN KAPSAMI

Biyobenzer tıbbi ürünler kavramının tanımını ve bu ürünlerin ülkemizde ruhsatlandırmasında uygulanacak temel ilkeleri “Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkındaki Kılavuzu” belirlemektedir. Bu kılavuz, 19/01/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren “Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği”ne dayanılarak ve üreticilere yol gösterici olarak hazırlanmıştır.⁴

Kılavuza göre, biyobenzer tıbbi ürüne ait başvuru dosyasında şu bilgiler yer almalıdır:

- i) Ayrıntılı kalite ve karşılaştırılabilirlik verileri,
- ii) Kullanılan analitik yöntemler
- iii) Fizikokimyasal karakterizasyonu,
- iv) Biyolojik etkililiği,

- v) Saflık/safsızlığı ve geçerli spesifikasyonları,
- vi) Klinik etkinlik ve güvenilirlik verileri.

Kılavuz, süreç dâhilinde tanımlı ve sunulacak her bir kalite ve karşılaştırılabilirlik ve etkinlik verisi için ayrıntılı seçim ve hedef noktaları ile konuyla ilgili dikkat edilmesi gereken hususları da belirlemektedir. Kılavuz, ruhsatlandırma öncesindeki klinik çalışmalardan elde edilen veriler, nadir görülen yan etkileri belirlemek için genellikle yetersiz kalmakta olduğunun da altını çizmektedir. Bu nedenle, biyobenzer tıbbi ürünlerin klinik güvenliliği, devam eden fayda risk değerlendirmesini de kapsayacak şekilde, onay sonrasındaki aşamada devamlılık arz eden biçimde yakın olarak izlenmeli diye belirten kılavuz, farmakovijilans sistemi ve risk yönetim planının açıklamasını sunmasını da üreticinin sunması gereken başvuru verileri arasında olduğunu da belirtmektedir. Gelişmekte olan güncel bir konu olması nedeni ile biyobenzer tıbbi ürünlerin geliştirilmesindeki kalite, klinik dışı ve klinik konuları ele alan, EMA, FDA, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) ve Uluslararası Standart Dizasyon Teşkilatı (ISO) tarafından yayımlanan, ilgili güncel kılavuzların da dikkate alınması gerektiğini belirten kılavuz, halen taslak halinde olup, geliştirilmeye açık durumdadır.

TEDAVİDE BİYOBENZER İLE DEĞİŞTİRME VE YERİNE VERME

Değiştirilebilirlik (interchangeability); bir ilacı, belirli bir klinik tedavide ve inisiyatifte bulunan herhangi bir hastada veya reçete yazan kişinin mutabakatıyla, aynı klinik etkiyi elde etmesi beklenen başka bir ilaç için değiştirmeye yönelik tıbbi uygulamadır. İkame ya da eş değer ilaç uygulaması (substitution), reçeteye yazana danışmaksızın eczane düzeyinde, reçetede yazılan ilacın yerine eş değer ve değiştirilebilir başka bir ilacın sunulması uygulamasıdır. İlacı değiştirme (switching), tedavi planı uygulayan doktorun tedavi gören hastalarda aynı tedavi amaçlı bir ilacı başka bir ilaçla değiştirmeye karar vermesidir.

Tedavide ilaç değişimi ve yerine verme konusunda Avrupa Birliği bağlayıcı bir görüş bildirme-

mektedir. EMA'nın da fiyatlandırma ve geri ödeme ile ilgili konularda bir müdahalede bulunması faaliyet alanı dışında olup, ilaç değiştirme ve yerine verme konusu birlik üyesi ülkelerin ulusal yetkili makamlarına bırakılmıştır. Yetkili makamlar ve yol göstericiler, ilacın genel olarak değiştirilebilir olduğu yönünde karar beyan etmekte ve ilaç değiştirme, doktorun ve görevli eczacının kararına bağlı olarak gerçekleştirilmeli önerisinde bulunmaktadır.^{27,28} Avustralya ise biyobenzerlerin eczane düzeyinde de birbiriyle değiştirilebileceğini öneren olarak görülmektedir.²⁹

FDA ise orijinal ilaç ile biyobenzer arasındaki değişim için yorumda bulunmaz iken, karar verme sürecinde yardımcı olması açısından ilaç şirketlerine değiştirebilirliği göstermeleri için kanıtlamaları ya da toplamaları gereken verileri özetleyen, bağlayıcı olmayan tavsiye niteliğinde yol gösterici kılavuzlar yayımlamaktadır.³⁰

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Biyobenzer Tıbbi Ürünler Kılavuzu'nda konu hakkında bir açıklama yer almamaktadır.⁴ Türk Diyabet Birliği, "Her vizitte aynı ilacın ayrı biyobenzerlerini reçete etmemelerini, hastada bir sorun yaşanmadıkça aynı biyoteknolojik/biyobenzer ilaçların reçete edilmesini önermekte" olup, "Eczaneler tarafından hekimin yazdığı ilaç olarak hastalara verilmeli ve eczane düzeyinde biyoteknolojik ilaç değişikliğine gidilmemeli" önerisinde bulunmaktadır.¹⁹ Buna karşın, Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'nde biyobenzer ilaçlar, ayrı bir ilaç kategorisi olarak yer almamaktadır; jenerik ilaçlar gibi orijinal ilaçların yerine eczane düzeyinde eş değer ilaç olarak verilebilmektedir. Bunun yanında, tabi olunan uygulama tebliği, aynı orijinal ilacın biyobenzerlerinin de birbiri yerine verilebilmesine olanak tanımaktadır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Biyofarmasötik pazarda, biyolojik ürünlerin patent sürelerinin dolmasıyla biyobenzer ürünlerin üretiminin artması öngörülmekte olup; dolayısıyla hastaların ilaca ulaşımının kolaylaşması, tedavi ve ilaç maliyetlerinin azalması beklenmektedir.

Biyobenzer ürünlerin yapılarının karmaşık olması sebebiyle molekülün tamamının aydınlatılması mümkün olmamaktadır. Bu yüzden, olası yan etkilerin ve toksik etkilerin araştırılması oldukça önemlidir. Bu sebepten dolayı jenerik ilaçta yapılan biyoeşdeğerlik çalışmaları yerine karşılaştırılabilirlik çalışmaları, Faz 1 ve Faz 3 çalışmaları yapılmaktadır.

Ülkemizdeki sağlık çalışanları biyobenzerler hakkında bilgi sahibi olmalı ve kesinlikle biyobenzer ilaçlar jenerik ilaç olarak değerlendirmemelidir. Biyobenzer ürünlerin değiştirilebilirliği hakkında hâlâ belirsizlikler bulunmaktadır. Avrupa Birliği ve Dünya genelinde orijinal biyoteknolojik ilacın yerine biyobenzer ilacın kullanılmasına yönelik uygulamalar başlamış olmakla beraber, bireysel olarak biyobenzerlerin tek tek birbiriyle değiştirilebilir olup olmadığının henüz aydınlatılmadığını bildirmektedir. Biyobenzer ürünler arasında potansiyel farklılıklar, güvenlik ve etkinlik arasındaki farklar hasta sağlığı güvenliği açısından hayati öneme sahip olup, endüstri düzeyinde bunu belirleme zorunluluğunun olmadığı unutulmamalıdır. Biyobenzer değişikliği yapıp yapmayacaklarına karar verme sürecinin reçete yazan hekimin takdirine bırakılması elde edilecek verilerin artacağı şu dönemde hasta sağlığı açısından daha güvenli görülmektedir. Sağlık çalışanları, hasta için ilgili tedavi kararı vermek için biyofarmasötikler

ve biyobenzerler hakkında kapsamlı bilgi sahibi olmalıdır. Ek olarak farmakovijilans, biyobenzerlerin kullanımından kaynaklanacak herhangi bir güvenlik ve etkinlik sorununu izlemek için çok gerekli bir basamak olarak görülmektedir ve geri bildirimlerin yapılması oldukça önemlidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Suna Sabuncuoğlu; **Tasarım:** Suna Sabuncuoğlu, Onur Kenan Ulutaş; **Denetleme/Danışmanlık:** Suna Sabuncuoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Kübra İrem Tetik, Onur Kenan Ulutaş; **Analiz ve/veya Yorum:** Kübra İrem Tetik, Onur Kenan Ulutaş, Suna Sabuncuoğlu; **Kaynak Taraması:** Kübra İrem Tetik, Onur Kenan Ulutaş; **Makalenin Yazımı: Eleştirel İnceleme: Kaynaklar ve Fon Sağlama: Malzemeler:** Kübra İrem Tetik, Onur Kenan Ulutaş, Suna Sabuncuoğlu.

KAYNAKLAR

1. Dal OH, Karadoğan M, Sezer AD. [Biosimilars: concepts and licensing processes]. *Marmara Pharm J.* 2015;19(3):252-8. [Crossref]
2. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30(5):267-72. [Crossref] [PubMed]
3. Yalçın B, Atakan N, Kundakçı N, Artüz F. [Biosimilars: a new dimension in biological treatments]. *Türk J Dermatol.* 2014;8(2):104-7. [Crossref]
4. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuzu Taslağı. TİTCK Mevzuat ID:3007. Yayımlanmış Kılavuz Taslağı; 2017. p.1-22.
5. Şardaş S, Akgül V. [Global toxicity issues with biosimilar products]. *Türk Toksikoloji Derneği Bülteni.* 2014.38:7-10.
6. Thorpe R, Wadhwa M. Intended use of reference products & WHO International Standards/Reference Reagents in the development of similar biological products (biosimilars). *Biologicals.* 2011;39(5):262-5. [Crossref] [PubMed]
7. Barbosa MD, Kumar S, Loughrey H, Singh SK. Biosimilars and biobetters as tools for understanding and mitigating the immunogenicity of biotherapeutics. *Drug Discov Today.* 2012;17(23-24):1282-8. [Crossref] [PubMed]
8. Borlu M. [Biosimilars in dermatology]. *Güncel Dermatoloji Dergisi.* 2017;2(3):55-60.
9. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS). Türkiye İlaç Sektörü 2016. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası Raporu; 2017. p.22.
10. Johnson PE. Implications of biosimilars for the future. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(14 Suppl 6):16-22. [Crossref] [PubMed]
11. European Medicines Agency (EMA). Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. United Kingdom: EMA Published Leaflet Document; 2017. p.38.
12. Schellekens H, Smolen JS, Dicato M, Rifkin RM. Safety and efficacy of biosimilars in oncology. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):e502-9. [Crossref]
13. European Medicines Agency (EMA). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. United Kingdom: EMA/283079/2017 Published Document/Report; 2017. p.5.

14. Korucu FC, Nazlı H, Gedik G, Çiçin İ. [Biyobenzer ürünlerde klinik uygulamada karşılaşılabilecek sorunlar]. *Marmara Pharm J*. 2015;20(1):44-51. [[Crossref](#)]
15. Nacak M. [Biosimilar drugs]. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2012;3(2):251-6. [[Crossref](#)]
16. Declerck PJ. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GaBI J*. 2012;1(1):13-6. [[Crossref](#)]
17. López-Guillermo A, Schiesti M, Thirstrup S. Biosimilars: shaping the future of haematology. *EMJ Hematol*. 2016;4(1):30-7.
18. European Union (EU). European Union Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. EU Directive 2001/83/EC İnsan Kullanımı için Tıbbi Ürünler Yönergesi; 2012. p.188.
19. Türk Diyabet Cemiyeti (TDC). *Biyobenzer Tıbbi Ürünlerle İlişkin Kılavuz*. Türk Diyabet Birliği Yayını; 2013. p.9.
20. Yavuz S, Birtane M, Taştekin N. [Biologic agents and immunogenicity]. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2014;7(4):102-6.
21. İskit AB. [Biosimilar concept and they biosimilars in Turkey]. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2016;25(1):28-33.
22. McKinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, et al. Biosimilarity and interchangeability: principles and evidence: a systematic review. *BioDrugs*. 2018; 32(1):27-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Kayıkçı Ö, Tekgündüz E, Kaya AH, Göker H, Aslan A, Iskender D, et al. Biosimilar filgrastim (leucostim®) have similar efficacy in steady-state hematopoietic progenitor cell mobilization compared to original filgrastim (neupogen®) and lenograstim (granocyte®): A retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(6):832-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Sevinc A, Ozkan M, Ozet A, Dane F, Oksuzoglu B, Isikdogan A, et al. Biosimilar filgrastim vs filgrastim: a multicenter nationwide observational bioequivalence study in patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Onco Targets Ther*. 2018;11:419-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Sivgin S, Karakus E, Kaynar L, Kurnaz F, Pala C, Keklik M, et al. The comparison of Filgrastim (Neupogen®), biosimilar filgrastim (Leucostim®) and Lenograstim (Granocyte®) as a first line peripheral blood stem cell mobilization strategy in autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience from Turkey. *Transfus Apher Sci*. 2013;48(3):315-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Sivgin S, Karakus E, Keklik M, Zararsiz G, Solmaz M, Kaynar L, et al. Evaluation of the efficacy and safety of original filgrastim (Neupogen®), biosimilar filgrastim (Leucostim®) and Lenograstim (Granocyte®) in CD34(+) peripheral hematopoietic stem cell mobilization procedures for allogeneic hema topoietic stem cell transplant donors. *Transfus Apher Sci*. 2016;54(3):410-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Health Products Regulatory Authority (HPRA) (Ireland): Guide to Biosimilars for Healthcare Professionals and Patients. Ireland: Ireland Health Products Regulatory Authority Published Guide; 2015. p.20.
28. MEB. The Netherlands Medicines Evaluation Board: Biosimilar medicines. The Dutch Medicines Board Opinion on Biosimilars Document; 2015. p.16.
29. Australian Government The Department of Health (AGDH). Biosimilars Awareness Initiative. Biosimilar medicines-the basics for consumers and carers brochure.; Australian Government Department of Health, Published Consumer and Cares Brochure Document; 2017. p.4.
30. Food and Drug Adminstartion (FDA). Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product-Guidance for Industry. FDA Draft Guidance ID: 11192dft; 2017. p.20.