

Uluslararası İlaç
Üreticileri ve
Dernekleri Federasyonu

Benzer Biyoterapötik Ürünler

*Bilimsel ve Ruhsatlandırma
ile İlgili Hususlar*



IFPMA



AiFD

İçindekiler

Biyoterapötik ilaçlara giriş	1
Biyoterapötik ilaçların üretimi - protein sentezi	
Biyoterapötik ilaçların zorluğu	2
Biyoterapötik ilaçlar nasıl çalışır?	
Benzer biyoterapötik ürünler veya biyobenzerler	5
Benzerliğin değerlendirilmesi	6
Biyobenzerlik kavramının anlaşılması	7
Biyobenzerlerin düzenlenmesi	8
SBP'ler için net, bilimsel temelli ruhsatlandırma yollarına ilişkin hususlar	9
Biyobenzerlerin geliştirilmesi ve üretilmesi	11
Özet - biyobenzerlere ilişkin önemli gerçekler	14
Referanslar	15
Sözlük	16

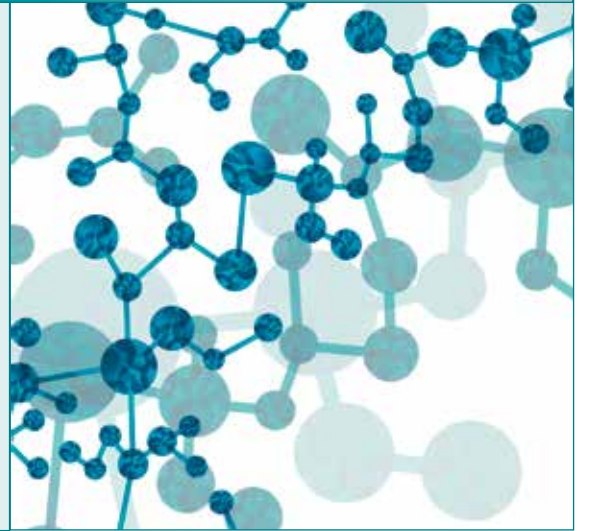
Biyoterapötik ilaçlara giriş

Biyoterapötik ilaçlar¹ canlı organizmalar tarafından oldukça karmaşık proseslerle üretilen ve etkin maddeleri başlıca hormonlar, antikorlar, sitokinler ve insülin gibi proteinler² olan ilaçlardır. Ağırlıklı olarak kimyasal yoldan sentezlenen küçük moleküllü ilaçlardan daha büyük ve daha kompleks yapıdadırlar, canlı organizmalar kullanılarak üretilirler ve karakter özellikleri ve nitelikleri üretim prosesinden etkilenir. Biyoterapötik ilaçlar çok çeşitli sınıflardan ilaçlardır – kanser, diyabet, romatoid artrit gibi kronik hastaların tedavisinin yanında miyokard enfarktüsü ve inme gibi akut rahatsızlıklar için yenilikçi ürünleri içerirler.

Tersine, küçük moleküllü ilaçlar kademeli bir kimyasal sentez prosesi ile üretilir ve çok daha küçük boyutları ve daha basit yapıları bu ürünlerin iyi anlaşılmasına ve daha kolaylıkla üretilmesine izin verir. Genel olarak, kimyasal yoldan sentezlenen küçük moleküllü ilaçlar, biyoterapötik ilaçlardan çok daha düşük molekül ağırlığına sahiptir ve yapısal olarak daha az karmaşıktır. Tersine, biyoterapötikler büyük, kompleks moleküller (örn. monoklonal antikorlar genellikle on binlerce atom içerir) olup, yapıları daha az anlaşılmalıdır.

Biyoterapötik ilaçların üretilmesi – protein sentezi

Biyoterapötik ilaçlar genellikle canlı hücrelerde (bakteriyel veya memeli hücreleri gibi) rekombinant bir protein üretilerek canlı sistemlerle yapılır. Bir proteinin üretilmesindeki ilk adım temel bileşenleri olan aminoasitlerin bir araya getirilmesidir. Yirmi farklı aminoasit mevcuttur ve DNA'nın spesifik sekansları tarafından kodlanır. DNA'yı oluşturan kimyasal yapı taşları nükleotidler olarak bilinir ve A, C, G ve T harfleri ile temsil edilir. Bu kod ilk kez 1961 yılında, proteinleri kodlayan genetik sekansların kodonlar olarak bilinen üçlü harfler halinde organize oldukları keşfedildiğinde deşifre edilmiştir.



Bir immün yanıt ne anlama gelir?

İmmün sistem vücudun kendini hastalıklara neden olanlar dahil, yabancı ajanlara karşı korumasına yardımcı olan mekanizmalarının toplamıdır. Bu sistem her biri yabancı maddeleri (virüsler ve bakteriler gibi) tanıyıp, onlara saldırarak vücudun savunmasında kendilerine özel bir görev atanmış farklı hücre tiplerinden oluşur (aynı zamanda lökositler olarak bilinen beyaz kan hücreleri ve onların ürettiği sitokinler olarak bilinen çözünür maddeler gibi).

Bir immün yanıt vücudun bu maddeleri tanıyarak, kendini onlara karşı savunma yoludur. Tüm biyoterapötik ilaçlarla önemli bir sorun, hastanın ilaçtaki proteinlere immün bir reaksiyon göstermesi ile ilacın etkililiğinin sınırlandığı veya güvenliliğinin bozulduğu istenmeyen bir immün yanıt riskidir (alerjik bir reaksiyon veya anafilaktik şok gibi).

Biyoterapötik ilaçların zorluğu

Biyoterapötik ilaçların üretilmesi karmaşık bir süreçtir. Kimyasal yoldan sentezlenen küçük moleküllü ilaçlar mutlağa yakın bir tekdüzelik düzeyi ile üretilirken, canlı hücre sistemleri tarafından üretilen biyoterapötikler mikro düzeyde heterojenliğe tabidir; yani, son ürün protein moleküllerinin bir karışımıdır. Bu heterojenliğin yapısı büyük oranda üretim prosesine bağlıdır – bu süreçte küçük değişiklikler son ürün bileşiminde ve sonuç olarak klinik çıkarımlarda değişikliklere yol açabilir. “Proses ürünü tanımlar” ifadesi biyoterapötik ilaçlarla prosesin son ürünün kimliğini belirlemedeki önemini vurgulamada sık sık kullanılmaktadır.

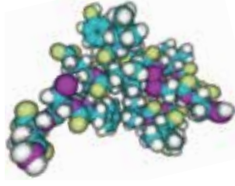
Yapısal karmaşıklık ve safsızlık profilinden dolayı biyoterapötik ilaçlar antikor oluşumunu indükleyip, immün yanıtları tetikleyebilir. İmmünojenite – bir maddenin istenmeyen veya öngörülmeyen bir immün yanıtı ya da reaksiyonu tetikleme yeteneği – biyoterapötik ilaçların kullanımında bir sorundur ve ilacın geliştirilmesi sırasında mümkün olduğunca ele alınmalıdır.

Biyoterapötik ilaçlar nasıl çalışır?

Biyoterapötik ilaçlar sıklıkla spesifik olarak bir hastanın vücudundaki kompleks protein-protein, hücre-hücre veya protein-hücre etkileşimlerini bozmak, tetiklemek veya yerini almak üzere tasarlanan büyük moleküllerdir. Örneğin diyabet durumunda rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insan insülini – dünyada biyoteknoloji ile üretilen ilk ilaç – hastadaki eksik proteinin yerini almak üzere iş görür.

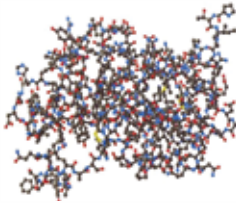
Biyoterapötik ilaçlar hastalık biyolojisinin çok iyi düzeyde anlaşılması ile geliştirilir ve bir hastalığın spesifik nedeni veya güçten düşürücü semptomlarına yönlendirilebilir.

İnsülin



İnsan insülini nispeten küçük bir proteindir; iki zincir halinde düzenlenmiş 51 aminoasit içerir ve karbonhidratların metabolizması için kesinlikle esansiyeldir. Uzun yıllar boyunca, insüline bağımlı diyabet hastaları sadece hayvanların pankreasından ekstrakte edilen insülini kullanabilmiştir. Etkili olmakla birlikte daha yüksek bir immünojenik reaksiyon insidansına duyarlı olup, bu durum diğer birçok sonucunun yanında tedavinin etkililiğini azaltmıştır. 1980 yılında, bir E. coli bakteri kültüründe rekombinant DNA tekniği ile hayvan kökenli ürünlere göre daha üstün kaliteli ve talebi karşılayacak yeterli miktarlarda ilk insan insülini üretilmiştir. Yapısal hormonun aminoasit sekansında kasıtlı değişiklikler insülin analogları olarak adlandırılan, hızlı etkili ve yavaş, uzun etkili ürünleri içeren ikinci-nesil insülinlere yol açmıştır.

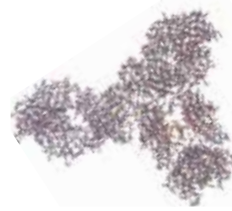
Büyüme Hormonu



İnsan büyüme hormonu, 191 aminoasit içeren ve ön hipofizde üretilen glikozile olmayan bir proteindir (sadece spesifik bir aminoasit sekansından oluşur). Önemli metabolik fonksiyonları düzenler, vücudun neredeyse tüm organları üzerinde etkilere sahiptir ve vücudun gelişimi için esansiyeldir. Yetersiz sekresyon çocuklarda cüceliğe ve diğer kısa boy formlarına yol açar. Uzun yıllar boyunca büyüme hormonu almaya ihtiyaç duyan hastalar sadece kadvralardan ekstrakte edilen ürüne erişebilmiştir. Bununla birlikte üretim talebi karşılamak için yeterli olmayıp, ücretleri çok yüksek olmuştur. 1982 yılında, Creutzfeldt-Jacob Hastalığı olarak bilinen dejeneratif beyin hastalığını yayan pironun keşfiyle (bovin versiyonu "deli dana hastalığı" olarak adlandırılmıştır), kadvra materyalinin hastalığın bulaşması ile ilişkili olabileceği yönünde makul şüpheler

doğmuştur. Nisan 1985'te ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) büyüme hormonu ile tedavi edilen hastalarda üç Creutzfeldt-Jacob hastalığı vakası bildirmiş ve bunu daha sonra diğer vakalar takip etmiştir. Aynı yılın Eylül ayında, farmasötik endüstrisi E. coli kültürlerinde üretilen ilk rekombinant insan büyüme hormonunun lansmanını yapmıştır. Bu, moleküler biyoteknolojinin daha güvenli bir ilaç üretimi ile karşılanmamış bir tıbbi ihtiyacı ele almada nasıl kullanıldığına ilişkin birçok örnekten biridir.

Monoklonal Antikorlar



Antikorlar immün sistemin B hücreleri (bir tip beyaz kan hücresi veya lenfosit) tarafından üretilen glikoproteinlerdir (şeker birimleri bağlı proteinler).

Antikorlar spesifik olarak vücuda yabancı olduğu varsayılan, antijenler olarak adlandırılan molekülleri tespit etme, tanıma, bunlara bağlanma ve inaktive etme konusunda olağanüstü bir yeteneğe sahiptirler. Antikorların oldukça spesifik olan ve monoklonal antikorlar olarak adlandırılan tek bir B hücreleri klonu tarafından tek bir antijenik bileşene karşı oluşmalarını sağlamak mümkündür. Halihazırda, çok çeşitli moleküler hedeflere yönlendirilmiş monoklonal antikorlar geliştirmek olasıdır. Monoklonal antikorların kullanılması ile çeşitli kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, transplant rejeksiyonu için yenilikçi tedavilerin ve tanı testleri için sofistike reaktiflerin geliştirilmesi mümkün olmuştur. Piyasaya sürülen ilk üretilmiş monoklonal antikor 1986 yılında transplant rejeksiyonunun önlenmesine yöneliktir. Bunlar başlangıçta fare hücrelerinden üretildiğinden murin olarak bilinirler. Ardından, murin bileşenleri azaltılarak (hümanize olarak bilinir) murin ve insan fragmentleri ile karma moleküller yaratılmış (kimerik olarak bilinir) ve son olarak hastalar için immünojenisite problemlerini azaltma umudu ile tamamen insan moleküller yapılmıştır. Çeşitli hastalıkların önlenmesi, tanısı, tedavisi ve çaresi için artık onlarca monoklonal antikor mevcuttur.

WHO Kılavuzları biyoterapötik ürünleri "kalite, güvenlik ve etkinlik açısından halihazırda ruhsatlı bir referans ürüne benzeyen biyoterapötik ürün" olarak tanımlamaktadır.



Benzer biyoterapötik ürünler veya biyobenzerler

Spesifik öncü biyoterapötik ilaca ilişkin münhasırlık ve patent koruması sona erdiğinde, mevcut biyoterapötik ürünün ardışık versiyonları gibi benzer biyoterapötik ürünler (SBP'ler) veya biyobenzerlerin ruhsatlandırılması ve pazarlanması mümkün olur³. İsimlerinden de anlaşıldığı üzere, biyobenzerler öncü referans biyoterapötik ilaçları ile aynı değil benzerdir. Gerçekten de, biyobenzerler referans molekülleri ile aynı olduğu gösterilebilen daha basit etkin maddelere sahip jenerikler gibi değildir⁴.

Biyoterapötik ilaçların kompleks yapısından dolayı, biyobenzerlerin ruhsatlandırılması özel bir ruhsatlandırma yolu ve benzersiz doğalarını ele almak üzere spesifik geliştirme ve değerlendirme standartları gerektirir. Birçok bölgesel ve ulusal ruhsatlandırma makamı bu ürünler için uygun yasa ve kılavuzları uygulamaya başlamıştır.

Örneğin, 2005 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) özel olarak biyobenzerlerin ruhsatlandırılması için ilk ruhsatlandırma çerçevesini uygulamaya koymuştur⁵. Birkaç yıl sonra, 2009'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) benzer biyoterapötik ürünlerin geliştirilmesi ve değerlendirilmesinde ülkelere şablon olarak görev yapan Kılavuzlar geliştirmiştir⁶.

Tanımlarında bu yasalar ve kılavuzlar biyobenzer ilaçların benzersiz özelliklerini ve kimyasal yoldan sentezlenen küçük molekülü jenerik ilaçlardan önemli düzeyde nasıl fark gösterdiklerini anlamak için faydalı bir temel sağlamaktadır.

- WHO Kılavuzlarında benzer biyoterapötik ürünler "kalite, güvenilirlik ve etkililik açılarından halihazırda ruhsatlı referans ürüne **benzer** biyoterapötik ürün" olarak tanımlanmaktadır.
- EMA⁷ "bir biyobenzer halihazırda onaylı orijinal biyolojik tıbbi ürünün (referans tıbbi ürün) etkin maddesinin bir versiyonunu içeren biyolojik bir tıbbi üründür" ifadesine sahiptir. Bir biyobenzer kapsamlı bir benzerlik deneyi temelinde kalite özellikleri, biyolojik aktivite, güvenilirlik ve etkililik açılarından referans tıbbi ürünle **benzerlik** gösterir".
- ABD FDA⁸ biyobenzeri "klinik olarak inaktif bileşenlerdeki küçük farklılıklara rağmen ABD ruhsatlı referans biyolojik ürüne **yüksek düzeyde benzer** olan ve biyolojik ürün ve referans ürün arasında güvenilirlik, saflık ve potens açısından klinik anlamlı farklılıklara sahip olmayan bir biyolojik ürün" olarak tanımlamaktadır.
- Japonya PMDA⁹ bir "takip" biyolojik ürününün kalite, güvenilirlik ve etkililik açısından farklı bir firmanın halihazırda onaylı (Japonya'da) biyoteknoloji kökenli ürünü ile **benzer** olacak şekilde geliştirilmiş biyoteknolojik bir müstahzar olduğunu ifade etmektedir.

WHO "Benzer biyoterapötik ürünlerin değerlendirilmesine ilişkin kılavuzlar" öncüyü "ulusal ruhsatlandırma makamları tarafından eksiksiz ruhsat dosyası temelinde ruhsatlandırılmış; yani kullanım için onaylı endikasyonların tam kalite, etkililik ve güvenilirlik verileri temelinde verildiği bir ilaç" olarak tanımlar.

Biyobenzerliğin Değerlendirilmesi

Kimyasal yoldan sentezlenen küçük moleküllü jenerik ilaçların tersine, biyobenzerlerin referans biyoterapötik ürünlerinin (RBP) tam kopyaları olmaları mümkün değildir¹⁰. Kompleks yapıları düşünüldüğünde, jenerik ilaçlara uygulandıktan farklı ruhsatlandırma yolları gerektirirler. Bu ihtiyaç WHO ve çeşitli bölgesel ve ulusal ruhsatlandırma makamları tarafından anlaşılmalı ve bu makamlar hasta güvenliliğini korumak üzere uygun şekilde harekete geçmiştir.

Bu farklı yolların tamamlayıcı bir parçası biyobenzerlerin gerçekten de hasta güvenliliğini tehlikeye sokmadan beklenen bulguları sağlayabileceğinden emin olmak için gerekli yüksek düzeyli benzerliğin tayinidir. Yüksek düzeyli benzerlik WHO tarafından "biyoterapötik bir ürünün kalite, güvenlilik ve etkililik açısından benzerliği göstermek amacıyla ruhsatlı öncü ürünle birebir karşılaştırılması" olarak tanımlanan spesifik benzerlik deneyleri ile belirlenir¹¹.

Bu biyobenzerlik deneyinin amacı geliştirme altındaki biyobenzerin ve RBP'nin bitmiş ürün düzeyinde benzer olduğunu göstermektir; yani hasta iki ilaç arasında benzer bir klinik profil bekleyebilir. Klinik profil üzerinde önemli bir etki olmadığı gösterilmişse,

iki ürün arasındaki minör farklar bilimsel açıdan gerektirilebilir. Bu amaçla WHO Kılavuzlarında benzerlik "araştırılan ilgili parametrede ilgili bir farkın bulunmaması" olarak tanımlanmaktadır¹². ABD FDA bu kavramı "kalite, güvenlilik ve etkililik açısından klinik anlamlı farkların olmaması" olarak tanımlamaktadır.

Biyobenzer ve RBP arasında yapısal veya prosesle ilişkili farklar potansiyel olarak biyobenzerin etkililik ve güvenliliği üzerinde klinik etkilere yol açabilir. Bu özellikle bu ilaçları bu kadar başarılı yapan mekanizmalar tam olarak bilinmediğinden daha kompleks biyoterapötikler – monoklonal antikorlar gibi – için geçerlidir. Benzer şekilde, farklı hasta grupları, yaş, cinsiyet, ko-morbiditeler veya alınan diğer ilaçlar açısından farklılardan dolayı aynı biyoterapötiğe farklı yanıt verebilir. Bu nedenle, etkililik, güvenlilik ve immünojenisite benzerliğine ilişkin uygun değerlendirmeler bu parametrelerdeki farklılara en duyarlı hasta popülasyonlarında yürütülmelidir¹³. Etkililik açısından farklılara en duyarlı hasta popülasyonu örneğin immünojenisite veya güvenlilikteki potansiyel farkların tespiti için en uygun hasta popülasyonları ile aynı olmayabilir.

Bir jenerik ilaç bir referans kimyasal yoldan sentezlenen küçük moleküllü orijinal ilacın etkin ilaç maddesinin (API) tam bir kopyasını içerir. Bu aynı kopyaların öncü ilaca biyoeşdeğer olduğu kanıtlandıktan sonra onay referans ilacın güvenlilik ve etkililiğine bağlıdır.





Biyobenzerlik kavramının anlaşılması

Biyobenzerler için uluslararası kılavuzlar ve standartlar ile tutarlı bilimsel temelli bir ruhsatlandırma yolunu uygulamaya koymak için biyobenzerlik kavramının anlaşılması önem taşımaktadır. WHO tarafından kabul edildiği üzere “benzer bir biyoterapötik ürünün azaltılmış klinik dışı ve klinik veriler temelinde ruhsatlandırılma kapasitesi benzerlik deneyi ile uygun bir referans biyoterapötik ürüne benzerliğinin kanıtlanmasına bağlıdır.” Biyobenzerlerin onaylanması için kalite özelliklerinin RBP ile karşılaştırılması ile başlayan kademeli benzerlik deneylerinden geçmeleri esansiyeldir. Bu deneylerin ana hedefi benzer bir klinik profil göstermektir. Bu kritik unsur klinik dışı ve klinik

verilerin azaltılması için gerekli önkoşuldur. “Yüksek düzeyde benzer” olması için bir biyobenzer kalite (örn., moleküler benzerlik göstermeli), güvenilirlik ve etkililik açılarından ilgili bir farka sahip olmamalıdır. Çalışmalar kalite açısından “yüksek düzeyli benzerliği” gösterirse, klinik dışı ve klinik çalışmalar kısıtlanabilir. Öte yandan WHO tarafından kabul edildiği üzere kalite, güvenilirlik ve etkililik çalışmalarının bulgularında “ilgili farklar” tespit edilirse, “ürün [biyobenzer] olarak nitelendirilmemelidir” ve pazar onayını desteklemek için muhtemelen ilave klinik çalışmalar gerekli olacaktır.

Biyobenzerlerin düzenlenmesi

Daha önce bahsedildiği üzere, ilaçlar için bilimsel temelli ruhsatlandırma standartları hasta güvenliliğini garantilemede aslidir. Biyoterapötik ilaçların kompleks yapıları ve karakterize edilmelerindeki zorluklar düşünüldüğünde, biyobenzerlerin güvenliliği ve etkililiğini garantilemek üzere jenerik ilaçlara uygulanandan farklı yollarla düzenlenmesi gerekecek özel testler gereklidir.

Tüm biyoterapötik ilaçlarla olduğu gibi, biyobenzer de onaylı bir RBP'ye kalite, güvenlik ve etkililik açısından yüksek benzerlik düzeyinin gösterilmesi için sağlam bilimsel prensipler ve uygun gereklilikleri garantilemek üzere katı bir ruhsatlandırma yolu temelinde değerlendirilmelidir.

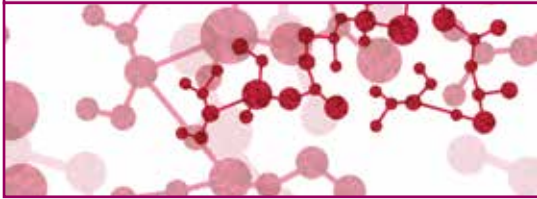
Bir biyobenzerin geliştirilmesi ve değerlendirilmesi için sağlam, bilimsel temelli bir yol önerilen biyobenzerin ve uygun bir RBP'nin kapsamlı, karşılaştırmalı analitik karakterizasyonunu gerektirecektir. Karşılaştırmalı analitik karakterizasyonun amacı önerilen biyobenzer ve RBP'nin molekül düzeyinde oldukça benzer olduğunu göstermektir. Karşılaştırmalı analitik karakterizasyon biyobenzerlik değerlendirmesinin temelini oluştururken, en güncel analitik teknoloji bile önerilen biyobenzer ve RBP arasındaki tüm farkları tanımlayamayabilir. Önerilen biyobenzerin sağlam ve kapsamlı analitik karakterizasyonu ile bile biyobenzer ve bulunan farklılıkların klinik çıkarımlarına ilişkin belirsizlikler sürecektir olup, bunlar klinik öncesi ve klinik çalışmaları da içeren ilave karşılaştırmalı çalışmalarla araştırılmalıdır. Klinik öncesi ve klinik test basamakları sadece sağlam bir analitik program önerilen

biyobenzer ve RBP arasında molekül düzeyinde yüksek benzerliği gösterdikten sonra tasarlanmalıdır (ve yürütülmelidir) (kademeli yaklaşım).

Ayrıca biyolojik ürünlerin karmaşıklığı ve farklı üreticilerden ürünlerin benzer olabileceği ancak aynı olmadığı gerçeği düşünüldüğünde, sağlam bir farmakovijilans sistemi biyobenzerler dahil tüm biyoterapötikler için bilimsel temelli ruhsatlandırma yolunun kritik bir bileşenidir.

Biyobenzerlerin onaylanması için bilimsel temelli bir yolun uygulanmasından önce bazı ülkelerde pazara bazı biyolojik ürünler sürülmüştür. Uygun bir RBP ile karşılaştırmalı çalışmaların yeterliliği ve onay temeli net olmadığından bu ürünler en iyi karşılaştırılabilir olmayan biyolojik ürünler olarak tanımlanır. Dünya genelindeki ruhsatlandırma makamları biyobenzerler için farklı, bilimsel temelli yollar aradığından, biyobenzerler için uluslararası kabul gören standartlara karşı değerlendirilmemiş karşılaştırılabilir olmayan biyolojik ürünleri uygun şekilde düzenleme ihtiyacı genel olarak kabul edilmektedir.

WHO farmakovijilansı advers etkiler veya diğer ilaçla ilgili problemlerin tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili bilim ve aktiviteler olarak tanımlar.



Biyobenzerler için net, bilimsel temelli ruhsatlandırma yoluna ilişkin hususlar:

- 1** Jenerik kimyasal yoldan sentezlenen küçük molekülü ilaçlar için kullanılan farklı bir ruhsatlandırma çerçevesinin belirlenmesi
- 2** Sponsorların karşılaştırmalı çalışmalarda kullanım için eksiksiz bir dosya temelinde onaylanmış uygun bir RBP seçmelerini gerektirir
- 3** Önerilen biyobenzer ve RBP'nin aynı etki mekanizması (bilindiği kadarıyla), dozaj formu, dozaj gücü ve uygulama şeklini paylaştığının gösterilebilmesini gerektirir
- 4** Biyobenzer sponsorlarının kapsamlı karşılaştırmalı analitik çalışmalarla biyobenzer ürün ve RBP'nin fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerini iyi düzeyde anlamasını gerektirir
- 5** Biyobenzer sponsorlarının önerilen biyobenzerin, uygun şekilde tasarlanmış özel klinik dışı ve klinik çalışmalarla güvenlilik ve etkililik açısından RBP'ye yüksek düzeydeki benzerliğini doğrulamasını gerektirir
- 6** Önerilen biyobenzerin immünojenitesinin pazarlama öncesinde yeterli düzeyde değerlendirilmesini (yani, immünojenik olay tipi ve oranındaki farkları tespit etmeye izin vermek üzere uygun hasta sayısında) ve yine pazarlama sonrasında uygun şekilde değerlendirilmesini ve RBP'ninki ile karşılaştırılmasını gerektirir
- 7** Biyobenzerlerin net reçete edilmesi, dağıtılması, kullanılması ve farmakovijilansını garantileyen mekanizmaların sağlanması (örn., net etiket, özel kimlikler, hasta ve hekim eğitimi ve uygun farmakovijilans planı)



Referans ürün

WHO'nun referans biyoterapötik ürünü (RBP) tanımı şu şekildedir: "kalite, güvenilirlik ve etkililik açısından benzerliği göstermek üzere benzer biyoterapötik ürün ile birebir karşılaştırmalı çalışmalar için komparatör. Sadece eksiksiz ruhsatlandırma dosyası temelinde ruhsatlandırılmış bir öncü ürün RBP olarak görev yapabilir." RBP aynı zamanda doz seçimi ve uygulama şekli için de temel sağlar. RBP'nin seçilme gerekçesi biyobenzerin üreticisi tarafından ulusal ruhsatlandırma dairesine yapılan başvuruda sunulmalıdır.

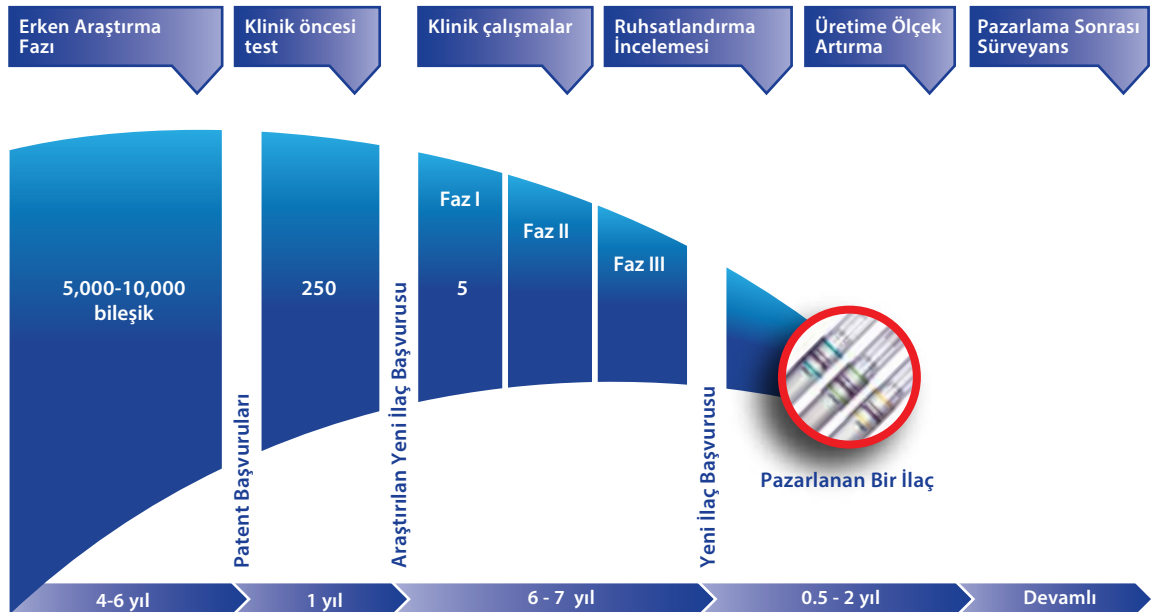


Biyobenzerlerin geliştirilmesi ve üretilmesi

Benzer biyoterapötik ürünlerin üreticileri uygun kontrollerle kendi proses ve üretim yöntemlerini belirlemelidir. Bir RBP ve önerilen biyobenzer arasındaki benzerliğin gösterilmesi onaylı bir ürünün üretim prosesindeki değişiklik öncesi ve sonrasındaki benzerliğinin değerlendirilmesinden daha kapsamlı ve yoğun veriler gerektirecektir. Belirlenmiş ve onaylanmış bir üretim prosesini değiştiren bir üretici belirlenmiş kontroller, kabul parametreleri ve ürünün klinik geliştirme deneyimi ile bağlantılı kapsamlı bir analitik veritabanı dahil mevcut proses ve ürün hakkında kapsamlı bilgi ve anlayışa sahip olacaktır. Bu durum analitik benzerliğin belirlenmesini, örneğin değişiklik öncesi ve sonrası ürünlerin güvenlik ve etkinlik açısından oldukça benzer olduğunun gösterilmesini kolaylaştıracaktır.

Önerilen biyobenzerin üreticisi öncünün gelişim ve üretim verilerine erişime sahip olmadığından, RMP'yi üretmede kullanılan farklı bir üretim yöntemi kullanacaktır (yani farklı bir hücre hattı,

hammadde, donanım, proses ve proses kontrolleri). Biyoterapötik ürünlerin görünüşte ihmal edilebilir proses değişikliklerine bile oldukça duyarlı olduğu düşünüldüğünde biyobenzer ve RMP arasında minör yapısal farklar beklenmektedir. Kantitatif ve/veya kalitatif farklar tespit edildiğinde, bu tip farkların biyobenzerin klinik performansı açısından bir ilgiye sahip olmadığının gösterilmesi gerekecek ve sadece bunlar klinik açısından anlamlı değilse kabul edilecektir. Bu farkların güvenilirlik ve etkinlik üzerindeki potansiyel etkisi tek başına analitik değerlendirmeden öngörülemez ve bu nedenle daima, analitik benzerlik değerlendirmesi bulgularının yönlendirmesi ile hedefli, karşılaştırmalı klinik öncesi ve klinik çalışmaları takiben güçlü pazarlama sonrası sürveyansı (farmakovijilans) içeren kademeli bir geliştirme yaklaşımı gerekli olacaktır. Güçlü bir farmakovijilans sistemi gerçekten de pazara sürüldükten sonra biyobenzerler için net reçete, dağıtım, kullanım ve takibi garantilemektedir.



Gördüğümüz gibi biyobenzerlik, bir ürün kalite, güvenilirlik ve etkililik açısından bir RBP'ye oldukça benzer olduğunda gösterilir. O halde biyobenzer geliştirme sırasında bu değerlendirmeler nasıl yapılır?

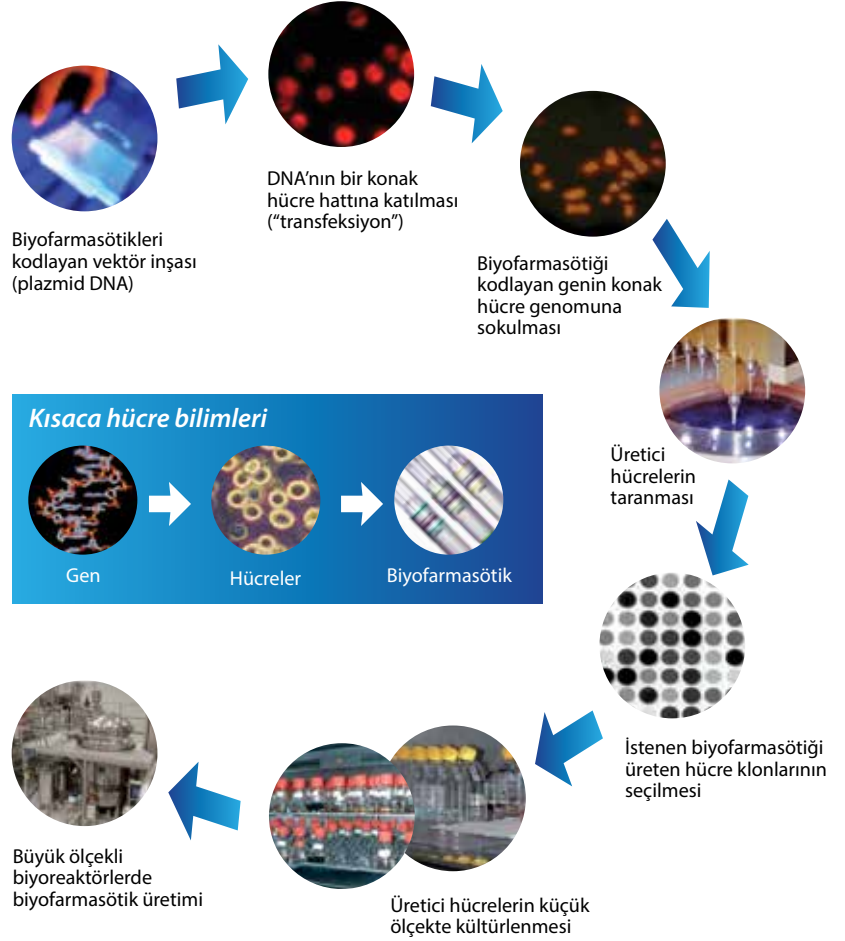
1 Kalite hususları:

Önerilen biyobenzerin RBP ile kapsamlı yapısal ve fonksiyonel karakterizasyon karşılaştırması ile birlikte öncü ürünler için ulusal ruhsatlandırma makamlarının gerektirdiği standartlarla uyumlu olarak hem etkin madde¹⁵ hem de müstahzar¹⁶ için eksiksiz bir kalite dosyasının sunulması gerekecektir. Bir biyobenzer genellikle ayrı ve bağımsız bir ana hücre bankasından elde edilir – yine de RBP ile aynı aminoasit sekansını kodlayan gen yapısı temelinde – ve bağımsız bir proses ve kontrol sistemi kullanılarak üretilir. Bunlar ürün benzerliği için gerekli kriterleri karşılamak üzere seçilmiş ve tasarlanmıştır. Analitik (aynı zamanda "Kimyasal, Üretim ve Kontrol" ya da "CMC" olarak bilinir) benzerliği değerlendirmek üzere üretici RBP ile birebir karşılaştırmada önerilen biyobenzer için kapsamlı bir fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyon gerçekleştirilmelidir. Bir biyobenzerin geliştirilmesi birkaç temsili RBP lotunda kapsamlı karakterizasyon ve ardından aynı zamanda "kritik kalite özellikleri" olarak bilinen klinik performansı etkileyebilen ürün özellikleri olmak üzere kritik ürün kalite özellikleri açısından RBP ile oldukça benzer bir ürünü üretecek bir üretim prosesinin tasarlanmasını içerir.

2 Etkililik hususları:

Biyobenzer üreticisi doz belirleme çalışmaları ile birlikte öncü tarafından yapıldığından ürün için hasta faydasını belirlemek zorunda olmayacaktır. Bununla birlikte biyobenzerin RBP'sine güvenilirlik ve etkililik açısından yüksek benzerliğini doğrulamak üzere hedefli bir klinik çalışma programının tasarlanması gerekecektir. Eşzamanlı ilaçlar, hastalık, doz seçimi, hasta demografikleri ve immün durum gibi belli faktörler klinik açıdan önemli farklılıkların

Bir biyoteknoloji prosesi nasıl işler?



tespit edilebilmesini etkileyebileceğinden, program potansiyel farklara duyarlı bir düzende veya düzenlerde yürütülmelidir. Çalışma tasarımından bağımsız olarak, klinik çalışmadan (çalışmalardan) elde edilen bulgular biyobenzer ve RBP'nin klinik olarak benzer kabul edilip edilemeyeceğini belirleyecektir. Klinik açıdan ilgili farklar tespit edilirse, yeni ürün RBP'ye benzer kabul edilmeyecek ancak tek başına bir ürün olarak geliştirilebilecektir. Bununla birlikte bazı durumlarda etkililiği belirlemek için en duyarlı endikasyonun immünojenisitedeki farkı belirlemek için en duyarlı endikasyon olmayabileceğine dikkat edilmelidir. İmmünojenisite ile ilgili hususlar aşağıda daha detaylı tartışılmaktadır.

3 Güvenlilik hususları:

İnsanlarda herhangi bir klinik çalışma yürütülmeden önce klinik dışı değerlendirme – biyobenzer ve RBP'nin ilgili in vitro ve gerekirse in vivo modellerde karşılaştırılması – gerekir. Bu veriler kabul edilebilir ise, klinik çalışmalarda pazarlama ruhsatı öncesinde makul, ilgili hasta popülasyonunda biyobenzer ürün için gerekli güvenlik verileri toplanmaya başlayabilir. Bazı nadir advers olayların klinik çalışmalar sırasında tespit edilemeyeceğinin farkında olunarak, hasta güvenliğini garantilemek üzere biyobenzerin klinik güvenliliğinin yakın takibi ve uygun pazarlama sonrası çalışmalar gereklidir.

Bir biyobenzerin immün bir reaksiyon üretme potansiyeli geliştirme fazı sırasında, ilaç hastaların kullanımına sunulmadan önce değerlendirilmelidir. Gerçekten de, biyoterapötik ürünlerin immünojenisitesi, onay öncesinde, ideal olarak immün sistemi bozulmamış en duyarlı hasta popülasyonunda ve tedavi rejiminin tekrarlanan ürün uygulaması gerektirmesi ihtimaline karşı ilgili bir zaman periyodunda araştırılmalıdır.

Bir biyobenzer ve RBP'nin etkililik ve güvenliliği bir hasta popülasyonunda benzer görünse bile, immünojenisite halen bir diğer hasta popülasyonunda farklı olabilir ve spesifik olarak değerlendirilmezse, örneğin verilerin genellenmesi halinde biyoterapötik ürünün farmakokinetiği, güvenliliği ve etkililiğini anlamlı olarak etkileyebilir. Ruhsatlandırma öncesi immünojenisite verileri kısıtlı olabileceğinden, özellikle pazarlama öncesi evrede tespit edilmesi olası olmayan nadir antikorla ilişkili ciddi advers olaylar meydana gelirse immünojenisite profilinin pazarlama sonrasında ilave karakterizasyonu gerekebilir. Biyobenzerin RBP'ye benzer farmakokinetik ve etkililiği potansiyel farklara en duyarlı hasta popülasyonunda (popülasyonlarında) gösterilmişse, bu verilerin RBP'nin diğer endikasyonlarına genellenmesi (biyobenzer ile bağımsız klinik çalışmalarda araştırılmamış ve ilgili farkların tespit edilmesine daha az duyarlı) belli koşullar altında mümkün olabilir; örn., klinik ilgili etki mekanizması biliniyorsa ve söz konusu endikasyonlar için aynı ise ve yeni endikasyon hiçbir açıdan üründeki potansiyel değişikliklere daha duyarlı olmasına yol açacak özelliklere sahip değilse.

Çok sayıda endikasyona ilişkin hususlar – klinik verilerin bir endikasyondan diğerine genellenmesi

Bir biyobenzer öncü ilaç için onaylanmış bir endikasyon için ruhsat gerekliliklerini karşıladığında, klinik verilerin farklı bir rahatsızlıkta kullanımı desteklemek üzere otomatik olarak genellenmesinin uygun olduğu varsayılmamalıdır. Klinik verilerin öncü üründen ilave endikasyonlara genellenmesi sağlam bilimsel gerekçe gerektirir^{17,18,19}. Bu gerekçe aşağıdakilerin uygun şekilde değerlendirilmesini gerektirir:

- Etki mekanizmalarının aynı olduğu ve yeterli düzeyde anlaşıldığı gerçeği
- Karşılaştırmalı klinik testin güvenlik, etkililik ve immünojenisitedeki potansiyel farklara en duyarlı düzenlerde yapıldığı gerçeği

- Araştırılan ve araştırılmayan endikasyonlar arasında fayda-risk dengesindeki farklar
- Endikasyonlar içinde ve arasında hasta popülasyonlarındaki farklar

Biyobenzer ilaçlar için endikasyonların genellenmesine ilişkin karmaşık hususlar biyobenzerlik deneyinin ve bir biyobenzer başvurusuna ilişkin idari incelemenin teknik, analitik bir deneye indirgenemeyeceğini doğrulamaktadır; genelleme için yukarıdaki prensiplerin ve belli bir ürün için nasıl uygulandıklarının iyice anlaşılması ve değerlendirilmesi gerekmektedir. Genelleme gerekçesi değerlendirilirken hasta güvenliliği için potansiyel risk dikkate alınmalıdır.

Özet – biyobenzerlere ilişkin önemli gerçekler

- 1 Biyobenzerler öncü referans biyoterapötik ürünlerinin aynı değil benzer versiyonlarıdır.
- 2 Biyobenzerler daha basit kimyasal yapılara sahip olan ve etkin ilaç maddeleri referans öncü ilaçlarınıninki ile aynı olan kimyasal yoldan sentezlenen küçük molekülü jenerik ilaçlarla aynı değildir.
- 3 Biyobenzerler jenerik ilaçlara uygulanandan farklı ruhsatlandırma yolları gerektiren büyük, kompleks moleküllerdir.
- 4 Biyobenzerlik bir ruhsatlandırma değerlendirmesidir. Bir biyobenzer olarak onaylanması için bir ilacın kalite, güvenilirlik ve etkinlik açısından RBP'sine yüksek düzeyde benzer olduğu kanıtlanmalıdır. Bu yüksek düzey benzerlik önerilen biyobenzer ve RBP'si arasında birebir karşılaştırmadan oluşan üç düzeyde spesifik biyobenzerlik deneyleri ile belirlenir (analitik; klinik öncesi ve klinik çalışmalar). Biyobenzer öncü ilaç için onaylanmış bir endikasyon için ruhsat gereklilikleri karşıladığında, klinik verilerin farklı bir rahatsızlıkta kullanımı desteklemek üzere otomatik olarak genellenebileceği varsayılmamalıdır.
- 5 Sağlam farmakovijilans sistemleri ile birlikte bilimsel temelli ruhsatlandırma standartları ve yolları dünya genelindeki hastaların güvenliğini garantiye almak için kritik önem taşır.



Referanslar

- 1** Biotherapeutic medicines are referred to also as biologics; biological medicines; and biopharmaceuticals
- 2** IFPMA (2012) Biotherapeutic medicines: grasping the new generation of treatments. Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. Available at http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/IFPMA_BiotherapeuticsWeb4.pdf
- 3** An innovative biotherapeutic medicine may be subject to a period of exclusivity due to applicable intellectual property protection. This is usually a combination of applicable patents, protecting inventions embodied in or related to a particular product, and regulatory data protection, which protects the clinical test and other data submitted to marketing approval authorities.
- 4** EMA (2005) Guideline on similar biological medicinal products [online] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf
- 5** Ibid.
- 6** WHO (2009) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [online] http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- 7** Current new draft EMA Guidelines on Similar Biological Medicinal Products (March 2013)
- 8** US FDA (2009) Biologics price competition and innovation act [online] <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/ucm216146.pdf>
- 9** Japan PMDA (2009) [online] http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2012_ch02.pdf
- 10** The WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) define a reference biotherapeutic product as follows "A reference biotherapeutic product is used as the comparator for head-to-head comparability studies with the similar biotherapeutic product in order to show similarity in terms of quality, safety and efficacy. Only an originator product that was licensed on the basis of a full registration dossier can serve as a RBP. It does not refer to measurement standards such as international, pharmacopoeial, or national standards or reference standards".
- 11** WHO (2009) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [online] http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- 12** Ibid.
- 13** EU draft 2013 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [online] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf
- 14** For more information on pharmacovigilance for biotherapeutic medicines, please see the IFPMA Position Paper "Pharmacovigilance principles for biotherapeutic medicines" available at http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Innovation/Biotherapeutics/Pharmacovigilance_Principles_vF.pdf
- 15** The WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) define a drug substance as "The active pharmaceutical ingredient and associated molecules that may be subsequently formulated, with excipients, to produce the drug product. It may be composed of the desired product, product-related substances, and product- and process-related impurities. It may also contain other components such as buffers".
- 16** The WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) define a drug product as "A pharmaceutical product type that contains a drug substance, generally in association with excipients".
- 17** EU draft 2013 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [online] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf
- 18** WHO (2009) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [online] http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- 19** US FDA draft guidance "Biosimilars: Questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act" of 2009

Sözlük

Etkin madde: Bir ilacın tıbbi değer sağlayan bileşeni. Birçok ilaç birden fazla etkin maddeyi kombine etmekte olup, bu maddeler arasındaki etkileşim ilacın fonksiyonunda kritik olabilir.

Biyobenzer veya Benzer biyoterapötik ürünler (SBP'ler): Halihazırda ruhsatlandırılmış öncü bir biyoterapötik ürün ile kalite, etkililik ve güvenlik açısından benzerliği doğrudan karşılaştırma (veya birebir) ile gösterilmiş, bu ürünlerin benzer versiyonlarıdır.

Biyoteknoloji: Biyolojik sistemlerin kullanımını içeren proseslerin toplamı. Bazı sanayilerde, bu prosesler genetik mühendisliği ile üretilmiş organizmaların kullanımını kapsar.

Biyoterapötik ilaçlar: Etkin maddeleri proteinler (büyüme hormonu, insülin, antikorlar gibi) ve canlı organizmalar (hücreler, virüsler ve bakteriler gibi) tarafından üretilen diğer maddeler olan ya da bunlardan yapılan ilaçlardır. Kimyasal yoldan sentezlenen ilaçlardan daha büyük ve daha karmaşık yapılara sahip olup, özellikleri ile nitelikleri tipik olarak üretim prosesinin kendisine bağlıdır.

Kimyasal yoldan sentezlenen küçük moleküllü ilaçlar: Kademeli bir kimyasal sentez prosesi ile üretilen ilaçlar. Bu ilaçlar küçük molekül bileşimi ile karakterize edilmiş olup, birkaç fonksiyonel molekül grup içeren, nispeten basit organik bileşiklerdir.

Benzerlik deneyi: Bir biyoterapötik ürünün, kalite, güvenilirlik ve etkililik açısından benzerliği belirlemek amacıyla ruhsatlı öncü ürünü ile birebir karşılaştırılması.

Müstahzar: Genellikle yardımcı maddeler ile birlikte bir etkin madde içeren farmasötik ürün tipi.

Etkin madde: Etkin ilaç maddesi ve ardışık olarak müstahzarı oluşturmak üzere yardımcı maddeler ile birlikte formüle edilebilecek ilişkili moleküller. İstenen ürün, ürünle ilişkili maddeler ve ürün ve prosesle ilişkili safsızlıklardan oluşabilir. Aynı zamanda tamponlar gibi diğer bileşenleri içerebilir.

Jenerik ilaçlar: Referans kimyasal yoldan sentezlenen küçük moleküllü öncü ilaç ile tamamen aynı etkin ilaç maddesi (API) içeren bir ilaç. Bu aynı kopyaların öncü ilaca eşdeğer olduğu kanıtlandıktan sonra onaylanmaları referans ilacın güvenilirlik ve etkililiğine bağlıdır.

Büyüme hormonu: İnsan büyüme hormonu 191 aminoasit içeren ve ön hipofiz tarafından üretilen glikozile olmayan bir proteindir (sadece spesifik bir aminoasit sekansından oluşan). Önemli metabolik fonksiyonları düzenler, vücudun neredeyse tüm organları üzerinde etkilere sahiptir ve vücudun gelişimi için esansiyeldir. Yetersiz salgılanması çocuklarda cücelik ve diğer kısa boy formlarına yol açar.

İmmün yanıt: Vücudun yabancı maddeleri tanıma ve kendini savunma şekli.

İmmünojenisite: Bir maddenin istenmeyen veya beklenmeyen bir immün yanıtı ya da reaksiyonu tetikleme yeteneği.

İnsülin: İnsan insülini nispeten küçük bir proteindir; iki zincir halinde düzenlenmiş 51 aminoasitten oluşur ve karbonhidratların metabolizması için kesinlikle esansiyeldir.

Monoklonal antikorlar (MAB'lar): 1972'de keşfedilen bu terapötik antikorlar spesifik olarak belirli moleküllere bağlanır ve bu moleküllerin hastalığa neden olmasını engeller. Ayrıca vücudun immün sistemini hastalığa neden olan ajanları hedef alması için yönlendirir. Bu hastalıklara enfeksiyöz hastalıklar, meme kanseri ve romatoid artrit dahildir.

Karşılaştırılabilir olmayan biyolojik ürünler: Bu biyolojik ürünler biyobenzerlerin onaylanması için bilimsel temelli bir yolun uygulanmasından önce belli bir pazara sokulmuş ürünlerdir.

Klinik dışı değerlendirme: Biyobenzer ve RBP'nin ilgili in vitro ve gerekirse in vivo modellerde karşılaştırılması. Bu basamak insanlarda yürütülen tüm klinik çalışmalardan önce gereklidir.

Öncü ilaç: Eksiksiz ruhsatlandırma dosyası temelinde ulusal ruhsatlandırma makamları tarafından ruhsat verilmiş bir ilaç; yani, kullanım için onaylı endikasyon(lar) tam kalite, etkililik ve güvenlik verileri temelinde verilmiştir.

Farmakovijilans: Advers etkiler veya başka bir ilaçla ilgili problemin tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili bilim ve aktiviteler.

Referans biyoterapötik ürün (RBP): Kalite, güvenilirlik ve etkililik açısından benzerliği göstermek üzere benzer biyoterapötik ürün ile birebir benzerlik çalışmaları için komparatör. Sadece eksiksiz ruhsatlandırma dosyası temelinde ruhsatlandırılmış bir öncü ürün RBP olarak kullanılabilir.

Benzerlik: Araştırılan ilgili parametrede ilgili bir farkın olmaması.

IFPMA hakkında:

IFPMA dünya çapındaki araştırma bazlı ilaç şirketlerini ve derneklerini temsil eder. Araştırma bazlı ilaç sanayinin 1,3 milyon çalışanı tüm dünyada hastaların yaşam kalitesini iyileştiren ilaçlar ve aşular araştırmakta, geliştirmekte ve temin etmektedir. Merkezi Cenevre'de olan IFPMA'nın Birleşmiş Milletler ile resmi ilişkileri olup, global sağlık camiasının dünya sağlığını iyileştiren çözümler bulmasına yardım etmek üzere endüstrideki uzmanlık düzeyine katkıda bulunmaktadır.

IFPMA şunlar dahil global girişimleri yönetmektedir: araştırma bazlı ilaç sanayinin gelişmekte olan ülkelerde sağlığı iyileştirmede uzun vadeli ortaklık programları için eğilimlerini inceleyen ve tanımlayan IFPMA Gelişen Dünyada Sağlık Ortaklıkları; ilaçların etik olarak tanıtımı için standartları belirleyen IFPMA Uygulama Yasası; hastalara ve sağlık uzmanlarına devam etmekte olan klinik çalışmalar ve çalışma bulguları hakkında bilgi edinmeleri için yardımcı olan IFPMA Klinik Çalışma Portalı.

www.ifpma.org

Uluslararası İlaç
Üreticileri ve
Dernekleri Federasyonu

Chemin Louis-Dunant 15
P.O. Box 195
1211 Geneva 20
İsviçre

Tel: +41 22 338 32 00
Faks: +41 22 338 32 99

www.ifpma.org



ISBN 978-2-940498-35-2



9 782940 498352 >