

Biyobenzerler: Kavramlar ve Ruhsatlandırma Süreçleri

Onur Hakkı DAL, Merve KARADOĞAN, Ali Demir SEZER

ÖZET

Biyolojik ürünler, rekombinant DNA ve hibridoma teknolojisinin gelişmesiyle birlikte birçok hastalığın, özellikle de daha önce tedavisi bulunmayan hastalıkların, tedavisi için kullanılmakta ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadırlar. Biyolojik ürünlerin patent sürelerinin bitmesiyle birlikte biyobenzer ürünler üretilip ruhsatlandırdıktan sonra piyasaya sürülebilmektedirler.

Bu derleme kapsamında, biyolojik ve biyobenzer ürün

kavramlarının FDA, EMA ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından tanımlarına yer verilerek, biyobenzer ürünlerin konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi bioeşdeğer kabul edilemediklerinden dolayı; biyolojik ürünlerin konvansiyonel ilaçlardan farkları ve değerlendirme parametreleri açıklanarak, biyolojik ve biyobenzer ürünlerin dünya piyasasında ve Türkiye'deki durumları değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Biyolojik ürün, biyoteknolojik ürün, biyobenzer ürün, rekombinant DNA teknolojisi, EMA, FDA

Giriş

19. yüzyılın ortalarına kadar ilk tıbbi ilaçlar doğal kaynaklardan elde edilmiştir (örneğin bitkisel droglar; çiçekler, kökler, mantarlar vs.). Bu süre boyunca kimyasal ilaçlar geliştirilmiştir ve birçok hastalığın tedavisi için kullanılmışlardır. Konvansiyonel diye adlandırılan ve halen günümüzde de çeşitli farmasötik dozaj formları ile hazırlanan sentetik ve yarı-sentetik ilaçlar, düşük molekül ağırlığına sahip moleküller olarak tanımlanmaktadır [1].

1970 yılından itibaren geleneksel biyoteknolojik üretimin yanında 1980'lerde modern biyoteknoloji çağına geçişle birlikte özellikle ilaç biyoteknolojisi alanda çok büyük gelişmeler kaydedilerek yeni bir ilaç sınıfı meydana gelmiştir: Biyolojik ürünler. Bu gelişmeye büyük ölçüde katkı sağlayan olay 1950 yıllarında DNA yapısının aydınlanması olmuştur [1]. Biyolojik ürünler birçok ürün çeşitleri içermektedirler; örneğin: DNA aşuları, kan ve kan komponentleri, alerjenikler, somatik hücreler, gen terapötikleri, monoklonal antikorlar, füzyon proteinleri, dokular ve rekombinant terapötik proteinler gibi. Biyolojik ürünler canlı hücrelerden türetilmiş büyük moleküllerdir. Biyolojikler çeşitli doğal kaynaklardan izole edilmektedirler – insan, hayvansal veya

Onur Hakkı DAL, Merve KARADOĞAN, Ali Demir SEZER
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 34668, Haydarpaşa, İstanbul, Türkiye

Yazı Sorumlusu:

Ali Demir SEZER

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 34668, Haydarpaşa, İstanbul, Türkiye

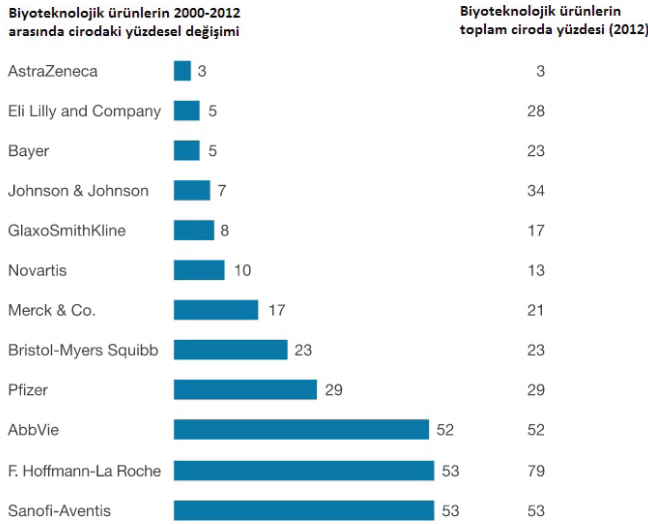
E-mail: adsezer@marmara.edu.tr

mikroorganizmalardan – biyoteknolojik metotlarla ve diğer teknolojilerle üretilirler ve başka tedavi yöntemlerinin mevcut olmadığı birçok medikal durumların tedavilerinde kullanılmaktadırlar. Ayrıca teşhis ve hastalıkların önlenmesinde de kullanılırlar [2].

Biyobenzer ürünler benzer biyolojik tıbbi ürünün kısaltılmış adlandırmasıdır. Bunlar patentleri sona eren mevcut biyofarmasötik ürünlerin yeni versiyonlarıdır ve çoğunlukla proteinlerden oluşurlar [2].

Biyoteknolojik ürünlerin dünya ilaç pazarındaki yeri 2000 yılında %10 iken 2014 yılında neredeyse %20'ye ulaşmıştır, yani yıl geçtikçe artmakta ve birçok ilaç firması da biyoteknoloji alanına girmek için adım atmaktadır [3].

Şekil 1'de büyük ilaç şirketlerinin 2012 yılında biyoteknolojik ilaçlarının toplam cirolarındaki yüzdesi ve 2000 – 2012 yılları arasındaki biyoteknolojik ürünlerin cirolarındaki yüzdesel değişimi listelenmiştir [4].



Giro payları biyoteknolojik ürünler ve küçük moleküller arasında paylaştırılmıştır

Şekil 1. 2012 yılında biyoteknolojik ilaçlarının toplam cirolarındaki yüzdesi ve 2000 – 2012 yılları arasındaki biyoteknolojik ürünlerin cirolarındaki yüzdesel değişimi [4]

Biyolojik Ürünlerin Tanımı

FDA'ye göre biyolojik ilaç tanımı

Biyolojik ürünler birçok ürün çeşitleri içermektedirler; örneğin: DNA aşılı, kan ve kan komponentleri, alerjenler, somatik hücreler, gen terapötikleri, monoklonal antikorlar, füzyon proteinleri, dokular ve rekombinant terapötik proteinler gibi. Biyolojikler şekerlerden, proteinlerden veya nükleik asitlerden veya bu bileşenlerin kompleks

kombinasyonlarından veya hücreler ve dokular gibi canlı bileşenlerden oluşturulabilirler. Biyolojik ürünler canlı hücrelerden türetilmiş büyük moleküllerdir. Biyolojik ürünler çeşitli doğal kaynaklardan izole edilmektedirler – insan, hayvansal veya mikroorganizmalardan – biyoteknolojik metotlarla ve diğer teknolojilerle üretilirler. Gen bazlı ve hücre temelli biyolojik ürünler çoğu zaman biyomedikal araştırmaların ön aşamalarıdır ve başka tedavi yöntemlerinin mevcut olmadığı birçok medikal durumların tedavilerinde kullanılmaktadırlar. Ayrıca diaznoz ve hastalıkların önlenmesinde de kullanılırlar. Genellikle 'ilaç' terimi biyolojik terapötikleri içermektedir. Biyolojik terapötikler canlı materyalden (hücre veya dokular gibi) elde edilmiş proteinlerdir ve hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadırlar [2].

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna göre biyolojik ilaç tanımı

Biyolojik ilaç '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 üründür' diye tanımlanmaktadır.

Bu ürünler;

1. İmmünolojik ürünler
2. Kan ürünleri
3. 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,
4. İleri Tıbbi Tedavi Ürünleri,
5. Etkin maddenin doğrudan kendisinden türetilmediği reaktifler; kültür ortamı, dana fetüs serumu, katkı maddeleri, kromatografi vb [5].

02.11.2011 tarihinde Resmi Gazete'de yayımlanan 663 sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile Sağlık Bakanlığının teşkilat yapısı yeniden düzenlenmiş ve söz konusu ürünlerin ruhsatlandırma işlemleri hâlihazırda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi tarafından gerçekleştirilmektedir [6].

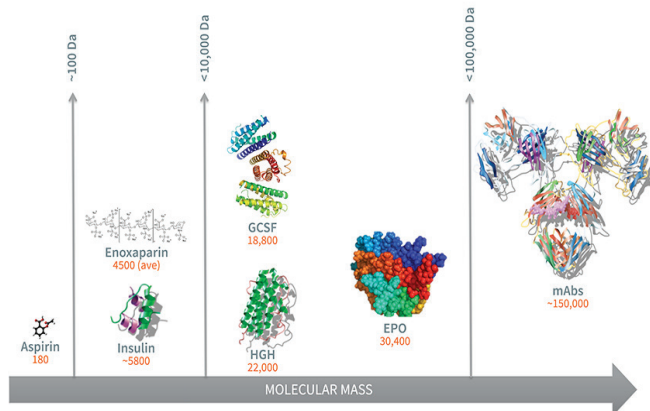
EMA'ya göre biyolojik tıbbi ürünlerin tanımı

Bir biyolojik madde bir biyolojik kaynaktan (hücre, canlı organizma veya onun türevi) hareketle üretilen veya ekstre edilen, karakterizasyonunun ve kalitesinin tayini için

fizikokimyasal ve biyolojik testlerle birlikte üretim sürecinin ve kontrollerinin istenildiği bir maddedir. Biyolojik ürünler etkin maddeleri biyolojik olan ürünlerdir ve rekombinant proteinleri, monoklonal antikorları, aşılı, kan ürünleri, immünolojik tıbbi ürünleri (sera ve aşılı), allerjenleri ve ileri teknoloji (gen ve hücre tedavisi) ürünleri kapsamaktadır. (Bu tanım Part I of Annex I of Directive 2001/83/EC'de verilmiş ve Directive 2003/63/EC'te değiştirilmiştir) [7].

Biyolojik Ürünlerin Konvansiyonel İlaçlardan Farkları

Kimyasal olarak sentezlenen ve şekilleri bilinen ilaçlara karşı çoğu biyolojikler kompleks karışımlardır ve kolayca belirlenemez veya karakterize edilemezler. Konvansiyonel ve biyolojik ilaçlar arasında yapı, etki şekli, üretim metodu, şekil, boyut, vücuda alınım yolları, hatta fiyat ve stoklama koşulları dahil birçok önemli noktada farklılıklar mevcuttur. Genellikle küçük molekülü ilaçlardan 200 ile 1000 kat daha büyüktürler. Şekil 2'de bu karşılaştırmayı örneklerle görebiliriz. Biyolojik ürünler, biyoteknoloji ile üretilmiş olanları kapsayarak, ısıya ve mikrobiyal kontaminasyonlara karşı duyarlıdır. Bu yüzden ilk üretim aşamalarından itibaren aseptik prensiplerin kullanılması önemlidir, bu da çoğu konvansiyonel ilaçlara göre farklıdır. Üretim ve kullanım şekillerine göre büyük hassaslık gösterirler, bu yüzden tanımlanmaları ve üretilmeleri küçük molekülere göre çok daha komplikedir. Konvansiyonel ilaçların çoğu oral yolla kullanılırken biyoteknolojik yollarla üretilen ilaçlar enzimatik sindirime karşı olan hassasiyetlerinden dolayı genellikle enjeksiyon veya inhalasyon yolu ile uygulanmaktadırlar. Ayrıca immün reaksiyonda bu tip moleküllerin uygulanma yollarında ve dozlarında da ciddi bir etmendir. İmmün reaksiyonun gelişmesi yani vücudun verdiği cevap biyolojik ürünün nasıl bir yapıya sahip olduğuna bağlıdır [2].



Şekil 2. Konvansiyonel ilaçların biyolojik ilaçlar ile karşılaştırılması [9].

Tablo 1. Konvansiyonel ve biyolojik ilaçlar arasındaki farklar [8].

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

Biyolojik ürünlerin en önemli toksisite sorunu immünojenisitedir. İmmünojenisite, spesifik bir maddenin insan vücudunda antikor oluşturma kapasitesi olarak tanımlanır. Genel immün reaksiyonların (alerji, anafilaksi gibi) yanı sıra etkinin azalması (örn.: insülin, interferon alfa, interferon beta) veya artması (örn.: büyüme hormonu) söz konusu olabilir. Dolayısıyla ürün geliştirilme sürecinde immün cevabın tipi ve şiddetindeki değişiklik toksisiteye neden olan önemli bir etkidir [8].

Biyobenzer tanımı

FDA'ye göre biyobenzer ürün tanımı

Biyobenzer ürünler (AB'de follow-on biologics olarak da adlandırılmaktadırlar) benzer biyolojik tıbbi ürünün kısaltmasıdır. Bunlar patentleri sona eren mevcut biyofarmasötik ürünlerin yeni versiyonlarıdır ve çoğunlukla proteinlerden oluşurlar. BPCI kanununa göre biyobenzer veya

* BPCI Act (Biologics Price Competition and Innovation Act) sağlık hizmeti reformunun (Affordable Care Act) bir parçasıdır (23.03.2010)

biyobenzerlik kavramı tam anlamıyla bir biyolojik ürünün referans ürününe - klinik olarak inaktif komponentlerdeki minör farklılıklarına rağmen yüksek anlamda benzemesi demektir. Ayrıca biyolojik ürün ile referans ürün arasında klinik açıdan güvenilirlik, saflık ve ürünün etkisi yönünden önem taşıyan farklılıklar olmamasını da kapsamaktadır [10]. Biyobenzer ürünler geleneksel ilaçlara (küçük moleküllü ilaçlar) göre daha büyük ve kompleks moleküllerdir, bu yüzden ruhsat onayı almadan önce daha kapsamlı analitik, prelinik ve klinik testlerin yapılması gerekmektedir [10,11]. Biyobenzer ürünler ölümcül alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedirler (İmmünojenite) ve bazı biyobenzer ürünler referanslarıyla aynı yan etkileri de göstermemektedirler. Ayrıca üretim sırasında ürün üzerinde oluşabilecek minör kabul edilebilecek değişiklikler son ürünün etkisinde veya yan etkisinde ciddi ve önemli farklılıklara neden olabilmektedir [11].

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna göre biyobenzer ürün tanımı

Türkiye’de 2008 yılında “Biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz” yayımlanmıştır ve bu sayede biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma kriterleri de belirlenmiştir. Ruhsatlı biyolojik referans bir biyolojik ilaca benzerlik gösteren ilaçlara verilen addır [5].

Biyobenzer ürünlerin etkin maddeleri, ilgili biyolojik referans ilaçların etken maddelerinin moleküler ve biyolojik açıdan benzeridir. Biyobenzerler jenerik ürün olarak kabul edilemezler. Bunun nedeni biyoteknolojik ürünlerin canlı organizmalar tarafından üretilmekte olup, kimyasal ilaçlar gibi öngörülür olmamasıdır.

Biyobenzer ve biyolojik referans ilaçlar genel olarak aynı güçte aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanılır ve farmasötik şekilleri, gücü (dozu) ve uygulama yolları referans ilaç ile aynıdır. Biyobenzer ilaçlar sadece ticari ismi, görünüş ve ambalajlama özellikleri açısından, biyolojik referans ilaçlardan farklılık gösterir [5].

5.1.3. EMA’ya göre benzer biyolojik tıbbi ürün tanımı

Avrupa Birliğine göre bir benzer biyolojik tıbbi ürün bir referans ürüne benzer olduğu karşılaştırılabilirlik çalışmaları ile kanıtlanmış bir tıbbi üründür. Bu ürünler ancak orijinal ‘referans’ biyolojik tıbbi ürünün patent süresi bittikten sonra ruhsatlandırılabilirler. Genellikle bu, bir referans biyolojik tıbbi ürünün en az 10 yıl ruhsatlandırılmış olması anlamına gelmektedir [12].

Biyobenzer tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılması için biyobenzer tıbbi ürün referans tıbbi ürüne benzer olmalı ve referans ürün ile arasında nitelik, güvenlik ve etkililik açısından önemli bir fark olmamalıdır. Referans tıbbi ürünün

bilgileri ulaşılabilir olduğu sürece, biyobenzer tıbbi ürünün ruhsatlandırılması için gereken güvenlik ve etkililik bilgileri bir orijinal biyolojik tıbbi ürünün ruhsatlandırılması için gereken bilgilerden daha azdır [12].

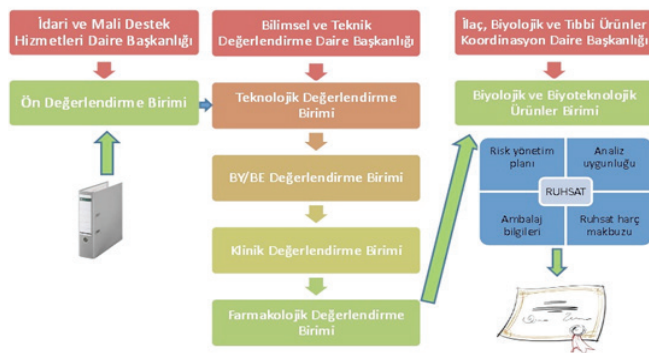
Biyobenzer Ürünlerin Ruhsatlandırılması

Türkiye’de biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırılma işlemleri Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Yeni İlaç Şube Müdürlüğü tarafından yürütülmekteydi, ancak 02.11.2011 tarihinde Resmi Gazete’de yayımlanan 663 sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile Sağlık Bakanlığının teşkilat yapısı yeniden düzenlenmiştir ve söz konusu ürünlerin ruhsatlandırma işlemleri halihazırda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi tarafından gerçekleştirilmektedir [6].

Bir biyobenzer ürün ruhsat dosyası hazırlarken dikkat edilmesi gerekenler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Biyobenzer ürün ruhsat dosyası hazırlarken dikkat edilmesi gerekenler[13]

	Klasik Eş Değer Ürün	Biyobenzer Ürün	Yeni Ürün (Tam Dosya)
Kalite	‘Tam ve Bağımsız Dosya Ürünün dosya bilgileri’ Referans ürün ile karşılaştırılması	‘Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri’ Referans ürünle kapsamlı olarak karşılaştırılması	Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri
Klinik Öncesi	----	Kısaltılmış program, molekülün karmaşıklığına bağlı olarak subkronik toksisite çalışması (4 hafta), Lokal tolerans, PK/PD çalışması	Klinik Öncesi Tanı çalışması
Klinik	Biyoeşdeğerlilik çalışması	Faz I; PK/PD çalışması Faz II çalışması gerekmemektedir Gerektiğinde her bir endikasyonda Faz III çalışması Risk Yönetim Planı	Faz I Faz II Tüm endikasyonlarda Faz III çalışması Risk Yönetim Planı



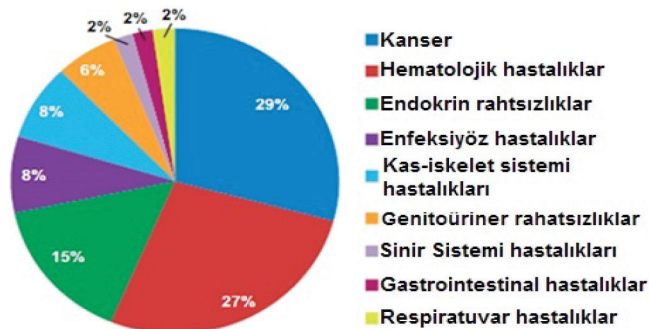
Şekil 3. Biyoteknolojik ve biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırılma süreci [13].

Şekil 3'de görüldüğü gibi kuruma yapılmış olan başvurular Ön Değerlendirme Birimi tarafından değerlendirilir ve uygun bulunması halinde Bilimsel ve Teknik Değerlendirme Daire Başkanlığına sevk edilir. Bu başkanlığa bağlı ilgili bilimsel komisyonlarca (Teknolojik Değerlendirme Birimi, BV/BE Değerlendirme Birimi, Klinik Değerlendirme Birimi ve Farmakolojik Değerlendirme Birimi) yapılacak değerlendirmelerin uygun bulunması halinde, ürünün son kontrolleri (ilgili birim tarafından onaylı risk yönetim planı, analiz uygunluğu, ambalaj bilgileri ve ruhsat harç makbuzu vs.) İlaç, Biyolojik ve Tıbbi Ürünler Koordinasyon Daire Başkanlığı Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi tarafından yapılarak ruhsatlandırma işlemleri sonuçlandırılmaktadır [13].

Biyoteknolojik Ürünlerin Türkiye ve Dünya Piyasasındaki Yeri

Biyoteknolojik ürünlerin dünya ilaç pazarındaki yeri 2000 yılında %10 iken 2014 yılında neredeyse %20'yi bulmuştur.^[3] Şekil 4'de biyobenzer ürünlerin 2002 ile 2011 yılları arasında uygulandıkları hastalıklar yüzdeleriyle sıralanmıştır. Burada biyobenzerlerin en fazla endike olduğu hastalıkların kanser, hematolojik hastalıklar ve endokrin hastalıkların olduğu net olarak görülmektedir [8].

06.03.2015 tarihinde ABD'de FDA tarafından ilk biyobenzer ürün onaylanmıştır: etken maddesi filgrastim olan Zarxio, Sandoz tarafından lisanslıdır. Zarxio, 1991 yılında Amgen tarafından lisanslı Neupogen'in biyobenzeridir [14].



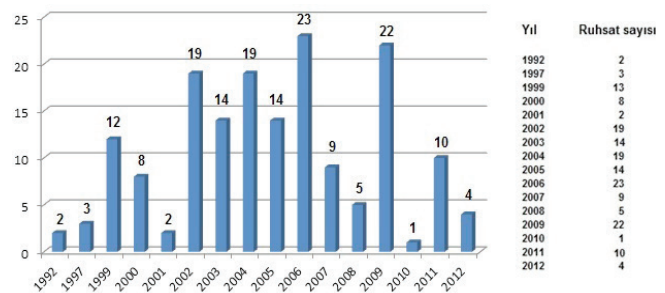
Şekil 4. Biyobenzer ürünlerin endikasyonları (2002-2011) [8].

Tablo 3. AB'de onaylanan ilk biyobenzerler [15].

Biyobenzer Ürün	Etken Maddesi	Referans Ürün	Onay Tarihi
Omnitrope	Somatropin	Genotropin	12 Nisan 2006
Valtropin	Somatropin	Humatrope	24 Nisan 2006
Binocrit	Epoetin alfa	Eprex/Erypo	28 Ağustos 2007
Epoetin alfa Hexal	Epoetin alfa	Eprex/Erypo	28 Ağustos 2007
Abseamed	Epoetin alfa	Eprex/Erypo	28 Ağustos 2007

2008 – 2010 yılları arasında 7 tane Filgrastim içeren ürün^[16], 2013 içerisinde İnfliksımab içeren ürün^[17], 2014 yılında ise İnsülin glargin içeren biyobenzer^[18] ürünler EMA tarafından onaylanmıştır.

Türkiye ilaç piyasasında 167 adet ruhsatlı biyolojik/biyoteknolojik ilaç bulunmaktadır. Farklı ambalaj büyüklükleri de değerlendirildiğinde ise 186 biyoteknolojik ve biyobenzer ürün bulunmaktadır. Bu 186 ilacın 23 tanesinin ise Monoklonal Antikor türevi olduğu belirlenmiştir [13].



Şekil 5. Yıllara göre ruhsatlandırılan biyoteknolojik ürün sayısı [13]

Şekil 5'de gösterildiği gibi, en fazla biyoteknolojik ürün 2006 ve 2009 yıllarında ruhsatlandırılmıştır. Bu yıllarda ruhsatlandırılıp daha sonra piyasadan çekilen ürünler tabloda gösterilmemiştir, yani bu yıllarda daha fazla ürün ruhsatlandırıldığı ancak daha sonra piyasadan çekildikleri için şekilde gösterilmedikleri de belirtilmelidir. Ayrıca 2010 yılında ürün sayısındaki düşüş GMP kurallarındaki uygulama değişikliğinden kaynaklanmaktadır [13].

Türkiye'deki ürünler ruhsatlandırıldıktan hemen sonra piyasaya çıkamayabilirler, geri ödeme sürecinin uzaması gibi nedenlerden dolayı bu süreç uzayabilmektedir [13].

ATC kodlarına göre sınıflandırılma yapıldığında ürünlerin büyük bir kısmının B-Kan ve Kan Yapıcı Organlar grubunda (%27) ve L-Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar grubunda (%25) yer aldıkları anlaşılmaktadır. Üretim yerleri baz alındığında ise ürünlerin %22'sinin Almanya ve %13'ünün Danimarka'da üretildiği tespit edilmiştir [13].

2013 yılına kadar Türkiye'de onaylanan Biyobenzerler tablo 4'de sıralanmıştır:

Tablo 4. Türkiye'de onaylanan Biyobenzerler [19]

Yıl	Biyobenzer Ürün	Etken madde	Sınıf	Üretim Yeri	Lisans Sahibi
2009	Leucostim	Filgrastim	Hematopoetik büyüme faktörü	Güney Kore (Dong-A)	Dem İlaç
2009	Epobel	Epoetin Zeta	Hematopoetik büyüme faktörü	Almanya (STADA)	Nobel İlaç
2011	Eporon	Epoetin Alfa	Hematopoetik büyüme faktörü	Güney Kore (Dong-A)	Dem İlaç
2011	Omnitrope	Somatropin	Büyüme hormonu analogu	Avustralya (Sandoz)	Sandoz İlaç
2012	Oksapar	Enoksaparin Na	Antikoagülan, hematolojik, kardiyovasküler	Türkiye	Koçak Farma
2012	Clotinab	Abciximab	Antiplatelet ajanlar, Glikoprotein İb/IIIa inh.	Güney Kore (Dong-A)	Dem İlaç
2013	Epoplus	Epoetin alfa	Hematopoetik büyüme faktörü	Küba	Hasbiotech İlaç
2013	Enox	Enoksaparin Na	Antikoagülan, hematolojik, kardiyovasküler	Türkiye	Atabay kimya
2013	Dropoetin	Epoetin alfa	Hematopoetik büyüme faktörü	Türkiye	Drogsan İlaç

2014 içerisinde ise İnfliksimiab etken maddeli biyobenzer ilaç Remsima Türkiye'de ruhsatlandırılmıştır. [20]

**Şekil 6.** Türkiye'de yıllara göre biyobenzer başvuru sayısı [21]

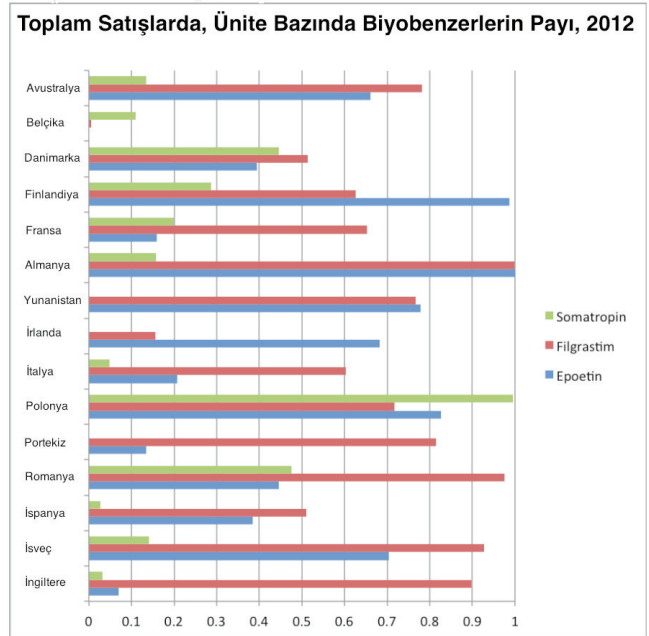
Şekil 6'da görüldüğü gibi Türkiye'de 2008-2011 yıllarına ilişkin biyobenzer başvuru sayısı sıralanmaktadır. 2009 ve 2010 yıllarında en fazla etken madde bazında başvuru yapıldığı anlaşılmaktadır [21].

Tartışma ve Sonuç

Biyobenzerlerin uzun geliştirme ve pazara erişim sürecinden sonra kafalardaki en büyük sorulardan biri pazarda kendilerine bulabilecekleri paydır.

Her ne kadar Türkiye'de bu konu ilgili bir araştırma yapılmış da elimizde 2012 yılı ve 3 biyobenzer ürün baz alınarak, Avrupa'da yapılmış bir çalışma vardır [22] Şekil 7'de de anlaşılacağı üzere; biyobenzerlerin kabul oranı ülke, tedavi

ve molekül bazlı olarak oldukça değişkenlik göstermektedir.

**Şekil 7.** Avrupa'da biyobenzer 3 ürünün ülke bazında pazar payları[21]

Biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırılmasında jenerik ilaçlardan daha farklı bir prosedür izlenmektedir. Biyobenzer ürünlerin yapıları gereği tamamıyla tanımlanmaları mümkün olmadığından, olası toksisite ve yan etkilerin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Bu sebepten dolayı jenerik ilaçlarda olduğu gibi biyoeşdeğerlilik çalışmaları yerine faz I ve faz III çalışmaları büyük önem taşımaktadır.^[13] Türkiye'de konvansiyonel ilaç üretimi ağırlıkta olmakta ve biyoteknolojik ilaçların üretimi için büyük gelişmelere

ihtiyaç duyulmaktadır. Firmalarda biyobenzer ilaç üretimini desteklemek amacıyla, dünya üzerinde de olduğu gibi, ürünlerin kamu kaynaklı ya da filantropik fonlarla desteklenmesi gerekmektedir. Böylece firmalar yüksek riskli Ar-Ge faaliyetlerine kaynak aktarabilir. Temel Ar-GE ve sonrasında ön klinik safhaların belirli bir aşamaya kadar gerçekleştirilmesi konusunda TÜBİTAK'ın öncülük

yapması uygun olmasından dolayı; bu konuda TÜBİTAK tarafından çağrıya çıkan aşilar ve çağrıya çıkan biyobenzer ürünlere yönelik yeni destek mekanizmaları iyi bir adım olmuştur. Teşvik Yasası'nda biyoteknoloji alanına özel atıfta bulunulması ve biyoteknolojik ürünlerin üretimleriyle ilgili yatırımların öncelikli alan olarak belirlenmesi önemli bir gelişme olmuştur [3].

Biosimilar products: Definitions and registration process

ABSTRACT

With the developments in recombinant DNA and hybridoma technology, biological products are being used for the treatment of many diseases especially in irreversible diseases and improving the quality of life of patients. After the expiry of the patent of approved biologics, biosimilar products are being produced, registered and launched in markets.

In scope of this review, the status of biological and bio similar products in global markets and Turkey were evaluated along with the definitions given by FDA, EMA and Turkish Drug and Medical Device Institution and explanation of the differences of biological products compared to conventional medicines and their evaluation parameters as bio similar products are not accepted as bio equivalent same as the conventional medicines.

Keywords: Biological product, biotechnological product, biosimilar product, recombinant DNA technology, EMA, FDA

Kaynaklar

- [1] Amgen. Biologics and Biosimilars Overview. PDF dokümanı [Erişim tarihi: 13 ocak 2015].
- [2] <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm133077.htm> FDA. About the center for Biologics Evaluation and Research. [Erişim tarihi: 15 ocak 2015].
- [3] İEİS . Biyoteknolojik – Biyobenzer İlaçlar. [Erişim tarihi: 30 mart 2015].
- [4] Otto M., Santagostino A., Schrader Ulf. Rapid growth in biopharma: Challenges and opportunities 12/2014 McKinsey Reports
- [5] İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz 07.08.2008.
- [6] Nacak M, Sezer Z, Erenmemisoglu A. Biosimilar drugs. J Clin Anal Med 2012;3: 251-6.
- [7] Part I of Annex I of Directive 2001/83/EC ve Directive 2003/63/EC.
- [8] Türk Toksikoloji Derneği. Biyobenzer ürünlerle ilgili global toksisite sorunları [Erişim tarihi: 16 Mayıs 2015].
- [9] Amgen. Amgenbiosimilars. Comparison of molecular mass versus large biologics. [Erişim tarihi: 10 Mayıs 2015].
- [10] FDA. Therapeutic Biologic Applications (BLA). Biosimilars. [Erişim tarihi: 15 Ocak 2015].
- [11] HealthAffairs. Health Policy Briefs Article. Biosimilars. PDF dokümanı. [Erişim tarihi: 15 Ocak 2015].
- [12] EMA. Biosimilars. Biosimilar medicinal products. PDF

dokümanı [Erişim tarihi: 17 Mayıs 2015].

- [13] Ömer Y, Adem A, Sevgi Ş. Türkiye'de Ruhsatlı Biyoteknolojik ve Biyobenzer Ürünlerde Mevcut Durumun Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2013;2: 1-11.
- [14] FDA News Release. FDA approves first biosimilar product Zaxio. [Erişim tarihi: 10 Nisan 2015].
- [15] EGA. Immunogenicity: Impact on the Design of Clinical Trials for Biosimilars. Biosimilar Approvals. PDF dokümanı. [Erişim tarihi: 17 Mayıs 2015].
- [16] Sekhon B, Saluja V. Biosimilars: An overview. Biosimilars 2011;1: 1-11.
- [17] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, Erişim tarihi: 3 Temmuz 2015
- [18] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002835/human_med_001790.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, Erişim tarihi: 3 Temmuz 2015
- [19] İskit BA. Products situation of the biosimilars in Turkey and in the World (Also presented in: Vth International Eurasian Hematology Congress). Leukemia Res 2014; 38: S1-S65.
- [20] Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu websitesi. [Erişim tarihi: 07 Temmuz 2015]
- [21] Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Biyoteknolojik ve Biyobenzer İlaçların ruhsatlandırılması. Ömer Yemşen. PDF dokümanı [Erişim tarihi: 18 Mayıs 2015].
- [22] Morton S, Stern D, Stern S. Biosimilars: Theory, Empirics, and Policy Implications. Boston University and UCLA Seminar Notes. 2014