

BİYO BENZER (BIOSİMİLLAR) İLAÇLAR

Prof. Dr. İlker Kanlık

Kurucu Ortak ve Genel Müdür

IDE Farmasötik Danışmanlık Ltd.Şti.

DNA çift heliks yapısının keşfinden sadece 20 yıl sonra Cohen ve Boyer 1973 yılında ilk rekombinant DNA teknolojisi denemelerini gerçekleştirmiştir. Teknolojideki bu büyük buluş, ilaçlarda yeni bir jenerasyonun gelişmesine yardımcı olmuş ve 1982 yılında rekombinant insan insülin'inin ruhsatlanabilmesini ve tedaviye girmesini sağlamıştır. Bu, pazara ulaşan ilk biyofarmasötik üründür. Bu gelişmelere paralel olarak biyomedikal araştırmalar sayesinde insan vücudundaki moleküler mekanizmaların aydınlatılmasında da büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda, küçük miktarlarda üretilen birçok proteinin önemli fonksiyonlara sahip oldukları anlaşılmış ve bunlar tedavide uygulanabilirlikleri bakımından ilginç adaylar durumuna gelmiştir.

“**Biyofarmasötikler**” adı verilen ve biyoteknoloji ürünü olan bu grup ilaçların birçoğu yaşam kurtaran ve/veya yaşam kalitesini büyük ölçüde arttıran ilaçlardır. Gerçekten, son 25-30 yılda bu karmaşık yapıda ve stabil olmayan moleküllerin üretimi ve saflaştırılması büyük ölçüde geliştirilmiş ve klinik uygulamada etkili ve güvenli kullanımları bakımından geniş deneyim kazanılmıştır. Örneğin, 300 terapötik monoklonal antikor (mAb) onkoloji, enflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, metabolik ve santral sinir sistemi hastalıkları, enfeksiyöz ve kardiyovasküler hastalıklar ve organ reddi gibi 200'den fazla endikasyona yönelik olarak geliştirilme aşamasındadır^[1]. 2010 yılında Avrupa'da en çok satan 10 farmasötik üründen 6'sı monoklonal antikor olmuştur. Yapılan tahminlere göre tüm dünyada, toplam satışları 40 milyar US-\$'ı aşan 45 monoklonal antikor ürünü pazarlanmış durumdadır^[2].

Bu örneklerden anlaşılabilceği gibi biyofarmasötikler, tüm farmasötiklere göre iki kat büyüme hızı göstermektedir. 40.3 milyar dolarlık bu pazarda önümüzdeki 5 yıl içinde 10 milyar dolar değerindeki biyofarmasötik ürünün patent korumalarının bitmesi beklenmektedir. Doğaldır ki tüm bu göstergeler, jenerik ilaç üreticilerinin de iştahını arttırmıştır.

Ancak, orijinal ilacın patent süresi dolduktan sonra benzerini geliştirmeyi planlayan firmalar için sorun da tam burada karşılıklarına çıkmıştır: “**biyobenzerler**” olarak adlandırılan bu ilaçlar nasıl ruhsatlandırılacaklardır.

Biyobenzer (biosimilar) ürünler, bir sağlık otoritesi tarafından daha önce ruhsatlandırılmış bir biyofarmasötik ürün ile ileri derecede benzerlik taşıyan biyolojik ilaçlardır. Tüm biyofarmasötikler canlı organizmalardan üretildikleri için farklılık göstermeleri kaçınılmazdır. Bu değişkenlik, daha sonraki dönemlerde örneğin, üretim süreçlerinin geliştirilmesi veya değiştirilmesi aşamalarında, her bir üretim serisi içinde olduğu kadar seriden seriye üretimlerde de ortaya çıkabileceği gibi farklı üreticilerin ürünleri arasında da gözlenebilmektedir. Dolayısıyla, gerek orijinatör gerekse biyobenzerlerdeki değişkenlikler tipik olarak klasik jenerik ilaçlarda gözlenenlerden daha fazladır. İşte bu ürün özellikleri nedeniyle biyobenzerlerin geliştirilmesi, üretimi ve ruhsatlandırması özel kurallara bağlanmıştır.

Bu ilaçların ruhsatlandırılmaları ile ilgili kurallar **Uluslararası Harmonizasyon Konferansı (International Conference on Harmonisation, ICH)**'nda geliştirilmiş olup başta ABD-FDA (Amerika Birleşik Devletleri, Gıda ve İlaç İdaresi) ve AB-EMA (Avrupa İlaç Ajansı) olmak üzere tüm sağlık otoritelerince mevzuatlara yansıtılmaktadır.

Biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırması ile ilgili ilk kılavuz yayımlayan otorite EMA olmuştur. EMA, biyolojiklerin klasik kimyasal ilaçlar olmadıkları ve dolayısıyla klasik jeneriklere uygulanan yaklaşımın, biyolojik ürün başvuruları için uygun olamayacağından hareketle “**biyojenerik**” yerine “**biosimilar, biyobenzer**” ifadesini benimsemiştir. EMA 2005 yılında yürürlüğe giren ve biyobenzerleri jenerik ilaçlardan ayrı tutan Avrupa Birliği (AB) mevzuatına dayanarak böyle bir kılavuz yayınlamıştır^[3]. Böylece, biyobenzerler için EMA'ya pazarlama izni için başvuruda bulunulduğunda klinik verilerin sunulması zorunlu hale gelmiş ve aynen inovatif biyoteknoloji ürünlerinde olduğu gibi ulusal otoritelerce değil “**santralize prosedürle**” EMA'da değerlendirilmelerine karar verilmiştir. Bu mevzuata göre sadece AB içinde ruhsatlandırılmış terapötik proteinlerin biyobenzerlerine izin verilmektir. Bir biyobenzer pazarlama izni başvurusunda inovatif protein yapısındaki ilaçta olduğu kadar ayrıntılı kalite ve güvenilirlik verileri de istenmektedir. Ayrıca, biyobenzer ile referans ürün arasında kalite, güvenilirlik ve etkililikteki benzerliği gösteren ek verilere de gereksinim vardır. Bunlara ilave olarak, ICH kararları doğrultusunda, diğer tüm yeni ilaçlar için olduğu gibi immunojeniteyi vurgulayan pazar sonrası izlemeyi içeren bir risk analizi ve risk minimalizasyon programı da zorunlu tutulmaktadır^[4]. AB'de ilk biyobenzer ürün Avrupa

Komisyonu tarafından 2006 yılında onaylanmıştır. Son 5 yılda AB’inde somatropin, epoetin ve filgrastim dahil toplam 13 biyobenzer ürüne onay verilmiştir^[5].

Özetle, AB’ince onaylanan tüm biyobenzer ilaçlar EMA ve komisyonları tarafından diğer tüm biyolojik ilaçlarda olduğu gibi santralize prosedürle çok sıkı bilimsel değerlendirmeye tabi tutulmakta ve ancak test ürünün kalite, güvenilirlik ve etkililik bakımından referans ürüne benzer olduğu belirlendikten sonra onaylanmaktadır.

AB bu bağlamda, biyofarmasötikler dahil tüm ilaçlara uygulanabilecek ve bu ilaçların güvenli pazara erişimini ve pazar-sonrası izlenmesini garanti eden risk yönetimi sistemleri ile ilgili bir kılavuz da yayınlanmıştır.

FDA ise çoğu doğal kaynaklı rekombinant DNA-türevi olan biyoteknoloji-türevi protein ürünleri için pazarlama başvurularını 1980’de kabul etmeye başlamış ve bu başvuruların ışığında 1986’da bu ürünlerin onaylanma koşulları ile ilgili bir doküman yayınlamıştır. 1999’da doğal kaynaklardan veya rekombinant DNA teknolojisi ile türetilen etkin maddeleri içeren ürünlerin onayları ile ilgili taslak bir kılavuz yayınlamıştır. Bilim ve teknolojiadaki son gelişmelerin paralelinde FDA 2006’da biyobenzer ilk ürün olarak rekombinant DNA teknolojisi ile türetilen insan büyüme hormonuna kısaltılmış başvuru çerçevesinde onay vermiştir. FDA son olarak Şubat 2012’de referans ürünle biyobenzer veya birbiri yerine kullanılacak biyolojik ürünlerin kısaltılmış onay süreçleri ile ilgili bir kılavuz yayınlamıştır^[6].

Ülkemizde bu konudaki mevzuatı oluşturan “**Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz**” Sağlık Bakanlığı tarafından 2008 yılında yayınlanmıştır ve tümüyle AB’nin bu konudaki mevzuatıyla aynıdır.

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine dayanarak hazırlanan bu kılavuz söz konusu yönetmeliğin ekinde yer alan Bölüm II Özel Ruhsat Dosyaları ve Şartları kısmının 4. Maddesi Benzer Biyolojik Tıbbi Farmasötik Ürünlerin Ruhsatlandırma Kriterlerini belirlemektedir. Ayrıca ‘**Benzer Biyolojik Tıbbi Farmasötik Ürün**’ tanımı da AB’ne uyularak değiştirilmiş ve ‘**Biyobenzer Ürün**’ olarak yeniden tanımlanmıştır.

Bu kılavuzla, biyobenzer tıbbi ürünler kavramı tanımlanmakta; başvurular için temel ilkelerin ana hatları ortaya konulmakta ve başvuru sahiplerine, benzerlik beyanını kanıtlamaları için çeşitli EMA/CHMP (Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi) kılavuzlarındaki ilgili bilimsel bilgilere nereden ulaşacaklarını gösteren bir de ‘**kullanma kılavuzu**’ sunulmaktadır.

Kılavuzda, **biyolojik ilaç**,

‘Etkin 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 tanımlanmakta ve bu ürünler aşağıdaki şekilde açıklanmaktadır:

- İmmünolojik ürünler,
- Kan ürünleri,
- Rekombinant DNA teknolojisi prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde, transforme memeli hücreleri de dahil olmak üzere biyolojik olarak aktif proteinlerdeki kodlayan genlerin kontrollü ekspresyonu, hibridoma ve monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünler,
- İleri Tıbbi Tedavi Ürünleri,
- Etkin maddenin doğrudan kendisinden türetilmediği reaktifler; kültür ortamı, dana fetüs serumu, katkı maddeleri, kromatografi vb.

‘Biyobenzer İlaç’ ise ruhsatlı biyolojik referans bir ilaç ile klinik olarak etkili olmayan bileşenlerdeki minor farklılıklar dışında, ileri derecede benzerlik gösteren ilaçlar olarak tanımlanmaktadır. Biyobenzer ürünlerin etkin maddeleri, ilgili biyolojik referans ilaçların benzeri olup, referans ilaç ile ürünün güvenilirlik, saflık ve potensi bakımından aralarında klinik açıdan anlamlı farklılık bulunmaz. Biyobenzer ve biyolojik referans ilaçlar genel olarak aynı potense sahip olup aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanılır. Biyobenzer ilaçlar sadece ticari ismi, görünüş ve ambalajlama özellikleri açısından, biyolojik referans ilaçlardan farklılık gösterir.

Tüm biyobenzer tıbbi ürünlere uyarlanabilen kılavuzlar olarak EMEA/CHMP kılavuzları referans edilmekte ve EMA’nın internet sitesinde bulunan <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm> adresinden bu dokümanlara ulaşılabileceği bildirilmektedir. Buna ilaveten, bir biyobenzer tıbbi ürünün geliştirilmesi ve bu ürünün ruhsatlı olan bir başkasına benzer olduğunun kanıtlanması için yürütülen karşılaştırma çalışmaları bazı CHMP kılavuzları ile ilişkili olabileceğinden EMEA/CHMP’nin ilgili kılavuzlarının dikkate alınması önerilmektedir.

“Aşılar ve alerjenler gibi immünolojik maddeler” ile “kan veya plazma ürünleri ve bu ürünlere rekombinant alternatifler” için de yine EMEA/CHMP kılavuzları geçerli olacaktır.

Sonuç olarak, biyobenzerlerin ruhsatlandırılması konusunda Sağlık Bakanlığı, beklenildiği gibi AB'nin mevzuatını hemen tümüyle kabul etmiş ve kendi iç mevzuatımıza yansıtmıştır. Böylece Türkiye, AB'inden sonra biyobenzerlerin ruhsatlandırılması ile ilgili bir mevzuata sahip öncü ülkelerden biri olmuştur.

Global anlamda bir biyolojik ürünün referans bir ürüne benzer olduğunu göstermek için temel oluşturacak aşağıdaki verilerin sağlanması zorunludur^[6]:

- 1) Klinik olarak inaktif komponentlerdeki minör farklılıklara karşın biyolojik ürünün referans ürüne ileri derecede benzer olduğunu kanıtlayan analitik çalışmalar;
- 2) Hayvan çalışmaları (toksisite değerlendirmeleri dahil); ve
- 3) Referans ürünün onaylandığı biri veya daha fazla endikasyon için güvenilirlik, saflık ve potensin gösterilmesi için yeterli klinik çalışmalar (immunojenisite ile farmakokinetik veya farmakodinamik değerlendirmeler dahil).

Günümüzde analitik bilimlerdeki (hem fizikokimyasal hem de biyolojik) gelişmeler bazı protein ürünlerin fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri bakımından ileri derecede tanımlanabilmelerine olanak sağlamaktadır^[7]. Bu gelişmeler sayesinde sadece belli bir ürünü değil aynı zamanda ürünle ilgili bileşikleri ve ürün ve süreçle ilgili safsızlıkları da tanımlamak mümkün olabilmektedir. Üretim bilimi ile üretim metotlarındaki gelişmeler de benzer şekilde orijinal bir ürünün fizikokimyasal ve fonksiyonel özelliklerini daha iyi hedefleyerek ona çok benzer özellikler taşıyan başka bir ürünü üretebilmeyi olanaklı kılmaktadır. Dolayısıyla, biyobenzer ilaç başvurularında kimya, üretim ve kontrol (CMC) ile ilgili bilimsel ve teknik veriler yanında referans ürüne olan analitik benzerlik konusundaki verileri de sunmak zorunludur.

Bilim ve teknolojiye bu ilerlemeler ile üretim prosesleri, proses kontrolleri, materyal ve ürün testlerindeki gelişmeler yanında tanımlama test ve çalışmaları protein yapısındaki benzer bir ürünün kısaltılmış yoldan onaylanmasına olanak tanımaktadır^[8].

Üretim sırasında değişikliklere maruz kalan biyobenzer ürünlerin karşılaştırılabilirliği konusunda dikkat edilmesi gereken hususlarla ilgili olarak, **ICH Q5E** kılavuzu (*Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process*) olarak yayınlanmıştır^[9]. Bu çerçevede, bir üretici ürünlerinin benzerliğini değerlendirirken çok sayıda faktörü dikkate almak zorundadır:

- i. Ekspresiyon Sistemi (ICH Q5B)^[10];
- ii. Üretim Prosesi;
- iii. Fizikokimyasal Özelliklerin Değerlendirilmesi (ICH Q6B)^[11];
- iv. Fonksiyonel Aktiviteler (protein ürünün fonksiyonunun kalite ölçümü)[12];
- v. Reseptör Bağlanma ve İmmünokimyasal Özellikler (ICH Q6B);
- vi. Safsızlıklar (ICH Q3A^[13] ile ICH Q6B’de tanımlandığı gibi ürün ve proses ile ilgili);
- vii. Stabilite [ICH Q5C^[14] ve Q1A(R)].

Bazı proteinlerin birincil yapıları son derece heterojen olabilmekte ve bir protein ürününden beklenen klinik performansı etkileyebilmektedir. Protein sekuensini kodlayan DNA’daki replikasyon hatalarının tipik olarak düşük düzeylerine ve translasyon sırasında oluşan yanlış amino asit inkorporasyonuna ilave olarak, örneğin, diğer kimyasal gruplara bir fosfat, çeşitli lipitler ve karbohidratlar şeklinde bağlayarak; translasyonu takiben proteolitik kesilme (cleavage) ile; bir amino asidin kimyasal yapısını değiştirerek (örn. formilasyon); veya birçok diğer mekanizma ile protein ürünlerinin çoğu proteinin fonksiyonlarını değiştirebilecek bazı post-translasyonel modifikasyonlara maruz kalabilir. Bu gibi modifikasyonlar hücre kültürü sırasındaki hücre-içi aktivitelerden veya örneğin PEGilasyon ile proteinin bilerek modifikasyonu sonucu da oluşabilir. Diğer bazı post-translasyonel modifikasyonlar üretim süreci operasyonlarının sonucu olabilir; örneğin, ürünün indirgenen şekere maruz bırakılması ile glikasyon oluşabilir.

Depolama koşulları da oksidasyon, deamidasyon veya agregasyon gibi bazı degradasyon yollarının aktive olması için uygun olabilir ve çeşitli ürün varyantlarının oluşmasına yol açabilir.

Bütün bu ürün ile ilgili varyantlar ekspres edilmiş rekombinant proteinin biyolojik özelliklerini değiştirebileceğinden, bu gibi protein varyantlarının görece düzeylerinin tanımlanıp saptanarak karşılaştırmalı analitik karakterizasyon çalışmalarına eklenmeleri gerekir.

Bir proteinin üç boyutlu yapısı biyolojik fonksiyonu için önemli bir faktördür. Proteinler, büyük boyutlu olmaları ve protein alfa karbonlarının rotasyonel özellikleri nedeniyle genellikle karmaşık üç-boyutlu bir yapı (tersiyer, bazı durumlarda kuvaterner yapı) gösterirler. Buna bağlı oluşan fleksibilite zaman içinde proteinin yapısında bazıları fonksiyonel aktivite için mutlaka gerekli olabilecek dinamik fakat çok küçük değişikliklere

yol açabilir. Bu rotasyonlar sıklıkla çevresel koşullara çok duyarlı olabilen hidrojen bağları veya *van der Waals* güçleri gibi düşük enerjili etkileşmelere bağlı olabilmektedir.

Günümüz teknolojisi çoğu proteinin üç-boyutlu yapısını değerlendirme yeteneğine sahiptir. X-ışını kristallografisi ve çok-boyutlu nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi gibi yöntemler tersiyer, hatta bir yere kadar kuvaterner protein yapısını tanımlamaya yardımcı olabilmekte ve biyobenzerliği desteklemede önemli araçlar olarak kullanılmaktadır. Bazı durumlarda, bir proteinin üç-boyutlu yapısını, günümüz fizikokimyasal analitik teknolojisi ile tam olarak tanımlamak güç olmaktadır. Bu nedenle, referans bir ürünle biyobenzer olduğu iddia edilen bir ürün arasındaki daha yüksek dereceden yapısal herhangi bir değişiklik, proteinin işlevi üzerindeki potansiyel etkileri bakımından değerlendirilmelidir. Dolayısıyla, üst dereceden yapıların bütünlüğünün değerlendirmesinde fonksiyonel araştırmalara da kritik araçlar olarak başvurulmaktadır.

Bir biyobenzer adayının kimyasal, fiziksel ve biyolojik özelliklerinin ayrıntılı bir biçimde anlaşılmasına olanak veren bilimsel olarak güçlü bir karakterizasyon, üretim prosesinin tasarımı ve geliştirme çalışmalarının yürütülmesi için esastır.

Buna ilave olarak, non-klinik ve klinik çalışmalarda kullanılan seriler için elde edilen veriler ile bir ilacın özellikleri ile performansı^[15] arasındaki ilişki ile ilgili bilgiler, başvurunun değerlendirilmesi sürecinde yardımcı olabilmektedir.

Ürünlerin birbiri yerine kullanılabilme konusundaki yüksek standartları karşılayabilmesi bağlamında biyobenzer başvurusu yapacaklardan, biyobenzerliği kanıtlayacak yeterli bilgileri sağlamaları yanında, ürünün herhangi bir hastaya uygulanmasından sonra referans ürünle aynı klinik sonuçları verdiğini kanıtlamaları da beklenmektedir. Eğer bir biyolojik ürün bir kişiye birden fazla kez uygulanacaksa, referans üründen biyobenzer ürüne geçiş sürecindeki güvenilirlik ve etki azalması riskinin böyle bir değişiklik yapılmadan referans ürünün kullanılması durumundaki riskten daha fazla olmaması gerekmektedir.

Üretim bilimindeki gelişmeler ve **Quality-by-Design** yaklaşımları, referans bir ürünün parmak izine daha benzer üretim proseslerine olanak tanınması bakımından da önemli bir gelişmedir^[8]. Böyle bir strateji, iki molekül arasındaki benzerliği daha da nicelemek ve daha sonraki hayvan ve/veya klinik çalışmalar bağlamında daha seçici ve hedeflenmiş bir yaklaşım için ek bir temel oluşması bakımından da önemlidir.

Yukarıda da belirtildiği gibi EMA, biyobenzer bir ilacın verilerini değerlendirirken karşılaştırma yapılan orijinatör referans ilaca uygulanan ürünün kalite, güvenilirlik ve etkililiğini garanti eden bilimsel prensiplerin aynı olduğuna dikkat etmektedir.

Biyoteknolojik ürünler için istenen kalite verilerine ek olarak, biyobenzer ilaç geliştiren firmaların, “**karşılaştırılabilirlik (comparability)**” verilerini de sunmaları gerekmektedir. Gerçekten de üreticiler biyobenzer ürün ile orijinatör referans ürünü paralel olarak karakterize etmek zorundadır. Biyobenzer ürünlerinin kalitesinin orijinatör referans ürün ile en yüksek dereceden kesinlikle son derece benzer olduğunu göstermek zorundadır.

Biyobenzerler için üretim prosesleri de zaten gerekli **karşılaştırılabilirlik kriterlerini** karşılayacak şekilde tasarlanır. Karşılaştırılabilirliği göstermek için gerekli kriterler yine **ICH**'da geliştirilmiş kılavuzlarca belirlenmiştir. Buna göre bir biyobenzer aday ile referans ürünün karşılaştırması için kriterler:

- Referans tıbbi ürünün seriden seriye değişkenliğinin anlaşılması;
- Ürün varyantlarının ürüne-bağlı veya safsızlıklar olarak sınıflandırılması (ICH Q6B);
- Gözlenebilecek en küçük farklılıkların güvenilirlik/etkililik ile ilişki düzeyinin anlaşılması (ICH Q5E).

Biyobenzer ürün başvurularında hangi pre-klinik ve klinik verilerin gerekli olduğu konusuna gelince, ICH kılavuzu, tüm ürünler için tek bir kuralın bu alanda uygulanamayacağı esasına dayanmaktadır^[16]. Bir biyobenzer ilacın biyobenzerliğini gösterebilmek için gereken non-klinik ve klinik çalışmaların tipi ve boyutu çeşitli faktörler, özellikle farklılıklarını ve güvenilirlik, saflık ve potensleri üzerindeki potansiyel etkilerini ayıt edebilme özelliği tarafından etkilenebilir. Dolayısıyla, pre-klinik ve klinik verilerin tipi ve miktarı mevzuatta belirtilmemiş, buna karşılık güncel bilimsel kılavuzlara dayanılarak her ürün için ayrı ayrı yapılacak değerlendirmelerle belirlenmesi öngörülmüştür. Bu yaklaşım, bu özellikteki çeşitli ürünler arasındaki moleküler karmaşıklığın, insulin gibi oldukça basit moleküllerden çok daha karmaşık olanlarına kadar ne denli geniş bir spektrumda olduğunu yansıtmaktadır. Dolayısıyla, AB mevzuatına göre biyobenzerlerin güvenilirlik ve etkililiklerini göstermek için istenenler tamamen ürünün sınıfına özgü olarak değişebilmektedir. Teorik olarak, bir biyobenzer başvurusu klasik jenerik bir başvuru kadar “kısaltılmış” (çok sınırlı klinik olmayan ve klinik çalışmalarla) olabileceği gibi yeni ilaç başvurularında istenen tüm çalışmaları kapsayan geniş kapsamlı bir dosya başvurusu şeklinde de olabilmektedir. Üreticilere bu konu ile ilgili olarak, biyobenzerliği gösterebilmek için gerekli non-klinik ve

klirik veriler setini açıklayan bir karşılaştırılabilirlik programını açıkça tanımlanıp, uygulanacak program üzerinde sağlık otoritesi ile önceden anlaşma sağlanmaları önerilmektedir. Çünkü bu verilerin kapsamı ilgili ilacın tipi ve karmaşıklığına göre değişmektedir ve her bir biyobenzer ilaca özgü olarak değerlendirilmek zorunluluğı vardır. AB’de bu aralığın mümkün olduğunca tam belirlenmesi görevi ise EMA’ya bırakılmıştır^[3].

Sonuç olarak, biyobenzer olarak ruhsatlandırılmak istenen bir ürünün kalite, güvenilirlik ve etkililik bakımından referans ürüne benzer olduğu yalnızca geçerli bilimsel ve teknolojik bilgiler doğrultusunda uluslararası platformlarda hazırlanmış kılavuzlar dikkate alınarak yapılacak geliştirme çalışmaları sonucunda elde edilecek verilerle kanıtlanabilmektedir. Ancak bundan sonra biyobenzerlerin orijinal ürünlerin yerine tedavide kullanılabilmelerine izin verilmektedir.

Kaynaklar

1. EGA-FAQ on Biosimilar Medicines. July 2011. <http://www.egagenerics.com/FAQ-biosimilars.htm>
2. Alan Sheppard, Principal, Thought Leadership, Global Generics, IMS Health, EGA biosimilars international symposium, April 14th 2011, London.
3. CHMP/437/04 *Guideline on Similar Biological Medicinal Products*. 30 October 2005.
4. ICH Q9 *Quality Risk Management*.
5. EGA Docket response: Docket No. FDA-2010-N-0477, 2010. http://www.egagenerics.com/doc/EGA_Docket_No_FDA-2010-N-0477.pdf
6. Draft Guidance for Industry on Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (issued jointly by CDER and CBER, February 2012).
7. Draft Guidance for Industry on Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (issued jointly by CDER and CBER, February 2012).
8. ICH Q2B *Validation of Analytical Procedures: Methodology*.
9. ICH Q5E *Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process*.
10. ICH Q5B *Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products*.
11. ICH Q6B *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*.
12. ICH Q10 *Pharmaceutical Quality System*.
13. ICH Q3A *Impurities in New Drug Substances*.
14. ICH Q5C *Stability Testing of Biotechnological/Biological Products*.
15. ICH Q8 *Pharmaceutical Development*.
16. ICH S6 *Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*.