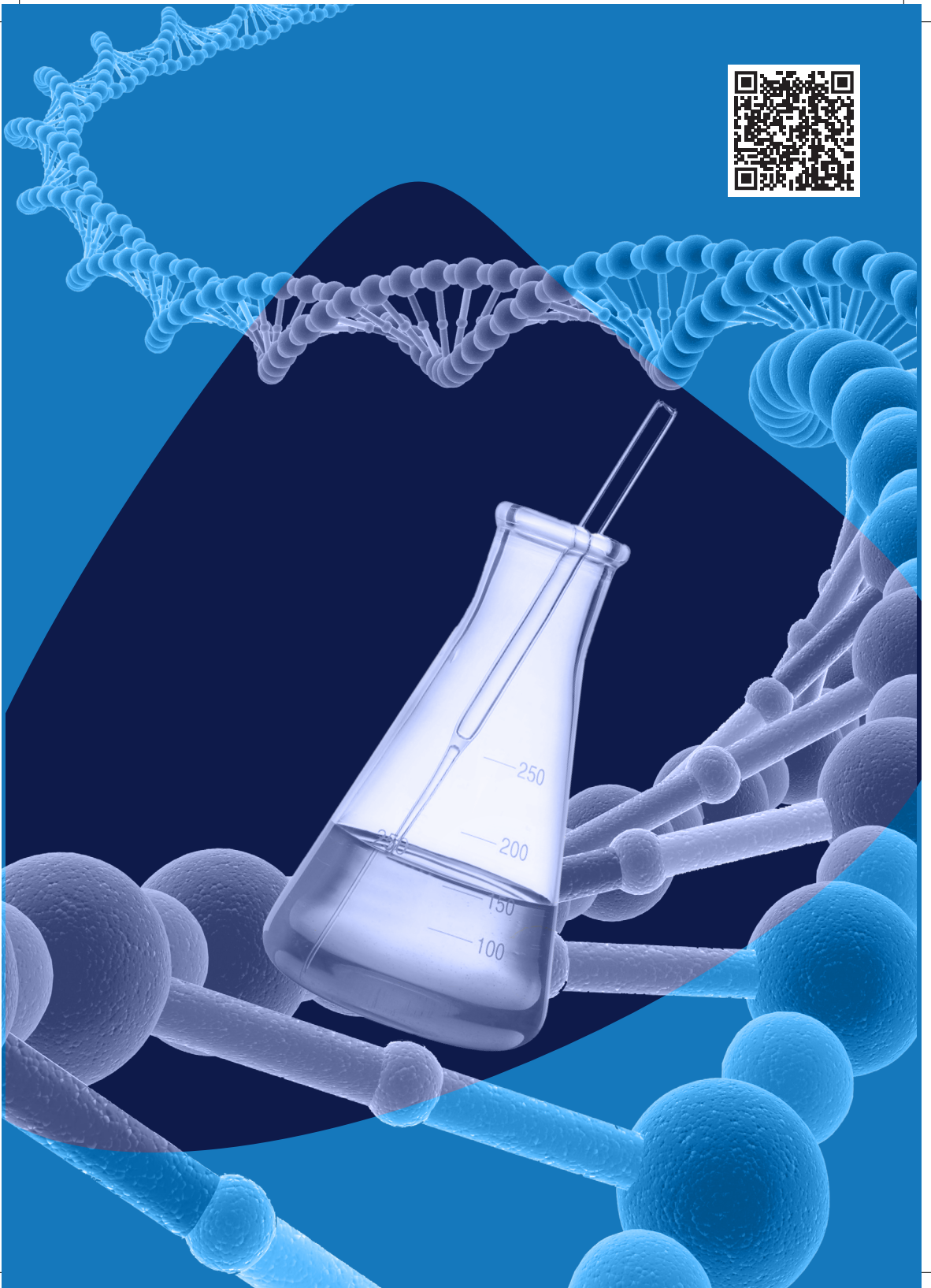


BİYOBENZER İLAÇLARIN YÜKSELİŞİ



İ Ç İ N D E K İ L E R

- 2. Tanımlar
- 5. Tarihçe
- 11. Biyoteknolojik İlaçlar
- 13. Biyobenzer İlaçların Yükselişi
- 16. Biyobenzer İlaç Geliştirme ve Ruhsatlandırma
- 20. Ekstrapolasyon / Extrapolation
- 22. Değişirilebilirlik / Interchangeability
- 25. Ülke Uygulamaları
- 28. Kaynakça

TANIMLAR





BİYOLOJİK TIBBİ ÜRÜN

Etkin madde veya maddeleri biyolojik bir kaynaktan üretilen ya da biyolojik bir kaynaktan saflaştırılan, kalitesi, imalat süreci ve kontrolleri fizikokimyasal ve biyolojik testler ile birlikte gösterilen beşeri tıbbi ürün.¹



BİYOBEZER TIBBİ ÜRÜN (Biyobenzer İlaç)

Ruhsatlı bir biyolojik referans tıbbi ürüne yüksek düzeyde benzerlik gösteren beşeri tıbbi ürün.¹



REFERANS TIBBİ ÜRÜN (Referans Biyoteknolojik ilaç)

Kurum (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu-TİTCK), ICH (International Council for Harmonisation-Uluslararası Harmonizasyon Konseyi) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri tarafından bilimsel olarak kabul edilebilir etkinlik, kalite ve güvenliğe sahip olduğu kanıtlanarak, dünyada ilk defa pazara sunulmak üzere tam dosya ile ruhsatlandırılmış biyolojik tıbbi ürün.¹



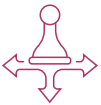
REKOMBİNANT DNA TEKNOLOJİSİ

Rekombinant DNA teknolojisi, ilgili DNA segmentlerini manipüle etmek ve izole etmek için enzimlerin ve çeşitli laboratuvar tekniklerinin kullanılmasını içerir. Bu yöntem, farklı türlerden DNA'yı birleştirmek veya yeni işlevlere sahip genler oluşturmak için kullanılabilir. Ortaya çıkan kopyalar genellikle rekombinant DNA olarak adlandırılır.²



MONOKLONAL ANTİKORLAR (MAK=MAB)

Bir monoklonal hücre dizisinden elde edilen tanımlanmış bir özgünlüğe sahip immüno globülinlerdir (Ig). Biyolojik etkinlikleri, bir liganda (genelde antijen olarak bilinir) spesifik bağlanma özelliği ile karakterize edilir.³



EKSTRAPOLASYON / EXTRAPOLATION

Biyobenzer ilaç için tek bir endikasyondan toplanan tüm verileri (kanıtların bütünü) referans ürünün onaylanan endikasyonlarına bağlayan bilimsel bir gerektir.⁴



DEĞİŞTİRİLEBİLİRLİK / INTERCHANGEABILITY

Devam etmekte olan bir tedavide ilacın başka bir ilaçla değiştirilmesi işlemi. İki şekilde uygulanır: Geçiş veya Otomatik ikame.

● Geçiş / Switching

Tedavisi devam etmekte olan hastada, almakta olduğu ilaçtan tıbbi (etkisizlik, yan etki vb.) veya tıp dışı nedenlerle (geri ödeme, maliyet vb.) hekimin kararı ile başka bir ilaca geçiş yapılması. İki türü vardır: Tekli geçiş veya çoklu geçiş.

● Tekli Geçiş / Single Switch

Tedavi sırasında bir ilaçtan diğerine geçiş (örneğin referans biyoteknolojik ilaçtan biyobenzer ilaca veya tersi)

● Çoklu Geçiş / Multiple Switch

Tedavi sırasında bir ilaçtan diğerine geçip ardından tekrar ilk ilaca veya üçüncü bir ilaca geçiş (örneğin referans biyoteknolojik ilaçtan biyobenzer ilaca ve ardından ya tekrar referans biyoteknolojik ilaca veya başka bir biyobenzer ilaca geçme)

● Otomatik İkame / Auto Substitution

Eczane düzeyinde, reçeteyi yazan hekime bilgi vermeden veya onay almadan bir ürünü başka bir ürünle değiştirme uygulaması⁴



İMMÜNOJENİSİTE / IMMUNOGENICITY

İmmünojenisite, hücrelerin /dokuların bir bağışıklık tepkisini tetikleme yeteneği olarak tanımlanır ve vücudun bağışıklık sistemi tarafından yabancı bir nesne olarak algılanan biyomateryalden kaynaklanır. Bu reaksiyon, nötralize edici veya nötralize edici olmayan anti-ilac antikollarının (Anti-drug antibodies= ADA) üretimine yol açarak, tedavinin terapötik etkilerini etkisiz hale getirebilir ve potansiyel olarak olumsuz etkilere neden olabilir.⁵

TARİHÇE

BİYOTEKNOLOJİDE
KİLOMETRE TAŞLARI



GELENEKSEL DÖNEM 1919-1940



GREGOR MENDEL

Avusturyalı biyolog. Özelliklerin nesiller boyu nasıl kalıtıldığına dair çalışmalarına dayanarak gen kavramını ilk kez ortaya koydu. **1865**



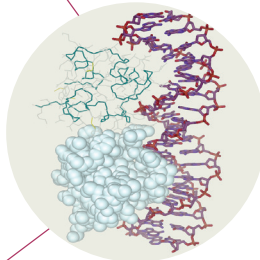
KARL EREKY

Macar ziraat mühendisi. Biyoteknolojinin isim babası. **1919**



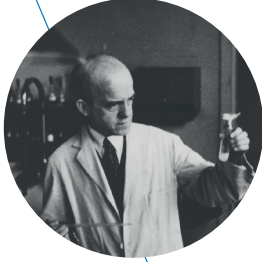
ALEXANDER FLEMING

İskoç hekim. Penisilinin mucidi. **1928**



Proteinler ve **DNA** üzerinde çalışmaların başlaması, 'Moleküler Biyoloji' teriminin ortaya çıkması. **1938**

ARA DÖNEM 1940-1975



OSWALD AVERY

Amerika'lı bakteriyolog. DNA'nın kalıttan sorumlu madde olduğunu belirledi. **1944**



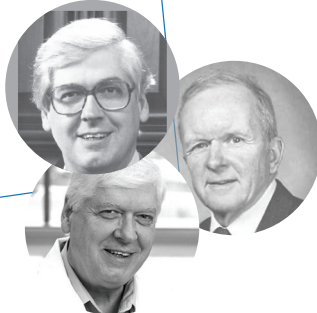
JAMES WATSON VE FRANCIS CRICK

DNA'nın çift sarmallı yapısının keşfi, bilim tarihinde bir dönüm noktası oldu. **1953**



MARSHALL NIRENBERG VE HEINRICH J. MATTHAEI

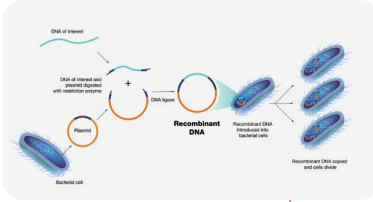
ABD Milli Sağlık Enstitüsü'nde ilk kodon çözüldü. **1961**



HAMILTON O. SMITH, THOMAS J. KELLY VE KENT W. WILCOX

*H. influenza'*dan ilk tip II kısıtlama enzimini izole ve karakterize etti. **1970**

MODERN DÖNEM 1975 - Günümüz



REKOMBİNANT DNA TEKNOLOJİSİ

İlk kez, insan büyüme hormonunun sentezi için kullanıldı ve DNA sekanslama teknolojileri kullanılmaya başlandı. **1977**



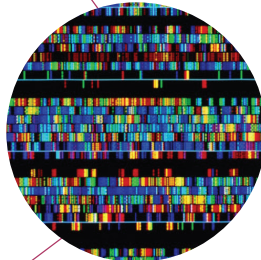
DAVID GOEDEL

İlk rekombinant DNA insan insülinini, *Escherichia coli*'de eksprese edilen insülin A ve B zincirlerinden hazırladı. **1978**
Daha sonra Genentech ve Lilly Humulin® R ve N'yi pazarladı. **1982**



ORTHOCLONE OKT3 (MUROMONAB-CD3)

Ruhsatlanan ilk MAB. Böbrek transplantasyonunda rejeksiyonu önlemede kullanıldı. **1986**



İNSAN GENOM HARİTASI

Science ve Nature dergilerinde yayımlanmasıyla hız kazanan diğer gelişmeler. **2001**

BİYOBENZER İLAÇLARDA İLKLER



AB'de EMA ilk biyobenzer ilaçlar kılavuzunu yayınladı. **Ekim 2005**

REKOMBİNANT İNSAN BÜYÜME HORMONU – RHGH

AB'de EMA tarafından ruhsatlandırılan ilk biyobenzer ilaç. **2006**



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Biyobenzer Tıbbi Ürünlerle İlişkin Kılavuz'u yayımladı. **Ağustos 2008**

FİLGRASTİM

Türkiye'de TİTCK tarafından ruhsatlandırılan ilk biyobenzer ilaç. **Ağustos 2009**

ENOKSAPARİN SODYUM

Biyolojik materyal edinimi suretiyle geliştirilip Türkiye'de üretilen ilk biyobenzer ilaç. **2012**

BİYOBENZER İLAÇLARDA İLKLER

İNFLİKSİMAB

AB'de EMA tarafından ruhsatlandırılan ilk biyobenzer MAB. **2013**

İNFLİKSİMAB

Türkiye'de TİTCK tarafından ruhsatlandırılan ilk biyobenzer MAB. **2014**



FİLGRASİM

ABD'de FDA tarafından ruhsatlandırılan ilk biyobenzer ilaç. **2015**

İNFLİKSİMAB

ABD'de FDA tarafından ruhsatlandırılan ilk biyobenzer MAB. **2016**

FİLGRASİM

Türkiye'de hücre hattından itibaren geliştirilen ve pazara verilen ilk biyobenzer ilaç. **2016**



Türkiye
Biyoteknolojik İlaç ve
Aşı Platformu

BİYOTEKNOLOJİK İLAÇLAR



Son on yılda küresel ilaç pazarında yaşanan değişim sonucu pazarın yapısı kimyasallardan biyolojik moleküllere doğru kaymaktadır. “**Blockbuster**” denilen ve tüm dünyada yüksek satış ciroları elde eden moleküller arasında kimyasal ilaçların sayısı azalmaktadır.

Biyolojik/biyoteknolojik ilaçlara olan evrilme, tedavisi zor hastalıkların (otoimmün hastalıklar, kanser türleri, hematolojik hastalıklar, nadir hastalıklar vb.) iyileştirilmesinde yeni ufuklar açmaktadır.

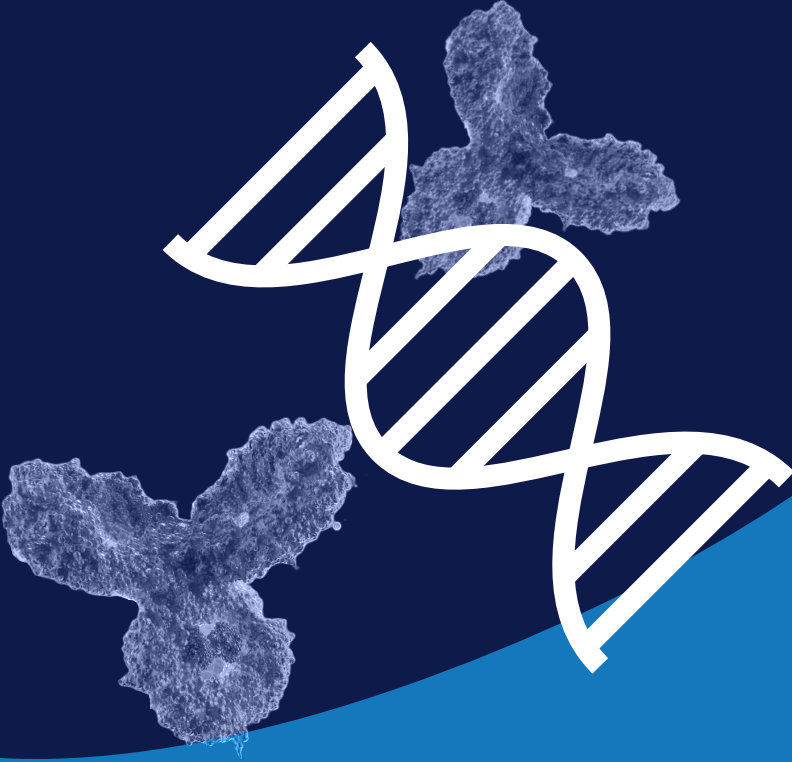
Biyoteknolojinin en çok odaklandığı kanser, otoimmün hastalıklar ve diyabet tedavileri biyolojik ürünler pazarının %60'ından fazlasını oluşturmaktadır.

2021 yıl sonu itibarıyla dünyada en çok satılan ilk 20 ilaç⁶

Etkin madde / İlaç	Farmasötik sınıf	Endikasyon(lar)
1 Comirnaty COVID-19 MRNA aşısı	Biyoteknolojik	COVID-19 enfeksiyon riskini azaltma
2 Adalimumab	Biyoteknolojik	RA, AS, ÜK (*), Crohn hast., Psöriazis
3 Spikevax COVID-19 aşısı	Biyoteknolojik	COVID-19 enfeksiyon riskini azaltma
4 Pembrolizumab	Biyoteknolojik	Malign melanom, çeşitli kanserler
5 Apiksaban	Kimyasal	Antikoagülan
6 Lenalidomid	Kimyasal	Multipl miyelom
7 İbrutinib	Kimyasal	Lenfositik lösemi, Lenfoma
8 Aflibersept	Biyoteknolojik	Maküler dejenerasyon, Diyabetik retinopati
9 Ustekinumab	Biyoteknolojik	ÜK, Crohn hast., Plak Psöriazis, Psöriatik artirit
10 Biktegravir, emtrisitabin ve tenofovir alafenamid	Kimyasal	HIV tedavisi
11 Rivaroksaban	Biyoteknolojik	Derin ven trombozu, Pulmoner emboli
12 Nivolumab	Biyoteknolojik	Melanom, çeşitli kanserler
13 Dulaglutid	Kimyasal	Tip 2 diyabet
14 Dupilumab	Biyoteknolojik	Atopik dermatit, Astım, Nazal polipli kronik rinosinüzit
15 Daratumumab	Biyoteknolojik	Multipl miyelom
16 Kasirivimab/imdevimab (REGEN-COV)	Biyoteknolojik	COVID-19 enfeksiyon riskini azaltma
17 İvakaftor/tezakaftor/ elexakaftor	Kimyasal	Kistik fibrozis
18 Human papillomavirus 9-valent aşı	Biyoteknolojik	HPV'nin neden olduğu kanserler
19 Remdesivir	Kimyasal	Hastaneye yatmayı gerektiren COVID-19 tedavisi
20 Palbosiklib	Kimyasal	HR pozitif ve HER2 negatif meme kanseri

*RA: Romatoid Artrit, AS: Ankilozan Spondilit, ÜK: Ülseratif Kolit
2021 yılında dünyada en fazla satılan ilk 20 ilacın 12 tanesi biyoteknolojik iken 8 tanesi kimyasaldır.

BİYOBENZER İLAÇLARIN YÜKSELİŞİ



Dünyadaki belli başlı pazarlar incelendiğinde, ilk biyobenzer ilaç Avrupa Birliği'nde (AB) 2006 yılında ruhsatlandırıldı, bu molekül **SOMATROPİN** idi. ABD'de ise ilk biyobenzer ilaç AB'den dokuz yıl sonra 2015'te FDA tarafından ruhsatlandırıldı. AB'de tedavide 16 yıla varan tecrübenin sonucunda, biyobenzerlerle tedavi edilen hasta popülasyonu 2020 yılı sonunda 2 milyar hasta/gün sayısını geçmiş durumdadır.⁷

Türkiye'deki durum ise şöyle özetlenebilir. Halihazırda **Türk İlaç Pazarında** referans biyoteknolojik ve biyobenzer ilaç olarak ruhsatlandırılmış 160 biyoteknolojik ilaç biyoteknolojik ilaç (358 form) bulunmaktadır. Bu ürünlerden 127 tanesi (253 form) referans biyoteknolojik ilaç, 33 tanesi (105 form) biyobenzer ilaçtır.



Türk İlaç Sanayi hücre hattı geliştirilmesi, hücre hattı edinimi, biyolojik materyal ve dolum gibi farklı aşamalarda gerçekleştirdiği biyoteknolojik ilaç üretimini 8 marka altında bulunan yaklaşık 32 form ilaç ile pazara sunmaktadır. Endüstrimizi teknolojik anlamda bir üst seviyeye taşıyan bu ürünler 6 üretim tesisinde gerçekleştirilmektedir. Sektöre bugüne kadar sağlanan 1,1 milyar ABD doları tutarındaki yatırım teşvik desteğiyle hayata geçirilen çalışmaların sonucunda, ilaç sanayi son 7 yılda biyoteknolojik ilaçlar içindeki imal ilaç payını kutuda %8 seviyesinden **%33'e**, değerdeki payını ise **%1** seviyesinden **%9'a** çıkartmıştır. Özkaynaklarıyla biyoteknoloji alanında yatırımlarına aralıksız devam eden ilaç sektörünün imalattaki payını, faaliyete geçmek üzere olan ve planlanan yeni tesisler vasıtasıyla çok daha üst seviyelere taşıması beklenmektedir.

Biyobenzer ilaçların 8 tanesi imal, 25 tanesi ise ithaldir.⁸

Biyobenzer İlaçların Yükselişi



Ülkemizde Ruhsatlandırılan Biyobenzer İlaçlar

 İMAL	8	 İTHAL	25
Dolum	5	ABSİKSİMAB	1
ENOKSAPARİN SODYUM	2	ADALİMUMAB	1
EPOETİN ALFA	1	BEVASİZUMAB	3
İNFLİKSİMAB	1	EPOETİN ALFA	3
TRASTUZUMAB	1	EPOETİN ZETA	1
Biyolojik Materyal	1	ETANERSEPT	1
ENOKSAPARİN SODYUM	1	FİLGRASİM	5
Endüstriyel Hücre Hattı Geliştirme	1	İNFLİKSİMAB	1
FİLGRASİM	1	İNSÜLİN GLARJİN	1
Endüstriyel Hücre Hattı Edinimi	1	REKOMBİNANT FAKTÖR VII A	1
İNSÜLİN GLARJİN	1	RİTUKSİMAB	3
		SOMATROPİN	2
		TRASTUZUMAB	2



Türkiye
Biyoteknolojik İlaç ve
Aşı Platformu

BİYOBENZER İLAÇ GELİŞTİRME VE RUHSATLANDIRMA



Biyobenzer İlaç Geliştirme ve Ruhsatlandırma

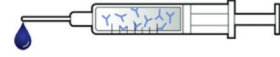


Biyobenzer ilaçların geliştirilmesi oldukça zordur ve pek çok riski de beraberinde getirir. Öncelikle farklı mesleklerden oldukça geniş bir grupla multidisipliner olarak yürütülen bu geliştirme süreci derin bir bilgi ve tecrübenin yanı sıra çok titiz bir çalışmaya ihtiyaç gösterir.

Geliştirme sürecinin ilk aşaması referans biyoteknolojik ilacın farklı serilerinin incelenmesi, analiz edilmesi ve karakterizasyonunun ortaya konması ile başlar. Devamında biyobenzer ilaç hücre hattının oluşturulması, çoğaltılması, saflaştırılması, formülasyonu, stabilitesi ve nihayetinde son ürünün doldurulup etiketlenmesine kadar birçok adımı içeren çok özel bir üretim sürecini kapsar. Sonraki sayfada yer alan şemada bu üretim aşamaları özetlenmiştir.⁹

Biyobenzer İlaç Geliştirme ve Ruhsatlandırma

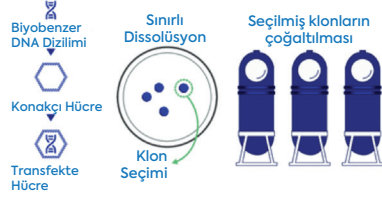
1. Referans biyoteknolojik ilaçta karakterizasyon çalışmaları



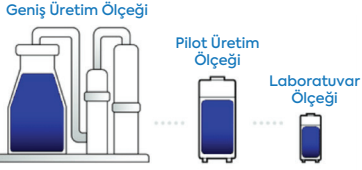
In vitro değerlendirme Analitik değerlendirme

- Biyolojik Aktivite
- Safılık & Safsızlıklar
- Fizikokimyasal Özellikler
- İmmünolojik Özellikler
- Miktar

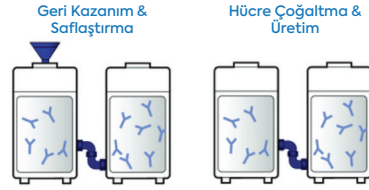
2. Hücre Hattı Geliştirme



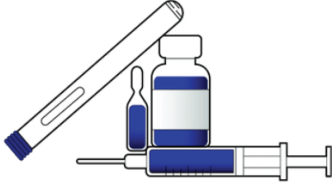
4. Ölçek Büyütme (Scale-up)



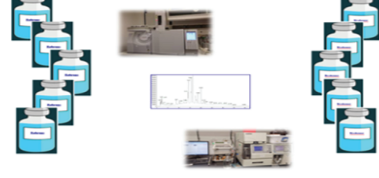
3. Üretim Proses Geliştirme



5. Nihai Biyobenzer İlaç



6. Karşılaştırmalı Karakterizasyon Çalışmaları



8. Ruhsatlandırma ve Geri Ödeme Süreçleri

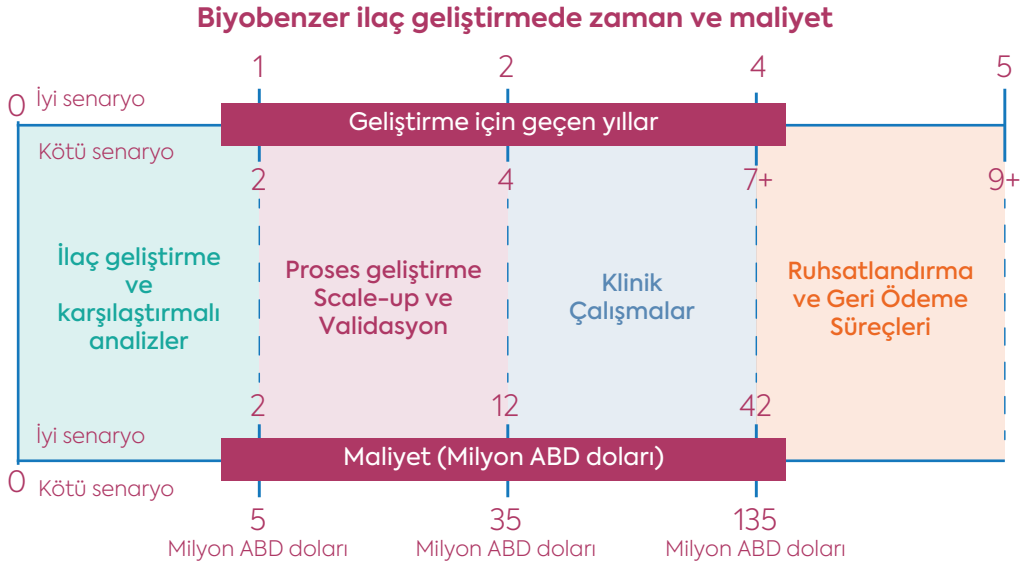


7. Preklinik ve Klinik Çalışmalar



Not: Journal of Crohn's and Colitis, 2019, 259-266'dan bazı ilaveler yapılarak uyarlanmıştır. (Bkz. Kaynak, 9)

Biyobenzer ilaçların geliştirilmesi gerek zaman gerekse maliyet yönünden zorluklarla doludur. Böyle bir geliştirme optimum şartlarda 5 yıl, daha zorlu şartlarda ise 9 yıldan fazla sürebilmektedir. Maliyet ise yaklaşık **42-135 milyon ABD doları** civarındadır.



Kaynak: Sanford C. Bernstein & Co., LLC., Research Division. New York

Biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma onayı ve pazarlama izni, tüm geliştirme programından elde edilen kanıtların toplamı değerlendirildikten sonra vaka bazında ve ilgili sağlık otoritesi tarafından yapılır. Bu otorite Türkiye için TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu) iken, örneğin Avrupa Birliği'nde EMA (European Medicines Agency = Avrupa İlaç Ajansı), Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration = Gıda ve İlaç İdaresi), Avustralya'da TGA (Therapeutic Goods Administration = Terapötik İlaçlar İdaresi), G. Kore'de MFDS'dir. (The Ministry of Food and Drug Safety = Gıda ve İlaç Güvenliği Bakanlığı)

Bu kanıt toplamı, bir ilacın biyobenzer olarak kabul edilip edilemeyeceği değerlendirilirken düzenleyiciler tarafından kullanılan kapsamlı karşılaştırmalı analitik, fonksiyonel, klinik dışı ve klinik PK/PD, etkinlik, güvenlik ve immünojenisite çalışmalarını içerir.

EKSTRAPOOLASYON/ EXTRAPOLATION



Ekstrapolasyon, biyobenzer ilaç için tek bir endikasyondan toplanan kanıtların bütünü referans olarak onaylanan endikasyonlara bağlayan bilimsel bir gerekçedir. Başka bir ifade ile referans biyoteknolojik ilacın onaylanmış bir endikasyonunda yapılmış karşılaştırmalı bir klinik çalışma ile doğrudan incelenmemiş kullanım için biyobenzer ilacın onaylanmasıdır.⁴

Dünyada ekstrapolasyon uygulamaları ülkeden ülkeye, otoriteden otoriteye değişmekle beraber, genel olarak kabul edilen ortak görüş, birden fazla endikasyona sahip ürünlerde, ilacın etkinliği aynı etki mekanizması, benzer reseptörler ve benzer yollar üzerinden ortaya çıkıyorsa ekstrapolasyona uygun olduğu şeklindedir.

Örneğin AB’de EMA, Amerika Birleşik Devletleri’nde FDA ve G. Kore’de MFDS, infliksimab biyobenzeri olan ilacı geliştirme aşamasında referans biyoteknolojik ilaca karşı sadece Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit endikasyonlarında karşılaştırmalı klinik çalışmalar yapılmasına karşılık referans biyoteknolojik ilacın sahip olduğu tüm endikasyonlarda onayladı. Özetle, bu ilacın Psöriazis, Crohn hastalığı ve Ülseratif Kolit endikasyonları da ekstrapole edilerek onaylanmış oldu.

İnfliksimab Endikasyonları	Etanersept Endikasyonları
Romatoid Artrit	Romatoid Artrit
Ankilozan Spondilit	Ankilozan Spondilit
Psöriatik Artrit	Juvenil İdiopatik Artrit
Psöriazis	Psöriatik Artrit
Crohn Hastalığı	Plak Psöriazis
Ülseratif Kolit	

Daha sonraki yıllarda ise EMA, klinik geliştirme programında sadece ankilozan spondilit endikasyonunda karşılaştırmalı klinik çalışması bulunan ikinci infliksimab biyobenzer ilacı referans biyoteknolojik ilacın tüm endikasyonlarında onayladı.

Bir diğer örnek ise etanersept. Klinik geliştirme programında sadece romatoid artrit çalışması bulunan biyobenzer ilaç EMA tarafından referans biyoteknolojik ilacın tüm endikasyonlarında onaylandı.

Ekstrapolasyon, biyobenzer ilacın üzerinde tekrarlanan klinik çalışmalara duyulan ihtiyacı azaltır veya ortadan kaldırır, ancak uygun verilerle bilimsel olarak doğrulanmalıdır.⁴



Türkiye
Biyoteknolojik İlaç ve
Aşı Platformu

DEĞİŞTİRİLEBİLİRLİK / INTERCHANGEABILITY

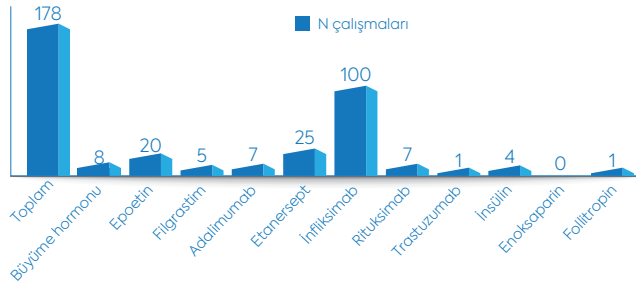


Geçiş / Geçiş ve İkame / Değişirme



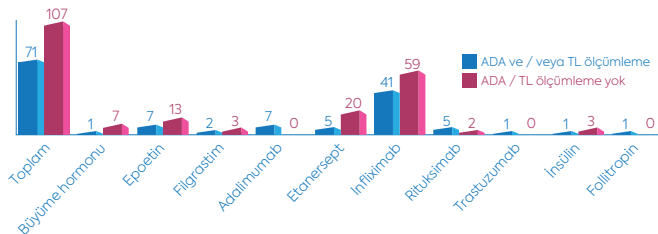
Avrupa ve Avustralya’da değiştirilebilirlik genellikle, reçete yazan doktor tarafından verilen klinik kararlar, belirli bir hastada aynı terapötik amaçla bir ilacı başka bir eşdeğer/biyobenzer ilaçla değiştirme uygulamasına işaret eder ve switching (geçiş) olarak adlandırılır. Amerika Birleşik Devletleri’nde “değiştirilebilir biyobenzer ilaç” terimi, eyalet düzenlemelerine tabi olarak bir eczacının, reçeteyi yazan hekime danışmadan referans ilacı değiştirilebilir biyobenzer bir ilaçla ikame etmesine izin veren düzenleyici bir standardı ifade eder.¹⁰ Özetle değiştirilebilirlik ana başlığının altında geçiş ve ikame alt başlıkları yer alır. Sistematik geçiş reçeteyi yazan tarafından klinik kararlar yapılan değiştirmeyi, ikame ise reçeteyi yazan hekim onayına gerek olmadan eczacı tarafından yapılan değiştirmeyi ifade eder.

Barbier ve arkadaşları tarafından yayımlanan inceleme makalesinde, 20.000’in üzerinde hastada yapılmış 178 switch (geçiş) çalışmasının sonuçları yayınlandı. Referans ve biyobenzer ilaçlardan birbirine geçişle ilgili bu çalışmaların hiçbirinde etkinlikte azalma ve yan etkilerde artış gibi bir durum ortaya çıkmadı.¹¹



Not. Clin Pharmacol Ther. 2020 Oct; 108(4): 734–755’ten uyarlanmıştır (Bkz. Kaynak 11)

ADA (Anti Drug Antibodies) veya TL (Through Level) ölçümlerinde çalışma sayıları



Not. Clin Pharmacol Ther. 2020 Oct; 108(4): 734–755’ten uyarlanmıştır (Bkz. Kaynak 11)

Pekka Kurki ve arkadaşları tarafından AB’de ruhsatlanan biyobenzer MAB’lar ve etanersept üzerinde pazarlama sonrası verilerini ele alan kapsamlı bir çalışma yapılmış ve bütün bu biyobenzer ilaçlarda ruhsatlama öncesi verileri ile tamamen uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Drugs (2021) 81:1881–1896
https://doi.org/10.1007/s40265-021-01601-2

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Check for updates

Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective

Pekka Kurki¹ · Sean Barry² · Ingrid Bourges³ · Panagiota Tsantili⁴ · Elena Wolff-Holz²

Accepted: 30 August 2021 / Published online: 1 October 2021
© The Author(s) 2021

Conclusions In line with previous reports of prelicensing studies of biosimilar mAbs and etanercepts, this study demonstrated comparable efficacy, safety, and immunogenicity compared with the reference products. This is the first study to comprehensively analyze postmarketing surveillance data of the biosimilar mAbs and etanercept. An analysis of more than 1 million patient-treatment years of safety data raised no safety concerns. Based on these data, we argue that biosimilars approved in the EU are highly similar to and interchangeable with their reference products. Thus, additional systematic switch studies are not required to support the switching of patients.

Biyobenzer MAB’lar ve etanerseptlerin ön lisanslama çalışmalarına ilişkin önceki raporlarla uyumlu olarak, bu çalışma şunu göstermiştir; referans biyoteknolojik ilaçlarla karşılaştırıldığında etkinlik, güvenlik ve immünojenisite tamamen karşılaştırılabilir.

Bu, biyobenzer MAB’lar ve etanerseptin pazarlama sonrası gözetim verilerini kapsamlı bir şekilde analiz eden ilk çalışmadır. 1 milyondan fazla hasta-tedavi yılına ait güvenlik verileri analizinde hiçbir güvenlik endişesi oluşmamıştır. Bu verilere dayanarak yazarlar, AB’de ruhsatlandırılmış biyobenzer ilaçların referans biyoteknolojik ilaçlara yüksek oranda benzediğini ve değiştirilebilir olduğunu ve ek sistematik geçiş çalışmalarının hastaların geçişini desteklemek için gerekli olmadığını vurguladılar.¹²

Tüm bu çalışmaların, kanıtların ve uzun yıllara dayalı tecrübelerin ardından EMA, Eylül 2022 tarihinde çok önemli bir karar açıkladı. Bu karara göre AB’de ruhsatlandırılmış tüm biyobenzer ilaçlar kendi referans biyoteknolojik ilaçları ile ve keza eşdeğer biyobenzer ilaçları ile değiştirilebilir.^{13,14}

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
EMA



BIOSIMILARS | REGULATORY

Biosimilars approved in the EU are interchangeable

EMA and the Heads of Medicines Agencies stated that a biosimilar medicine can be used instead of its reference product or an equivalent biosimilar.

GoBI | GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE

HOME | GENERICS | BIOSIMILARS | MORE EDITORIAL SECTIONS

EMA calls for biosimilar interchangeability across the EU

BIOSIMILARS/GENERAL | Posted 23/09/2022

The European Medicines Agency (EMA) and the Heads of Medicines Agencies (HMA) issued on 19 September 2022 a joint statement confirming that biosimilar medicines approved in the European Union (EU) are interchangeable with their reference medicine or with an equivalent biosimilar. This will allow more patients to have access to biological medicines necessary for treating diseases such as cancer, diabetes and rheumatic diseases.



Türkiye
Biyoteknolojik İlaç ve
Aşı Platformu

ÜLKE UYGULAMALARI



ÜLKE UYGULAMALARI



ABD

Ağustos 2022 itibarıyla ABD’de ruhsatlandırılmış biyobenzer ilaçlardan üç tanesi (insülin glarjin, adalimumab ve ranibizumab) FDA tarafından “değiştirilebilir” olarak onaylanmıştır.¹⁵⁻¹⁶ Yakın zamanda 7 ilaç daha bu onayı almayı beklemektedir.¹⁵ ABD’de “değiştirilebilir biyobenzer ilaç” ifadesi reçeteyi yazan hekim onayına gerek olmadan eczacılar tarafından değiştirilebilir anlamına gelmektedir. Bununla ilgili politikaları eyaletler kendileri oluşturmaktadır. ABD’de mevcut 50 eyaletten 46’sında eczacılara FDA tarafından değiştirilebilir onayı verilmiş biyobenzerlerde otomatik ikame izni verilmiştir.¹⁷



AVUSTRALYA

Avustralya Hükümeti, Farmasötik Faydalar Çizelgesi’nde (Pharmaceutical Benefits Schedule=PBS) bir “a” üst simgesiyle (a-flagged) gösterildiği biyobenzer ilaçlara ikame yanlısı bir yaklaşım benimsemiştir. Ancak reçete yazan hekim, reçete formundaki “marka ikamesine izin verilmez” kutucuğunu işaretleyerek eczane düzeyinde marka ikamesini önleyebilir. Avustralya’nın Farmasötik Faydalar Danışma Komitesi (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee=PBAC) tarafından eczane düzeyinde ikame edilebilir kabul edilen ilaçlar, resmi PBS’de “**a bayraklı**” olarak bilinen bir işaret içerir. Bugüne kadar, Avustralya’da onaylanan biyobenzer ilaçlar arasında 8 tanesi “**a bayraklı**” olarak işaretlenmiştir.¹⁸

ÜLKE UYGULAMALARI



KANADA

Kanada ise British Columbia, Alberta, Quebec, Ontario, Northwest Territories, New Brunswick, Nova Scotia gibi eyaletlerinde “**Biyobenzer Geçiş Uygulamaları - Biosimilar Switching Policy**”yi başlattı ve devam ettiriyor. Kasım 2019’da ilk olarak British Columbia eyaletinde başlatılan bu uygulamalar ile belirlenmiş tarihlere kadar, tedavisine referans biyoteknolojik ilaçla başlanmış hastalarda biyobenzer ilaç tedavisine geçiş (switching) bazı özel durumlar dışında (gebelik gibi) zorunlu kılınmıştır.¹⁹



İTALYA

Biyobenzer ilaçların daha çok devreye girmesini destekleyen İtalya, 2017’nin başında aldığı Senato kararı ile bölgesel olarak yapılan ihalelerde yeni bir uygulamayı devreye soktu. Buna göre; önceden ihalesi yapılmış ve 2-3 yıl için alınmış karar verilmiş referans biyoteknolojik ilacın, ihale süresince patentinin bitmesi ve bir veya daha fazla biyobenzer ilacın pazara girmesi halinde; kalan ihale süresine bakılmaksızın 60 gün içerisinde yeni bir ihale açılması ve böylece biyobenzer ilaçların da bir an önce ihaleye dahil edilmesi sağlanmaktadır. Bu uygulama ile hastanelerde biyobenzer ilaç kullanımı teşvik edilmiş olmaktadır.²⁰



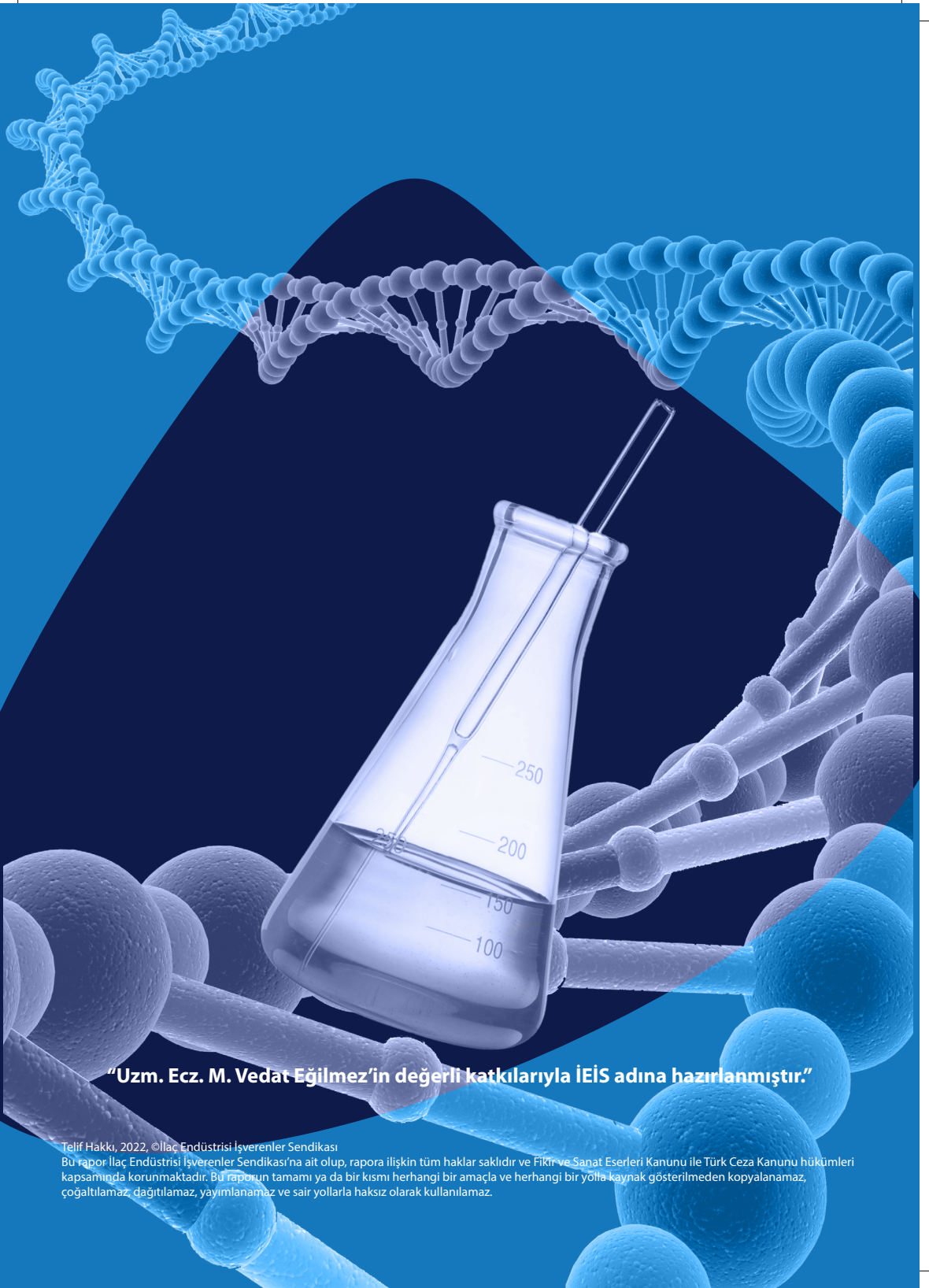
HOLLANDA

Hollanda İlaç Komitesi 2015 yılında aldığı kararla, iyi bir klinik izleme ve hastanın bilgilendirilmesi koşuluyla referans biyoteknolojik ilacın biyobenzer ilaç ile değiştirilebileceğini ve özellikle yeni hastalarda tedaviye biyobenzer ilaç ile başlamanın uygun olacağını tavsiye etmiştir.²¹

Kaynakça



1. TİTCK Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz. Eylül 2021
2. National Human Genome Research Institute:
<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Recombinant-DNA-Technology>
3. Guideline on development, production, characterisation and specification for monoclonal antibodies and related products. European Medicines Agency.21 July 2016
4. John Rp Tesser, Daniel E Furst, Ira Jacobs; Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions. *Biologics: Targets and Therapy* 2017;11
5. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/immunogenicity>
6. Drug Discovery&Development;
<https://www.drugdiscoverytrends.com/50-of-2021s-best-selling-pharmaceuticals/>
7. <https://www.medicinesforeurope.com/biosimilar-medicines/whats-new/?t=infographics&y=2020>
8. İEİS Türkiye Biyoteknolojik İlaç Pazarı Raporu. Ocak-Eylül 2022. www.ieis.org.tr
9. Alessandro Armuzzia , Luisa Avedanob, Kay Grevesonc , Taegyun Kangd; Nurses are Critical in Aiding Patients Transitioning to Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Education and Communication Strategies. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2019, 259–266
10. Duncan Longstaff; Switching from Biologic to Biosimilar: Australia's Unique Approach, SPRUSON&FERGUSON LAWYERS, May 28.2020
11. Liese Barbier, Hans C. Ebbers, Paul Declerck, Steven Simoens, Arnold G. Vulto and Isabelle Huys; The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Oct; 108(4): 734–755.
12. Pekka Kurki, Sean Barry, Ingrid Bourges, Panagiota Tsantili and Elena Wolff-Holz; Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective. *Drugs* (2021) 81:1881-1896.
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf.
14. <https://www.gabonline.net/bosmlars/general/ema-calls-for-bosmlar-nterchangeabltly-across-the-eu>.
15. Tony Hagen; An Interchangeable Biosimilars vs Authorized Biologics Battle May Be Looming. *The American Journal of Managed Care*. October 27.2021.
16. <https://www.gabonline.net/biosimilars/news/fda-approves-first-interchangeable-ranibizumab-biosimilar>.
17. Biosimilars Interchangeability Laws by State. *Cardinal Health*. July 2021.
<https://www.cardinalhealth.com/content/dam/corp/web/documents/publication/Cardinal-Health-Biosimilar-Interchangeability-Laws-by-State.pdf>.
18. Biosimilars in Australia-a-flagging and sustainability. Jan. 2021.
<https://www.gabonline.net/biosimilars/general/Biosimilars-in-Australia-a-flagging-and-sustainability>.
19. www.gabonline.net/biosimilars/general/nova-scotia-canada-implements-biosimilar-switching-policy.
20. <https://www.prnewswire.co.uk/news-releases/the-italian-finance-bill-for-2017-important-news-regarding-biosimilars-606496176.html> - CISION PR Newswire.
21. The Dutch Medicines Board Opinion on Biosimilars:
(www.biosimilars-nederland.nl/wp-content/uploads/2015/09/05-Franken-IBN-030915-franken2.pdf).



“Uzm. Ecz. M. Vedat Eğilmez’in değerli katkılarıyla İEİS adına hazırlanmıştır.”

Telif Hakkı, 2022, ©İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası

Bu rapor İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası'na ait olup, rapora ilişkin tüm haklar saklıdır ve Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu ile Türk Ceza Kanunu hükümleri kapsamında korunmaktadır. Bu raporun tamamı ya da bir kısmı herhangi bir amaçla ve herhangi bir yöle kaynak gösterilmeden kopyalanamaz, çoğaltılamaz, dağıtılamaz, yayımlanamaz ve sair yollarla haksız olarak kullanılamaz.



Türkiye
Biyoteknolojik İlaç ve
Aşı Platformu



İLAC VE KİMYA ENDÜSTRİSİ
ARAŞTIRMA VE GELİŞTİRME YAKFI