



Araştırımcı İlaç Firmaları Derneęi
Association of Research-Based Pharmaceutical Companies

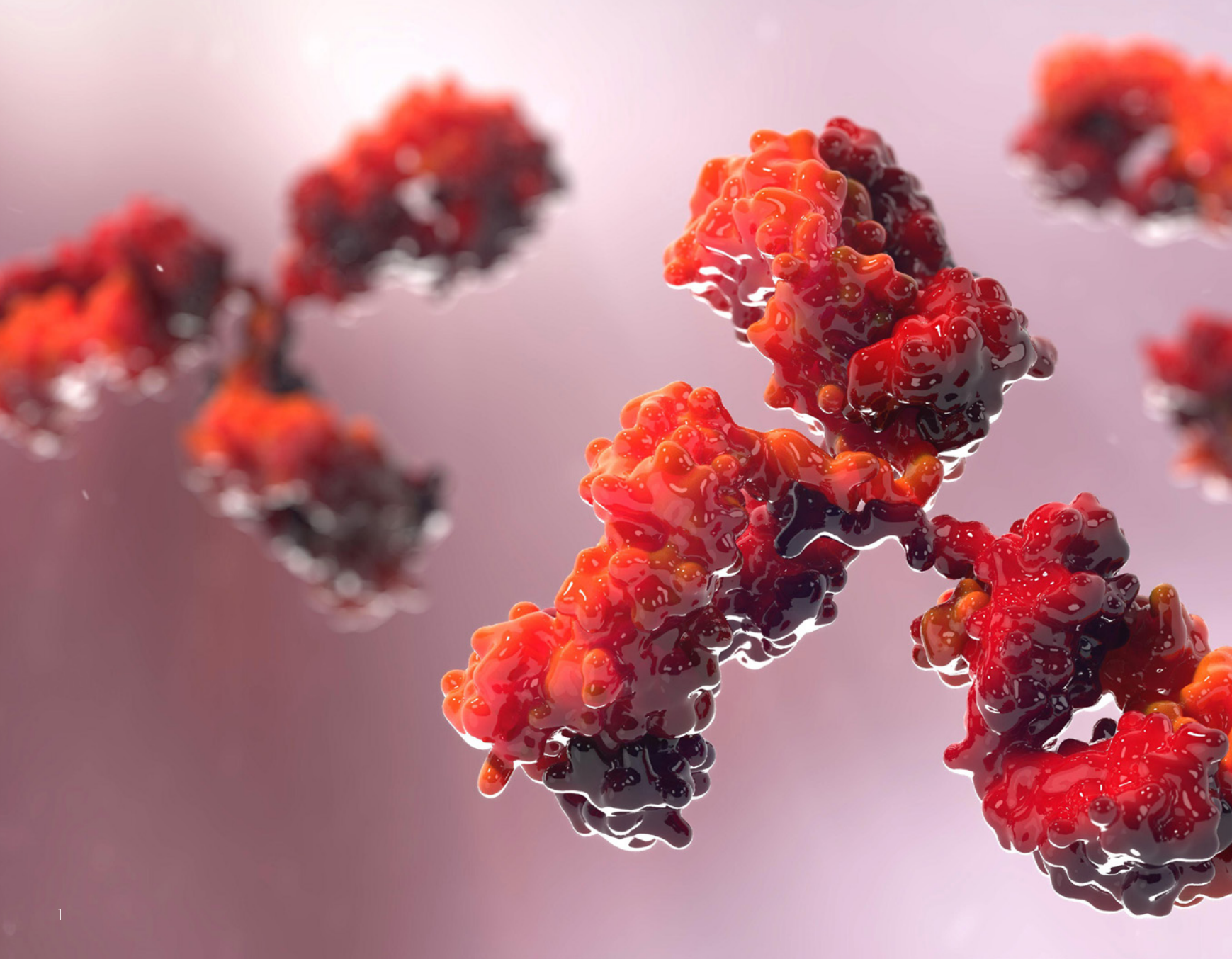
BİYOLOJİK TIBBİ ÜRÜNLERİN ONAYLANMASI VE KULLANIMI

2017

Tüm hakları AİFD'ye aittir, kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve dağıtılamaz.

İçindekiler

Giriş	2
Biyolojik İlaç Tanımı ve Üretim Süreci	4
Biyobenzer Ürün Tanımı.....	6
Biyobenzer Ürünlerin Benzerliğinin Kanıtlanması ve Ruhsatlandırılması.....	7
Biyobenzer Ürünlerin Geliştirilmesi	10
Biyobenzer Ürünlerin Geliştirilme Aşamaları	11
Ekstrapolasyon	13
Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatı	15
Farmakovijilans ve Risk Yönetim Planı	17
Biyolojik Ürünlerin İzlenebilirliği	19
Değiştirilebilirlik ve Eczane Düzeyinde İkame.....	21
Karşılaştırma Çalışmaları Olmayan Biyolojik Ürünler.....	23
Fikri Mülkiyet Hakları ve Veri Koruması	26
Özet.....	27
Referanslar	29





Giriş

Biyolojik tıbbi ürünler (biyolojik ilaçlar), yaşamı tehdit edici ve zayıf düşürücü bazı hastalıkların tedavisini kökten değiştirmiştir.

Karşılanmamış tedavi ihtiyaçlarına yönelik yeni biyolojik ürünlerin keşfedilme potansiyeli hala yüksektir.

Biyoteknolojik yöntemler, klinik ve epidemiyolojik açıdan pek çok ciddi hastalık için yeni tedavilerin geliştirilmesini mümkün hale getirmekte ve nüfusun artan sağlık ihtiyacına çözümler üretebilmektedirler.

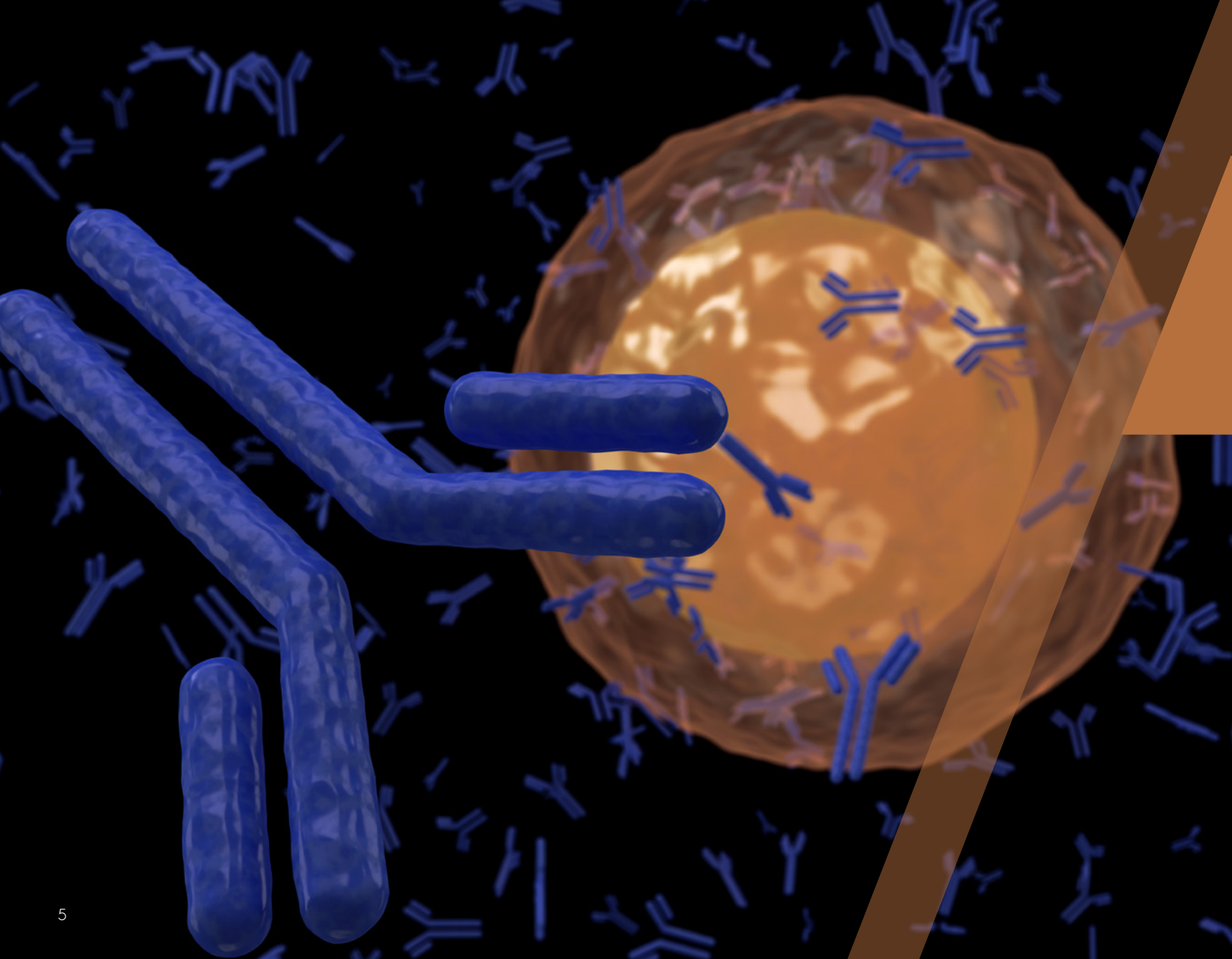


Biyolojik İlaç Tanımı ve Üretim Süreci

Biyolojik ilaçlar¹, biyolojik kaynakları veya bunlardan türetilmiş bir veya birden fazla etkin maddeyi içeren ilaçlardır. Bunlardan bazıları insan vücudunda zaten mevcut olup örnekler arasında proteinler, insülin, büyüme hormonu ve eritropoetinler yer almaktadır. Biyolojik ilaçların etkin maddeleri, biyolojik olmayan ilaçların etkin maddelerinin molekül yapısına kıyasla daha büyük ve karmaşıktır.

Biyolojik ilaçlar canlı sistemler kullanılarak, genellikle bir proteinin bir canlı hücrede (bakteri veya memeli hücresi gibi) yeniden üretilmesi ile elde edilir. Biyolojik ilaçların özellikleri büyük oranda üretim sürecinin koşullarına dayanır ve “süreç, üründür” denir. Üretimdeki küçük değişiklikler bile nihai ürünü değişikliğe uğratabilir. Bu nedenle, biyolojik ilaçların üretim süreçlerinin iyi tasarlanması, sağlam, güvenilir ve tam kontrollü olması gerekmektedir. İyi üretim uygulamaları, validasyon ve belirlenmiş spesifikasyonlar bu ürünlerin zaman içerisinde güvenliliğinin ve etkililiğinin sağlanması açısından çok önemlidir. Biyolojik ilaçlar, üretim süreci boyunca yaklaşık 250 testten geçer.

Biyolojik ürünlere benzersiz özellikler kazandıran üretim sürecinin kendisidir.



Biyobenzer Ürün Tanımı

Biyobenzer ürün¹, mevcut bir biyolojik ürüne (referans ürün) yüksek düzeyde benzerlik gösterecek şekilde geliştirilmiş bir biyolojik üründür. Biyobenzerler, daha basit kimyasal yapılara sahip olan ve referans ürünleri ile birebir aynı olduğu düşünülen jenerikler ile aynı değildir.

Biyobenzerler, referans ürünün yalnızca “benzeri” olabilir, farklı süreçler nedeniyle iki ürün arasında bazı farklılıklar olabileceği kabul edilir ve sürecin kendisi “ürün” olarak tanımlanır. Bir biyobenzer ve onun referans ürünü, farklı hücre dizileri ve üretim süreçleri ile üretildikleri için birbirinin yapısal olarak aynısı değildir, ancak ürünler yüksek düzeyde benzerdir. Kalite, güvenlik ve etkililik bakımından önemli bir farklılık bulunmamaktadır.

Biyobenzer Ürünlerin Benzerliğinin Kanıtlanması ve Ruhsatlandırılması



Bilimsel veriye dayalı ilaç ruhsatlandırma standartları hasta güvenliği açısından temel öneme sahiptir. Biyolojik ilaçların karmaşık yapısından dolayı, biyobenzer ilaçların jenerik ilaçlardan farklı ruhsatlandırma standartları vardır. Biyobenzerlerin değerlendirilmesi, biyolojik ilaçların ve üretim süreçlerinin belirgin özelliklerine göre tanımlanmış bir onay yolu gerektirir. **Biyobenzerler, referans ürünle analitik olarak karşılaştırılmalı, belirlenen farklılıklar değerlendirilerek gerekçelendirilmeli ve ürünün güvenlik ve etkililiği klinik çalışmalarla desteklenmelidir.**

“Biyobenzerlik”, referans ürünün biyobenzer ürüne benzerliğini değerlendiren biyobenzer karşılaştırmasının sonuçlarına dayanarak oluşturulur.

Ar-Ge programı; iki ürünün etkililiği ve güvenliliğinin benzerliğini karşılaştırmak üzere kalite çalışmalarından (fiziksel, kimyasal ve biyolojik) başlayan, klinik dışı ve doğrulayıcı klinik karşılaştırmalı

çalışmalar ile devam eden, immünojenisite çalışmalarını da referans ürün ile karşılaştırmalı olarak içerecek şekilde tasarlanmalıdır. 2005 yılında Avrupa İlaç Kurumu (EMA), ilk kez biyobenzer ilaç ruhsatlandırmasına yönelik özel bir ruhsatlandırma süreci uygulamaya başlamıştır.²

Ayrıca, 2009 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), biyobenzer ilaçların geliştirilmesi ve değerlendirilmesine yönelik olarak, ülkeler için detaylı bir plan işlevi gören kılavuzlar geliştirmiştir.³

En son 2016 yılının Ekim ayında DSÖ tarafından monoklonal antikorların benzer biyoterapötik ürün olarak değerlendirilmesine yönelik bir kılavuz yayınlanmıştır.⁴

DSÖ kılavuzlarında özetlenen minimum standartlar, biyobenzer ürünlere yönelik hem kısa bir onay yolu sağlamak, hem de kaliteli, güvenli ve etkili ilaç standartlarını korumak için geliştirilmiştir.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



World Health
Organization





WORLD
- EUROPE
- AMERICA
- ASIA
- AFRICA



RESEARCH
ANALYSIS
MARKETING
STRATEGY
DEVELOPMENT
IMPLEMENTATION
EVALUATION
ADJUSTMENT
MONITORING
REPORTING



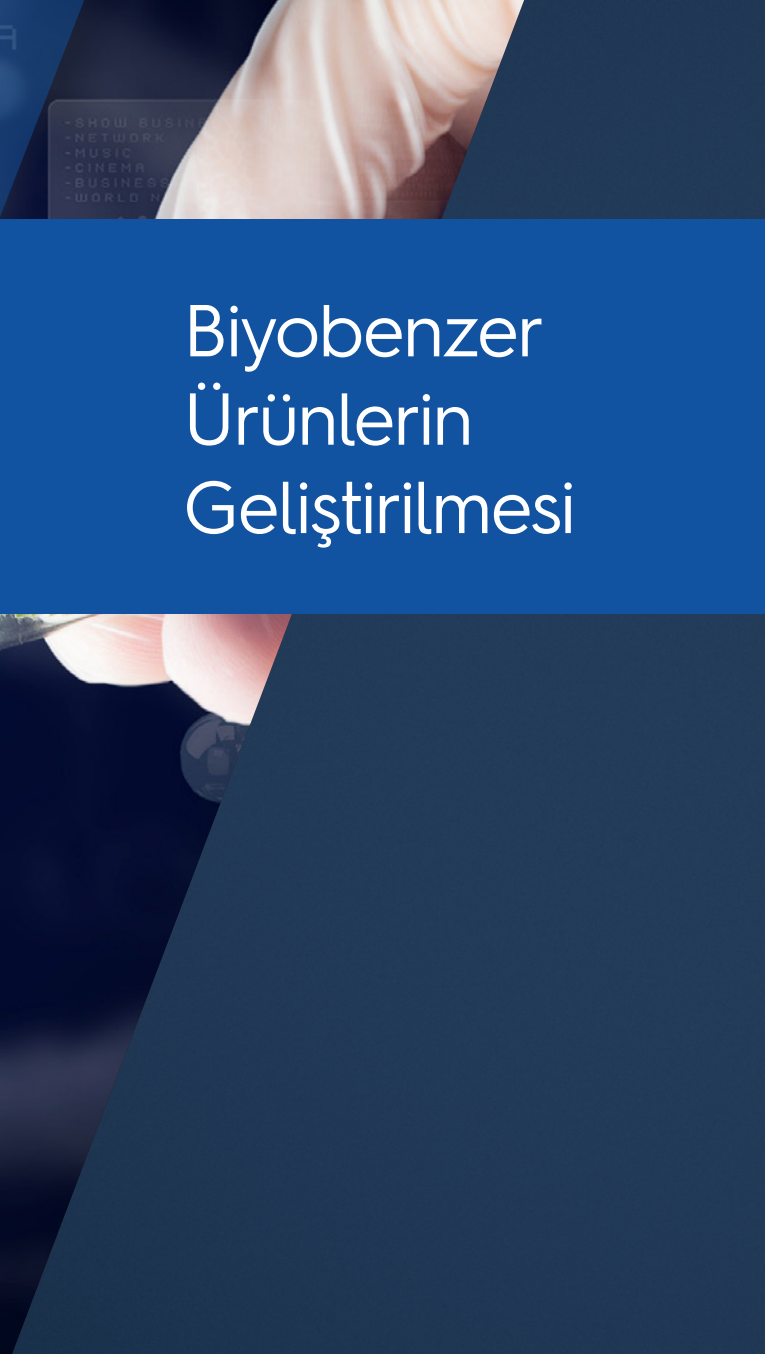
RESEARCH
ANALYSIS
MARKETING
STRATEGY
DEVELOPMENT
IMPLEMENTATION
EVALUATION
ADJUSTMENT
MONITORING
REPORTING

WORK SEARCH



- SHOW BUS
- NETWORK
- MUSIC
- CINEMA
- BUSINESS
- WORLD

- CULTU
- ECON
- FINA
- BUS
- NEW



Biyobenzer Ürünlerin Geliştirilmesi

Biyobenzer ürünlerin geliştirilmesi sırasında, Totality of Evidence (ToE-Kanıt Bütünselliği) olarak bilinen geliştirme çalışmaları sırasındaki tüm aşamaların toplamından elde edilen sonuçların dikkate alındığı bir yaklaşımın benimsenmesi önemlidir. Biyobenzer geliştirilmesi sırasında olması gereken klinik ve klinik dışı aşamalar şu şekilde gösterilmiştir. Bu aşamaların her biri uygun bilimsel yöntemler kullanılıp kalite, güvenlik ve etkinlik ile ilgili benzerliği kanıtlamak için yapılmalıdır.

Biyobenzer Ürünlerin Geliştirilme Aşamaları

1

Analitik
karakterizasyon
(Yapı & Fonksiyon)

2

Hayvan çalışmaları
(Toksosite, FK/FD &
İmmünojenisite)

3

Klinik Farmakoloji
(İnsan FK/FD &
İmmünojenisite)

4

Klinik doğrulama
(Etkililik, Güvenlilik,
İmmünojenisite)
Onay sonrası çalışmalar/
Farmakovijilans

Analitik karakterizasyon, fizikokimyasal ve fonksiyonel benzerliği gösteren temel aşamadır. Bu aşamada, referans ürünle olan farklılıklar minimize edilmeli ve bu farklılıkların etkileri dikkate alınmalıdır. Analitik metotlar, protein yapısı karakterizasyonu ve referans ürüne göre biyobenzer ürünün biyolojik aktivitesini ölçümleyebilecek yeterlilikte olmalıdır.

Hayvanlarda yapılan toksisite, karşılaştırmalı FK/FD ve immünojenisite çalışmaları ToE'yi ve dolayısıyla biyobenzerliği destekler. Ancak bu sonuçlar; insan FK/FD ve immünojenisite çalışmalarının yerini alamaz.

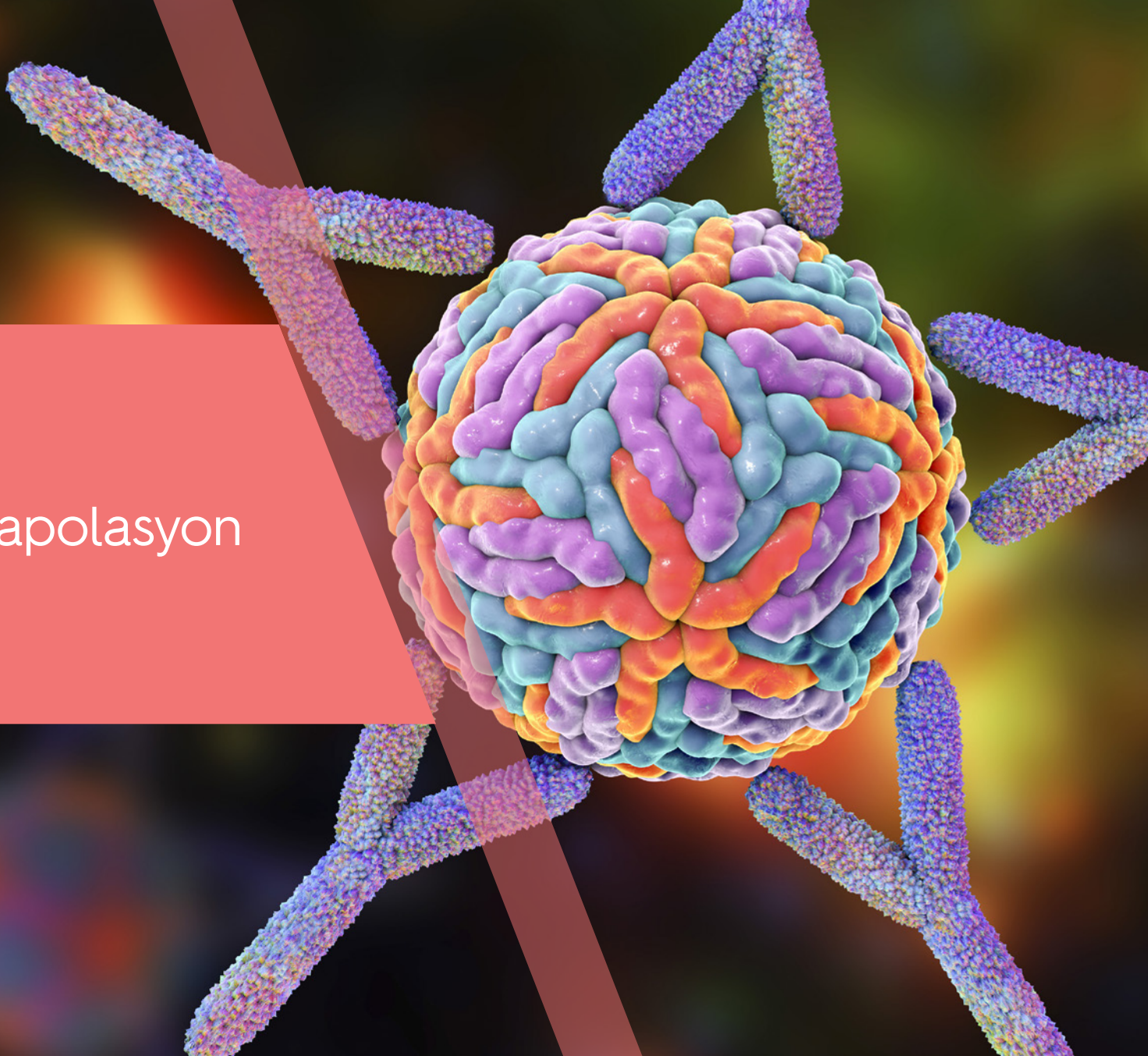
Klinik farmakoloji kapsamında **insanda yapılan FK/FD** ve immünojenisite çalışmaları, biyobenzer değerlendirmesindeki en önemli aşamadır. Kinetik benzerlik, klinik etkililik, eşdeğer potens ve biyolojik aktivite açısından benzerliği değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalardır. Klinik farmakoloji çalışmalarındaki kritik konular; çalışma dizaynı, seçilen referans ürün, çalışmaya dahil edilen popülasyon, FD marker

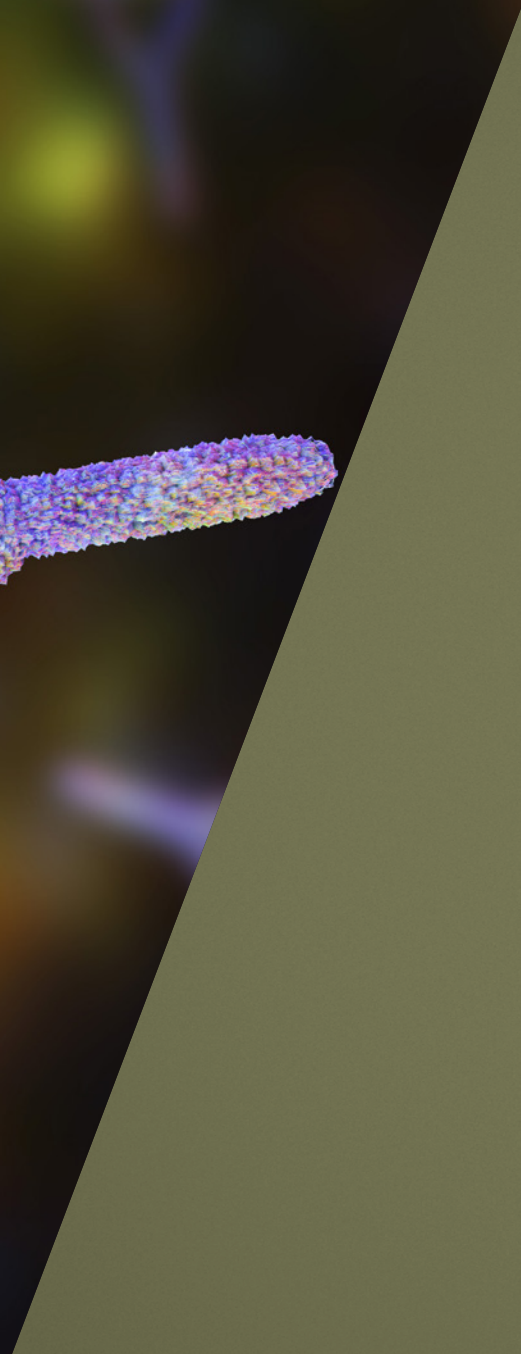
ve çalışma sonlanım noktası, doz ve uygulama yolu olup çalışma kapsamında yer almalıdır.

Klinik confirmasyon aşamasında ürünün **güvenliliğinin ve etkililiğinin** kanıtlandığı karşılaştırmalı çalışmaların sonucu alınır. Amaç, referans ürün ile karşılaştırıldığında biyobenzer ürünün aktivitesinin klinik olarak anlamlı bir farklılık göstermemesi ve benzer immünojenisite gösterdiğini ispatlamaktır. İmmünojenisite modelleme ile öngörülemez, mutlaka ilgili hasta popülasyonu ile yapılmış klinik değerlendirme gerektirir.

Gerekli görülen klinik ve klinik dışı veri miktarı ürüne veya ürün sınıfına, en güncel analitik yöntemler kullanılarak biyobenzer ürün ve referans ürün arasında gözlemlenen veya potansiyel farklılıklar hakkında elde edilen özelliklerin kapsamına ve ilgili ürün sınıfındaki klinik deneyime (örneğin, spesifik bir endikasyondaki güvenlik/immünojenisite kaygılarına) bağlıdır. Her bir ürün sınıfının ve her ürünün ayrı değerlendirilmesi gerekir.³

Ekstrapolasyon





Referans ürün, birden daha fazla terapötik endikasyona sahip olabilir. Biyobenzer bir ürün, referans ürünün onaylanmış bir endikasyonu için ruhsat gerekliliklerini karşıladığında, klinik verilerin farklı bir endikasyonda kullanımı desteklemek üzere otomatik olarak ekstrapole edilmesinin uygun olduğu varsayılmamalıdır. Biyobenzer ürünün bir endikasyondaki klinik verilerinin referans ürünün diğer endikasyonlarına ekstrapole edilmesi sağlam bilimsel gerekçelere dayanmalıdır. Bu gerekçeler aşağıdakilerin uygun şekilde değerlendirilmesini gerektirir:⁵

- Referans ürün ile biyobenzer ürünün etki mekanizmalarının aynı olması ve yeterli düzeyde anlaşılmış olması
- Karşılaştırmalı klinik çalışmanın, güvenlik, etkililik ve immünojenisitedeki potansiyel farklara en duyarlı dizaynda gerçekleştirilmiş olması
- Klinik çalışma yapılan ve yapılmayan endikasyonlar arasındaki risk-fayda dengesindeki farklar
- Aynı endikasyon içinde ve farklı endikasyonlar arasında hasta popülasyonları arasındaki farklar

Biyobenzer ürünlerin ekstrapolasyonuna ilişkin karmaşık hususlar, biyobenzer

çalışmalarının ve biyobenzer ruhsat başvurularına ilişkin idari incelemenin sadece teknik, analitik bir düzeye indirgenemeyeceğini doğrulamaktadır. Bir endikasyonda onaylanmış olan güvenlik ve etkililiğin, bir başka endikasyon için geçerli olup olmadığının açık olmadığı durumlarda, ilave verilere ihtiyaç duyulacaktır. Ekstrapolasyon, veri bütünlüğü ışığında - örnek olarak, kalite, klinik dışı ve klinik veriler - değerlendirilmelidir. Ekstrapolasyon gerekçesi değerlendirilirken hasta güvenliği için potansiyel risk dikkate alınmalıdır.

İmmünojenisite; uygulama yolu, dozlama rejimi, hasta ile ilgili faktörler ve hastalık ile ilgili faktörler (örnek olarak, ilaçların birlikte uygulanması, hastalığın tipi, bağışıklık durumu vb.) dahil olmak üzere birden çok faktöre bağlıdır. Dolayısıyla, immünojenisite endikasyonlar arasında farklılık gösterebilir. İmmünojenisitenin, üzerinde çalışılan endikasyondan/ uygulama yolundan, referans ürünün diğer kullanımlarına ekstrapolasyonu gerekçelendirilmelidir.

Ekstrapolasyon kararında EMA ve DSÖ tarafından molekül spesifik kılavuzlarda yer alan gereklilikler de dikkate alınmalıdır.

Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatı



Biyobenzer ürünler referans ürünleriyle aynı olmadığından, jenerik bir üründe, etiketlendirme yaklaşımı biyobenzer bir ürünün Kısa Ürün Bilgisi / Kullanma Talimatı için uygun değildir. Hem referans üründen, hem de biyobenzer üründen alınan veri ve/veya bilgilerden oluşan bir **'birleştirilmiş ürün bilgisi'**; biyobenzer ürünlerin gelişimi, değerlendirilmesi için daha uygun, ruhsatlandırılması için tanımlanmış ayrı düzenleyici kurallar ile de uyumlu olacaktır.

Birleştirilmiş biyobenzer ürün bilgisi, sağlık mesleği mensupları tarafından bilgiye dayalı kararlar alınmasını sağlayarak ürünün güvenli ve doğru kullanımını destekleyecektir.

Şeffaf bir ürün bilgisi biyobenzerlerin daha iyi anlaşılmasını ve kabul edilmesini sağlamada kritik bir rol oynayacaktır.

Bunun yanı sıra gerekli tüm bilgilerin Kısa Ürün Bilgisi / Kullanma Talimatına dahil edilmesi, sağlık mesleği mensuplarını bilgilendirmeye yönelik kilit bir rol oynayacaktır.

Biyobenzer bir ürünün Kısa Ürün Bilgisi, ürünün biyobenzer olduğunu net bir şekilde belirtmeli ve biyobenzerliği (örneğin hangi endikasyonda olduğunu) kanıtlamak için yürütülen karşılaştırmalı çalışmaları açıklamalı veya sunmalıdır.

Son olarak, ürün bilgisinde sunulan verilerin kaynağının her zaman net olması gerekir. (örneğin sunulan verilerin referans ürünle yapılmış bir çalışmadan alınmış olması durumunda, bunun belirtilmesi gerekir)

Farmakovijilans ve Risk Yönetim Planı

Biyobenzerler, referans ürün ile aynı olmadıkları için advers olayların düzenli ve doğru bir biçimde izlenmesi ve hastaların, hekimleri tarafından seçilen ilacı kullandığından emin olunması gerekmektedir.

Her yeni onaylanan üründe olduğu gibi, nadir, ancak potansiyel olarak ciddi güvenlilik riskleri, ruhsat onayı öncesi klinik çalışmalar sırasında tespit edilemeyebilir; çünkü klinik araştırma örnekleminin büyüklüğü muhtemelen nadir olayları değerlendirmek için yeterli olmayabilir.

Bu nedenle, biyobenzerlerin klinik güvenliliği (referans ürünlerinde olduğu gibi), devam eden risk-fayda değerlendirmesini kapsayacak şekilde, onay sonrasındaki aşamada devamlılık arzeden bir biçimde yakın olarak izlenmelidir.

4 Ağustos 2016'da EMA'da yayınlanan İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu'nda⁶ biyolojik ürünlere spesifik farmakovijilans gereklilikleri detaylı olarak belirtilmiştir.

Risk Yönetim Planı

Tüm yeni onaylanmış tıbbi ürünlerle ilişkili sınırlı sayıda hasta deneyimi mevcuttur. Bundan kaynaklanan potansiyel riskleri tanımlamak ve izlemek için Risk Yönetim Planı önemli bir araçtır. Ruhsatlandırma prosedürü çerçevesinde başvuru sahibi, güncel uluslararası mevzuat ve farmakovijilans kılavuzlarına uygun olarak, farmakovijilans sistemi ve risk yönetim planını sunmalıdır.

Risk Yönetim Planı, referans ürünün kullanımı ile ilişkili olarak belirlenmiş ve potansiyel riskleri göz önünde bulundurmalıdır ve bu hususların pazarlama sonrasındaki takip döneminde nasıl ele alınacağını detaylandırmalıdır.

Biyolojik ürünlerde immünojenisite riski yüksektir. İmmünojenisite, bu bağlamda özel olarak ele alınmalıdır. Referans tıbbi ürün veya ürün sınıfı üzerinde uygulanan herhangi bir spesifik güvenlik izlemi, biyobenzerin farmakovijilans planında yeterli düzeyde ele alınmalıdır.

Bütün biyolojik ürünlerde olduğu gibi biyobenzer ürünler için de bir Risk Yönetim Planı gerekmektedir. Risk Yönetim Planı genelde her zaman rutin farmakovijilans içerecektir ve bazı durumlarda, bir referans üründe olduğu gibi, ek önlemler de gerekli olacaktır.

Referans ürünlerde olduğu gibi, biyobenzer ürünlerin de pazarlama sonrası gözlenen ve Risk Yönetim Planı kapsamında alınan advers olay bildirimleri Periyodik Güvenlik Güncelleme raporları çerçevesinde değerlendirilerek, ortaya çıkan risk-fayda analizine göre KÜB/KT'leri güncellenmelidir.

A conceptual image showing a human hand reaching towards a glowing, yellow-orange digital node. The node is part of a larger network of white spheres connected by thin white lines, resembling a molecular or data network. The background is dark with a grid of light lines. A large, semi-transparent orange diagonal band runs across the image, partially obscuring the hand and the network.

Biyolojik Ürünlerin İzlenebilirliği

Biyolojik ürünlerin kendilerine has özelliklerinden dolayı (örneğin üretim sürecinin karmaşıklığı, immünojenisiteyi), aynı INN'e (Uluslararası Mülkiyeti Haiz Olmayan İsimlendirme) sahip farklı ürünlerin kolaylıkla ayırt edilebilmesi; yeni ortaya çıkan ve ürüne özel güvenlik endişeleri ile immünojenisiteyi hızlıca tespit etmek ve ürün yaşam döngüsü içinde değerlendirilmesini sağlamak için esastır.

Şüpheli ürünün kesin olarak tanımlanmasını sağlamak için, Advers Reaksiyon Bildirim Formu'nda, diğer ürünlerde olduğu gibi biyolojik ürünlerin marka adı ve seri numarası belirtilmelidir.

Hâlihazırda Türkiye'de 15 Nisan 2014 tarihli "İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik"te yer almakla birlikte formda bu bölüm kalite ile ilgili bir şikayet söz konusu olduğunda doldurulduğundan, güvenlikle ilgili bildirimlerde uygulamada sorunlar olduğu gözlenmektedir.

Biyolojik ürünlerin izlenebilirliğini ve hasta güvenliğini iyileştirmek amacıyla DSÖ tarafından "Biyolojik Niteleyici (BQ)" programı sponsor ve ilaç otoriteleri için ilave bir mekanizma olarak önerilmektedir. Biyolojik Niteleyici, INN ile birlikte kullanılacak, rastgele atanmış dört sessiz harften oluşmaktadır. İleriye dönük ve imkan halinde geriye dönük mevcut bir INN'i olan tüm biyolojik ürünlere uygulanabilir.

Özetle;

Hasta sağlık kayıtlarında ve advers olay raporlarında biyolojik ürünleri belirlemek için INN yerine marka adının tercih edildiği kullanıma ek olarak, bir biyolojik niteleyicinin kullanımı hekimlerin biyobenzer ürünleri tanımlamalarını ve reçeteleri eczacı ve hastalara doğru olarak bildirmelerini sağlayacaktır.

DSÖ Biyolojik Niteleyici (BQ); mevcut tüm farklı küresel sistemlere bağlantı sağlayarak, sağlam bir izlenebilirlik ve takibi, tam raporlamayı ve advers olayların doğru ürüne atfedilmesini mümkün

kılmaktadır. Böylece, küresel düzeyde hasta güvenliğini artıracaktır. Bu sebeple, sağlık otoritelerinin DSÖ Biyolojik Niteleyici sistemini küresel düzeyde benimseyerek, farklı ek yerel niteleyici sistemlerinin çoğalmasını önlemeleri şiddetle tavsiye edilmektedir. Advers olayların raporlanması sırasında seri numaralarının kaydedilmesi çok önemlidir. Bu uygulama, sinyallerin, üretim sürecindeki belirli değişikliklere atfedilmesine olanak sağlar.

Ticari isim/INN + BQ ve seri numarası takibi; uygun araç ve sistemlerin ilgili tüm paydaş grupları tarafından aktif olarak kullanılmasını ve öneminin iyi bir şekilde anlaşılmasını gerektirir.

DSÖ'nün; doğru farmakovijilans uygulamaları için hekimlerin, eczacıların ve hastaların biyolojik ürünleri kolayca ayırt edebilmesi adına, ürüne özel izlenebilirlik sağlayacak bu önerisi, yakın zamanda INN kullanan ülkelerde pilot proje olarak hayata geçirilecek olup, sonuçlarının takibi ülkemizdeki uygulamaya yönelik bizlere de ipuçları verecektir.

Değiştirilebilirlik ve Eczane Düzeyinde İkame

Değiştirilebilirlik kararı için, biyolojik ürünlerin;

- referans ürünle biyobenzer olup olmadığı,
- herhangi bir hastada referans ürünle aynı klinik sonuçları üretmelerinin beklenip beklenmeyeceği,
- bir kişide birden çok kere uygulanan bir biyolojik üründe biyolojik ürün ve referans ürünün dönüşümlü olarak veya
- birbirinin yerine kullanılmasındaki güvenlik veya azalmış etkinlik riskinin, referans ürünün bu şekilde dönüşümü veya
- birbirinin yerine kullanım olmadan kullanılmasındaki riskten daha fazla olmadığı,

değerlendirilmelidir.

Bir biyobenzer ürünün ilgili referans biyolojik ürüne biyobenzerliğinin gösterilmesi, herhangi bir hastada tamamen aynı etkililiği ve güvenliliği sağlayacakları ve bu iki ürünün birbirleri ile “değiştirilebilir” olarak değerlendirilebilecekleri anlamına gelmemektedir.

Biyolojik ilaçlar arasındaki “değiştirilebilirlik” ve “geçiş” kararı bilimsel verilere dayalı olmalıdır.

Değiştirilebilirlik kararı, sadece değiştirilebilirliği kanıtlamak üzere tasarlanmış klinik çalışma verileri doğrultusunda verilmelidir.

Bir hastanın hangi tedaviyi kullanacağı hakkındaki nihai karar hekiminin olmalıdır. Hastaların bireysel ihtiyacını en iyi kendi hekimleri değerlendirebilir. Hastalar da bu süreçte yeterince bilgilendirilmeli ve hekiminin aşağıda belirtilenleri değerlendirerek reçetelediği bir biyolojik ürünü almakta olduğu konusunda farkındalığı olmalıdır:

- Mevcut tüm terapötik seçenekler,
- Farklı tedavilerin potansiyel riskleri ve faydaları,
- Ürünler arasındaki farklar - örneğin farklı uygulama cihazları,
- Yeni tedavinin güvenilirliğini ve etkililiğini yeterince izleme ihtiyacı (örneğin hasta antikorlarının ölçümü, klinik kayıtların oluşturulması ve hasta anketleri vasıtasıyla klinik sonuçların ölçümü gibi...)

Bu nedenle; Eczane düzeyinde ikame yapılmamalıdır.

Bu konuda izlenecek politikalar, klinik seçeneğin bağımsızlığı ve hekimin tedavi özgürlüğü hakkını gözetmeli ve güvence altına alınmalıdır. Böylece tedavinin devamına ve hekimler ve/veya hastaların tıbbi sebeplere dayalı olarak seçtikleri biyolojik ürünü talep etme esnekliğine olanak tanınmalıdır.



Karşılaştırma Çalışmaları Olmayan Biyolojik Ürünler

Karşılaştırma Çalışmaları Olmayan Biyolojik Ürünler (Non-comparable Biotherapeutic Product) terimi başka bir biyolojik ürünü “kopya” etme amacı taşıyan, mevcut ruhsatlı bir referans biyolojik ürün ile doğrudan karşılaştırılmamış biyolojik tıbbi ürünleri tanımlamak amacıyla önerilmektedir.⁷

Bu ürünler Dünya Sağlık Örgütü’nün Benzer Biyoterapötik Ürün kılavuzlarına uygun kalite, güvenlik ve etkinlik çalışmaları yapılmadan ruhsatlandırılan ürünlerdir.⁸

Karşılaştırma çalışmaları olmayan biyolojik ürünlerin klinik profilinin referans ürün ile aynı olması beklenemez ve referans ürün ile benzerliği gösteren kaliteli, başa baş değerlendirmeler ve/veya

karşılaştırmalı klinik veriler bulunmaması nedeniyle bu ürünlerin klinik profilleri bilinmemektedir.

Mevcut ruhsatlı bir referans biyolojik ürünü kopyalamayı amaçlayan, biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırılmasına ilişkin DSÖ kriterlerini taşımayan veya bunlarla uyumlu olmayan (kalite ve klinik dışı özelliklerin yanı sıra klinik güvenlik ve etkinlik yönünden benzerliği başa baş karşılaştırma çalışmaları ile kanıtlanmamış) mevcut ruhsatlandırılmış ya da ruhsatlandırma aşamasında olan ürünler **“biyobenzer ürün”** olarak tanımlanmamalıdır.



Fikri Mülkiyet Hakları ve Veri Koruması

Biyobenzer ürünler referans biyolojik ürünlerinin patent ve veri koruma dönemleri tamamlandıktan sonra pazara verilmelidirler.

Patent koruma ve uygun veri imtiyazı olan bir ortam, hastalar için yeni tedavilere imkan sağlayan yenilikçi ürünlerin ve yeni biyobenzerler için referans ürünlerin geliştirilmesine imkan sağlayacaktır.

ÖZET

1. AİFD, hastaların tedavisini ve sonuçlarını geliştirmeye yardımcı olmak için biyobenzerler de dahil tüm biyolojik ilaçların değerinin anlaşılmasının önemini vurgulamak istemektedir. Biyobenzerler, hekimler ve hastalar için ilave terapötik seçenekler sunmakta olup ülkemizde de hâlihazırda mevcuttur.

2. Biyobenzerler, referans ürünleri ile aynı olmadığı ve jenerik bir ilaç olarak düşünülemeyeceği için; Ayrı ve tanımlanmış bir ruhsatlandırma süreci gereklidir.

3. Biyobenzer ürünlerde rutin farmakovijilans aktivitelerinin yanı sıra ilave farmakovijilans ve risk minimizasyon aktiviteleri istenmelidir.

4. Biyobenzer ürünlerin tüm klinik verileri EMA, FDA ve DSÖ'nün düzenlemeleri ve yaklaşımları dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Değerlendirme ürün bazında yapılacağı için moleküle özgü kılavuzlar da mutlaka yayımlanmalıdır.

5. Biyobenzerler ve referans biyolojik tıbbi ürünler eczane ikamesine tabi olmamalıdır. Biyobenzerler dahil herhangi bir biyolojik ilaçla tedavi kararı hastanın hekimi tarafından verilmelidir.

6. Biyobenzer bir ürünün Kısa Ürün Bilgisi ürünün biyobenzer olduğunu net bir şekilde belirtmeli ve biyobenzerliği (örn. hangi endikasyonda olduğunu) kanıtlamak için yürütülen karşılaştırmalı çalışmaları açıklamalı veya sunmalıdır ve eğer var ise hangi endikasyonlarda ekstrapolasyon yapıldığını göstermelidir.

REFERANSLAR

1. European Medicines Agency. Questions and Answers on Biosimilar Medicines (Similar Biological Medicinal products) 27 September 2012. EMA/837805/2011.

2. European Medicines Agency-Guideline On Similar Biological Medicinal Products-30 October 2005.

3. World Health Organization- Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products- 2009.

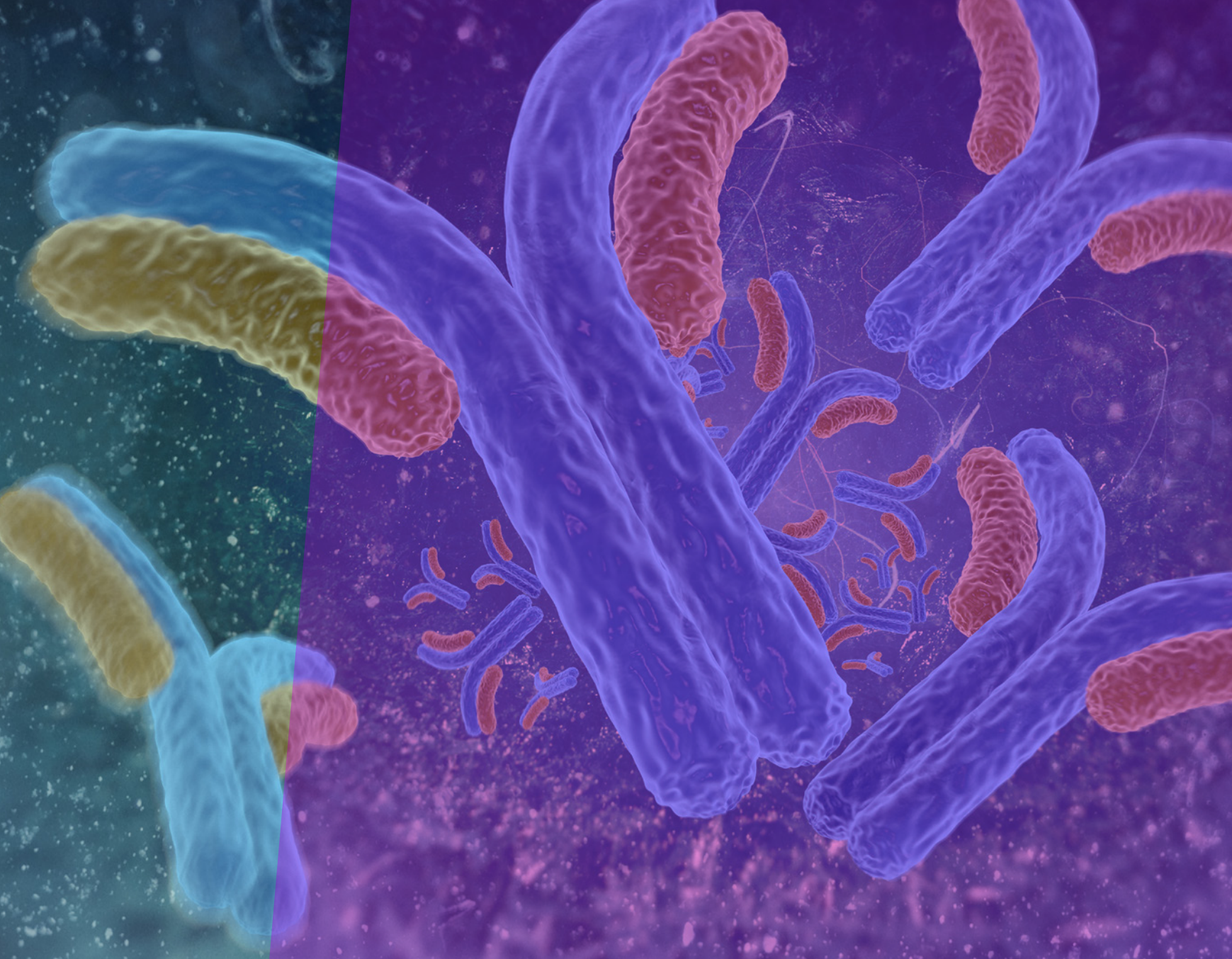
4. World Health Organization-Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products-2016.

5. Similar Biotherapeutic Products,Scientific&Regulatory Considerations-IFPMA.

6. EMA/168402/2014 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products 04.08.2016.

7. IFPMA Policy Document Non-Comparable Biotherapeutics Product – 24 July 2014.

8. World Health Organization-Regulatory Assessment of Approved rDNA-Derived Biotherapeutics-2015





Araştırmacı İlaç Firmaları Derneęi
Association of Research-Based Pharmaceutical Companies

İstanbul

Barbaros Bulvarı No:149, TEV Orhan Birman İş Merkezi
Balmumcu - İstanbul

Tel : +90 212 267 16 00

Faks : +90 212 273 11 79

e-Posta: info@aifd.org.tr

Ankara

Söğütözü Mah. 2176 Sok. Platin Tower Business Center
No:7 Kat:14 Daire: 52&55Çankaya - Ankara

Tel : +90 312 425 49 77

Faks : +90 312 425 49 27

e-Posta: info@aifd.org.tr

www.aifd.org.tr



