

Biyolojik Tıbbi Ürünlerin Onaylanması ve Kullanımına Dair AIFD Görüşleri

Giriş

Biyolojik tıbbi ürünler, yaşamı tehdit edici ve zayıf düşürücü bazı hastalıklara yakalanmış hastaların tedavisini kökten değiştirmiştir ve karşılanmamış ihtiyaçlara 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 ihtiyaçına çözümler üretilebilmektedirler.

Biyolojik ürün tanımı ve üretim süreci

Biyolojik tıbbi ürünlerin etkin maddeleri, biyoteknolojik süreçler aracılığı ile biyolojik bir kaynaktan üretilen bir maddeden veya biyolojik bir sistemden üretilmektedirler veya ekstrakte edilmektedirler. Bu nedenle, kimyasal sentez yoluyla üretilenlerden daha büyük ve daha kompleks yapıdadırlar.

Biyolojik tıbbi ürünler canlı sistemler kullanılarak, genellikle bir proteinin bir canlı hücrede (bakteri veya memeli hücresi gibi) yeniden üretilmesi ile elde edilir. Biyolojik tıbbi ürünlerin özellikleri büyük oranda üretim sürecinin koşullarına dayanır ve "süreç, üründür" denir. Esasen, üretimdeki küçük değişiklikler bile nihai ürünü değişikliğe uğratabilir; bu nedenle, biyoterapötik ilaçların üretim süreçlerinin iyi tasarlanması, sağlam, güvenilir ve tam kontrollü olması gerekmektedir. İyi üretim uygulamaları, validasyon ve belirlenmiş spesifikasyonlar bu ürünlerin zaman içerisinde güvenilirliğinin ve etkililiğinin sağlanması açısından çok önemlidir. Biyolojik tıbbi ürünler, üretim süreci boyunca yaklaşık 250 testten geçer¹. Aslında bu ürünlere benzersiz özellikler kazandıran üretim sürecinin kendisidir.

Ruhsatlandırma süreci

Biyobenzer ürün tanımı ve referans ürün:

Biyobenzer ürün, mevcut bir biyolojik tıbbi ürüne ("referans ürün") büyük ölçüde benzer olacak şekilde geliştirilmiş bir biyolojik üründür. Biyobenzerler, daha basit kimyasal yapılara sahip olan ve referans ürünleri ile aynı olduğu düşünülen jenerikler (kimyasal ilaçların kopyaları) ile aynı değillerdir. Her ürünün benzersiz bir üretim süreci olduğundan, biyolojik ilacın tam bir benzerini üretmek mümkün değildir. Dolayısıyla, bu biyobenzerler, referans ürünün yalnızca "benzeri" olabilir ve farklı süreçler nedeniyle iki ürün arasında bazı farklılıklar olabileceği kabul edilir. Bir biyobenzer ve onun referans ürünü, farklı hücre dizileri ve üretim süreçleri ile üretildikleri için birbirinin aynısı değildir, ancak ürünler kalite, güvenilirlik ve etkililik bakımından temelde benzerdirler.

Biyobenzerlerin ruhsatlandırılması; benzerliğin kanıtlanması, klinik çalışmalar, ekstrapolasyon

Hasta güvenliliği açısından bilime dayalı ilaç ruhsatlandırma standartları temel öneme sahiptir, biyolojik ilaçların kompleks yapısından dolayı, biyobenzer ilaçların jenerik ilaçlardan farklı ruhsatlandırma standartları olmalıdır. Biyobenzerlerin değerlendirilmesi, biyolojik tıbbi ürünlerin ve üretim süreçlerinin belirgin özelliklerine göre tanımlanmış bir onay yolu gerektirir. Biyobenzerler, referans ürünle analitik olarak karşılaştırılmalı ve belirlenen farklılıklar değerlendirilerek gerekçelendirilmeli ve ürünün güvenlik ve etkililiği klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

"Biyobenzerlik" biyobenzer ve referans ürün arasındaki karşılaştırılabilirlik olarak tanımlanır. Ar-Ge programı, iki ürünün etkililiği ve güvenliliğinin benzerliğini karşılaştırmak üzere kalite çalışmalarından (fiziksel, kimyasal ve biyolojik karşılaştırılabilirlik) başlayan ve klinik dışı ve klinik karşılaştırılabilirlik ile devam eden, immünojenisite çalışmalarını da içerecek şekilde tasarlanmalıdır.

¹ EuropaBio Guide to biological medicines: a focus on biosimilar medicines
http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf

Diğer endikasyonlara ekstrapolasyon, ürün bazında klinik verilere dayanarak değerlendirilmelidir ve Avrupa İlaç Ajansı EMA, ilaçla ilgili farklılıkların tespit edilebilmesine inikân sağlayacak “klinik sonlanım noktası ve hasta popülasyonunda” klinik çalışma programı sürdürülmesini önermektedir. Diğer endikasyonlara ekstrapolasyon, eğer pivotal karşılaştırılabilirlik kanıtı farmakodinamik çalışmalara dayanıyor ve ekstrapolasyon talep edilen endikasyonların etki mekanizmaları farklı ise (veya kararsızlık mevcutsa), başvuru sahipleri talep ettikleri tüm endikasyonlara ekstrapolasyonu destekleyecek uygun veriyi sağlamalıdır.

2005 yılında Avrupa İlaç Kurumu (EMA), ilk kez biyobenzer ilaç ruhsatlandırmasına yönelik özel bir ruhsatlandırma süreci uygulamaya başlamıştır². Ayrıca, 2009 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), biyobenzer ilaçların geliştirilmesi ve değerlendirilmesine yönelik olarak, ülkeler için detaylı bir plan işlevi gören kılavuzlar geliştirmiştir³. 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.

AİFD'nin önerisi; AİFD biyobenzerlerin uluslararası standartlarla uyumlu değerlendirilmesi ve ruhsatlandırılması için gereken ruhsat yapısı, bilimsel standartlar ve idari süreçlerin oluşturulmasına olanak sağlayan mevzuat ve düzenlemeleri desteklemektedir. Biyobenzer ürünlerin tüm klinik verileri EMA, FDA ve DSÖ'nün mevzuatları, yaklaşımları ve biyobenzer ürünün bu otoriteler tarafından onaylanarak piyasada olup olmadığı dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Değerlendirme ürün bazında yapılacağı için, moleküle özgü kılavuzlar da yayımlanmalıdır.

Fikri Mülkiyet Hakları (IPR (Intellectual property rights) |

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 inovatör ürünlerin ve yeni biyobenzerler için referans ürünlerin geliştirilmesine imkan sağlayacaktır.

Ürün bilgisi (KÜB/KT)

Biyobenzerler, referans ürünleri ile aynı olmadıkları için, KÜB/KT değerlendirilmesinde jenerik ürün yaklaşımı uygun değildir. Reçeteleyen hekimleri, hastaları, eczacıları ve ilgili diğer paydaşları, biyobenzerin ne anlama geldiği ve ürün geliştirme programı hakkında net bir şekilde bilgilendirmek için, bir biyobenzerin transparan bir KÜB/KT'si olmalıdır. Bu bakımdan, biyobenzer ürünün KÜB/KT'si; hem biyobenzer ürünün kendi çalışmalarından hem de referans biyolojik ürünün çalışmalarından hangi verilerin elde edildiğini açıkça belirtmeli ve eğer var ise hangi endikasyonlarda ekstrapolasyon yapıldığını göstermelidir.

İsimlendirme

Biyobenzerler, referans ürün ile aynı olmayıp benzer oldukları için, şunların sağlanması da önemlidir:

- Advers olayların düzenli ve doğru bir biçimde izlenmesi
- Hastaların, hekimleri tarafından seçilen ilacı kullandığından emin olunması

Advers olayların düzenli ve doğru bir biçimde izlenmesi ve hastaların hekim tarafından seçilen ilacı kullandığından emin olunması için biyobenzerler dahil olmak üzere tüm biyolojik ilaçlarda “ayırt edici” şekilde Uluslararası Mülkiyeti Haiz Olmayan İsimlendirme (INN) gereklidir. Ayırt edici isimlendirme, hekimlerin biyobenzer ürünleri tanımlamasını ve reçeteyi doğru bir şekilde eczacı ve hastalara bildirmesini sağlamalıdır.

Doğru farmakovijilans için, hekimlerin, eczacıların ve hastaların biyolojik ürünleri kolayca ayırt edebilmesi önemlidir. Eğer birden fazla üründe aynı Uluslararası Mülkiyeti Haiz Olmayan İsimlendirme (INN) kullanılıyorsa, advers olayların spesifik bir ürün ile uygun şekilde ilişkilendirilmesi mümkün olmayacaktır. Şüpheli ürünün kesin olarak tanımlanmasını sağlamak için, biyolojik ürünler Advers Olay Raporunda açıkça tanımlanabilir olmalı, marka adı ve seri numarası belirtilmelidir.

² Biyobenzer tıbbi ürünlere dair EMA (2005) Kılavuzu

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf

³ Benzer biyoterapötik ürünlerin değerlendirilmesine dair DSÖ (2009) Kılavuzu

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

www.aifd.org.tr

Farmakovijilans ve Risk Yönetim Planı

Pazarlama sonrası farmakovijilans aktiviteleri ve immunojenisite çalışmalarının dahil olduğu bir risk yönetim planı, biyolojik bir ürünün risk/yarar profilinin düzgün bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak için gereklidir. Yeni onaylanmış tıbbi ürünlerle ilişkili sınırlı hastada deneyimden kaynaklanan potansiyel riskleri tanımlamak ve izlemek için Risk Yönetim Planı önemli bir araçtır. Biyobenzer bir ürün için Rutin Risk Yönetim Planı lokal regülasyona göre ruhsatlandırma süreçleri içerisinde istenmektedir. Biyobenzer ürünlerde immunojenisite riski yüksek olduğundan veya ekstrapole endikasyonlarda klinik çalışma olmadığından ve pediatrik popülasyon gibi çok hassas popülasyonlarda ürünler kullanılabilirdiğinden “ilave risk minimizasyon” planı (ör. Vaka kontrol çalışmaları, Kohort çalışmalar, Epidemiyolojik çalışmalar, Karşılaştırımlı klinik çalışmalar veya Preklinik çalışmalar) istenmelidir.

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 şekillenmelidir.

AİFD’nin önerisi; tüm biyolojiklere ayırt edilebilir bir INN atamasının yapılması pazarlama sonrası güvenliliğinin takibi açısından önemlidir. Ek izlemeye tabi ürünler listesi tüm biyobenzerleri içermelidir. Ek izlemeye tabi tutulan ilaçların hekimler ve hastalar tarafından kolayca tanımlanabilmesi için KÜB/KT’lerinde “siyah ters üçgen” yer almalıdır.

Değiştirilebilirlik ve eczane düzeyinde ikame

Biyobenzer ürün ve ilgili referans biyolojik ürünün biyobenzerliğinin gösterilmesi, herhangi bir hasta için tamamen aynı etkinliği ve güvenliliği sağlayacakları ve birbirleri ile “değiştirilebilir” olarak değerlendirilebilecekleri anlamına gelmektedir.

AİFD’nin önerisi; Herhangi bir biyolojik ilaç ile tedavi hakkındaki karar, yalnızca hekim tarafından verilmelidir. Hastaların bireysel ihtiyaçını en iyi kendi hekimleri değerlendirebilir. Bu nedenle bir hastanın hangi tedaviyi kullanacağı hakkındaki nihai karar hekiminin olmalıdır, eczane düzeyinde ikame yapılmamalıdır.

Fiyatlandırma ve geri ödeme

Biyobenzerler, hastalar ve sağlık politikası belirleyiciler açısından önemli bir tedavi seçeneğidir. Biyobenzerlerle ilgili tedavi kararları, ürünün fiyatına odaklı olarak değil, her bir hasta için en iyi sağlık sonuçlarını sağlayacak şekilde alınmalıdır.

Hastaların biyolojik ilaçlarla tedaviye uygun bir şekilde erişimini sağlamak için sağlık politikaları;

- Hasta merkezli, sağlık sonuçlarının kalitesini geliştirmeye odaklı olmalıdır.
- Bilimsel ve klinik bulgulara dayanmalıdır.
- Biyofarmasötik araştırma ve geliştirme yoluyla sürekli inovasyonu ve tıbbi gelişimi teşvik etmelidir.

Sonuç olarak

Bu doküman ile AİFD; hastanın tedavisini ve sonuçlarını geliştirmeye yardımcı olmak için biyobenzerler de dahil tüm biyolojik ilaçların değerinin anlaşılmasını önemini vurgulamak istemektedir. Biyobenzerler, hekimler ve hastalar için ilave terapötik seçenekler sunmakta olup ülkemizde de hâlihazırda mevcuttur.



Araştırımcı İlaç Firmaları Derneği
Association of Research-Based Pharmaceutical Companies

Biyobenzerler, referans ürünleri ile aynı olmadığı ve jenerik bir ilaç olarak düşünölemeyeceği için;

- Aynı ve tanımlanmış bir ruhsatlandırma süreci gereklidir.
- Biyobenzer ürünlerin tüm klinik verileri EMA, FDA ve DSÖ'nün mevzuatları, yaklaşımları ve biyobenzer ürünün bu otoriteler tarafından onaylanarak ölkelerde piyasada olup olmadığı dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Değerlendirme ürün bazında yapılacağı için, moleküle özgü kılavuzlar da yayımlanmalıdır.
- Biyobenzer ürünlerde rutin Risk Yönetim Planının yanı sıra ilave risk minimizasyon planı istenmelidir.
- Advers olayların düzenli ve doğru bir biçimde izlenmesi ve hastaların hekim tarafından seçilen ilacı kullandığından emin olunması için biyobenzerler dâhil olmak üzere tüm biyolojik ilaçlarda "ayırt edici" şekilde Uluslararası Mülkiyeti Haiz Olmayan İsimlendirme (INN) gereklidir.
- Biyobenzerler ve referans biyolojik tıbbi ürünler eczane ikamesine tabi olmamalıdır. Biyobenzerler dâhil herhangi bir biyolojik ilaçla tedavi kararı hastanın hekimi tarafından verilmelidir.

Biyolojikler ve Biyobenzerleri Çalışma Grubu

Haziran 2014

www.aifd.org.tr

AİFD İSTANBUL | Barbaros Bulvarı TEV Orhan Birman İş Merkezi 149/S Balmumcu Beğiçeş 34349 İstanbul - Türkiye | Tel: 0212 267 16 00 (pbx)

AİFD ANKARA | Kızılmak Mahallesi 1443. Cadde No 22/16 Çukurambar Çankaya Ankara - Türkiye | Tel: 0312 425 49 77 (pbx)

AİFD, İPPMA (Uluslararası İlaç Üreticileri ve Demekleri Federasyonu) ve EFPIA (Avrupa İlaç Sanağı ve Demekleri Federasyonu) üyesi bir kuruluştur.