

ONKOLOJİK İLAÇLARDA BİYOBENZER TEKNOLOJİSİ

39.

BÖLÜM

Umut VAROL¹

GİRİŞ

Biyobenzerler, orijinal biyoteknolojik ürünlerle aynı etkiyi gösteren, kimyasal açıdan oldukça benzer ve biyoteknolojik yöntemlerle üretilen bir ilaç formudur. Biyobenzer ilaçlar, referans ilaçların patent süresi dolduktan sonra üretilen benzer versiyonlarıdır. Biyobenzer ilaçlar canlı hücrelerde oluşturulduğundan, geleneksel ilaçlar ve jenerikleri gibi kimyasal olarak sentezlenemezler (1). Aday bir biyobenzer ilaç ile orijinal ilaç biyolojik aynı amino asit dizisini paylaşırken, karmaşık biyolojik moleküllerin doğal değişkenliği nedeniyle asla aynı olamazlar. Başka bir deyişle, bir biyobenzer aktif maddenin benzer ancak hiçbir zaman tam olarak aynı olmayan işlevsel bir versiyonunu paylaşır (2). Biyoteknolojik ürünler bilindiği üzere bazı kan preparatlarını, çeşitli immunolojik ilaçları, rekombinant DNA teknolojisi ve monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünleri kapsar. Dolayısıyla biyobenzerlerin örnekleri arasında monoklonal antikorlar, hormonlar, küçük proteinler, aşılarda ve füzyon proteinleri bulunur (3).

Maliyetleri oldukça yüksek olmaları nedeniyle biyoteknolojik ilaçlar ülkelerin ekonomilerine önemli oranda yük getirmektedirler. Bu yüzden sağlık otoriteleri biyobenzer ilaçlara yönelmektedir (4). Fakat, biyobenzerlerin uzun dönem güvenlik verilerinin bulunmaması sağlık otoritelerini bu tip ilaçlar hakkında çeşitli düzenlemeler yapmaya mecbur bırakmıştır. İlk olarak Avrupa İlaç Ajansı (EMA) gerekli yasal düzenlemelerini ürüne özel kılavuzlar ile yapmış ve devamında ilk

ruhsatlarını vermeye başlamıştır. Türkiye’de 2008 yılında yayınlanan “Biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz” ile biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma kriterleri de belirlenmiştir (5). Avrupa’da orijinal ilaçların patent sürelerinin dolmasından sonra ilk biyobenzer ilaçlar 2006 yılından itibaren ruhsat alırken ABD’de biyobenzer ilk onay 2015 yılında verilmiştir. Biyobenzerleri üretilen ilaçlara örnek vermek gerekirse: bevacizumab, trastuzumab, rituksimab, filgrastim/pegfilgrastim, epoetin alfa, somatropin, enoksaparin. Daha birçok ürün de sırada beklemektedir (6-11).

BİYOBENZER İLAÇLARIN ÖZELLİKLERİ

Biyobenzer ilaçlar, orijinal ilaçlarla biyolojik ürün anlamında benzer, fakat özdeş değildirler. Biyobenzer ürünlerin etkin maddeleri, ilgili biyolojik referans ilaçların benzeri olup, biyobenzer ve biyolojik referans ilaçlar genel olarak aynı hastalığı aynı güçte tedavi etmek amacıyla kullanılırlar. Biyobenzer ürünlerin imalatları, saflıkları, formülasyonları ve depolanmaları açısından büyük proses zorlukları vardır (12). Biyobenzer ürünün alıcı ile etkileşiminin referans ürünle kıyaslanabilir olduğunu göstermek gerekir. Bu şekilde, her ikisinin biyolojik benzerliği yalnızca laboratuvarında değil, aynı zamanda klinik çalışmalarda da belirlenir. Bu adım klasik jenerik ilaçlar için gerekli değildir. Biyobenzer ilaç üretmek için o ürünün klinik araştırmaları dahil tüm araştırmalarının yapılması gereklidir. Bazı biyobenzer ürünlerin referanslarıyla aynı yan etkileri göstermediği bile saptanmıştır. Üretim sırasında üç boyutlu yapıda, asit-baz var-

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıbbi Onkoloji varolumut@yahoo.com ORCID iD: 0000-0002-4669-2052

KAYNAKÇA

1. Alper B. İskit. Jenerik ve Biyobenzer İlaçlar. 8. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. 2014.
2. Yemşen Ö, Abay A, Şar S. Türkiye'de Ruhsatlı Biyoteknolojik ve Biyobenzer Ürünlerde Mevcut Durumun Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pharm Sci. 2013;2:1-11.
3. Yener N. Biyoteknolojik ve Biyobenzer İlaçlar ve Tesisler. <http://www.cleanroomnews.org/biyoteknolojik-ve-biyobenzer-ilaclar-ve-tesisler>.
4. Dal OH, Karadoğan M, Sezer AD. Biyobenzerler: Kavramlar ve Ruhsatlandırma Süreçleri. Marmara Pharmaceutical Journal. 2015;19:252-258.
5. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz 07.08.2008.
6. European Medicines Agency. *Guideline on similar biological medicinal products*. 2014.
7. European Medicines Agency. *Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues*. 2014.
8. European Medicines Agency. *Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*. 2014.
9. FDA Guidance for Industry; *Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product*. 2015.
10. FDA Guidance for Industry; *Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product*. 2015.
11. FDA Guidance for Industry; *Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product*. 2015.
12. Radovan D. Biosimilar development- an overview. Medical Writing. 2019;28:20-27.
13. Windisch J. Biosimilars versus originators: similarities and differences from development to approval. Int. J. Clin. Rheumatol. 2015;10:1-10.
14. Geynisman DM, Velasco G, Sewell KL, et al. Biosimilar biologic drugs: a new frontier in medical care. Postgraduate Medicine. 2017;129:460-470.
15. Alten R, Cronstein BN. Clinical trial development for biosimilars. Semin Arthritis Rheum. 2015;44:2-8.
16. Tsuruta LR, Santos MLD, Moro AM. Biosimilars advancements: moving on to the future. Biotechnol Prog. 2015;31:1139-1149.
17. Al-Sabbagh A, Olech E, McClellan JE, Kirchhoff CF. Development of biosimilars. Semin Arthritis Rheum. 2016;45:11-18.
18. Johnson PE. Implications of biosimilars for the future. Am J Health Syst Pharm. 2008;65:16-22.
19. Webster CJ, Wong AC, Woollett GR. An Efficient Development Paradigm for Biosimilars. BioDrugs. 2019;33:603-611.
20. Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and Regulation of Biosimilars: Current Status and Future Challenges. BioDrugs. 2013;27:203-211.
21. Agbogbo FK, Ecker DM, et al. Current perspectives on biosimilars. J Ind Microbiol Biotechnol. 2019;46:1297-1311.
22. Vulto AG, Jaquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? Rheumatology (Oxford). 2017;56:iv14-iv29.
23. Le H, Vishwanathan N, Jacob NM, et al. Cell line development for biomanufacturing processes: recent advances and an outlook. Biotechnol Lett. 2015;37:1553-1564.
24. Dumont J, Ewart D, Mei B, et al. Human cell lines for biopharmaceutical manufacturing: history, status, and future perspectives. Crit Rev Biotechnol. 2016;36:1110-1122.
25. Li F, Vijayasankaran N, Shen AY, et al, Amanullah A. Cell culture processes for monoclonal antibody production. MAbs. 2010;2:466-479.
26. Legmann R, Schreyer HB, Combs RG et al. A predictive high-throughput scale-down model of monoclonal antibody production in CHO cells. Biotechnol Bioeng. 2009;104:1107-1120.
27. Liu HF, Ma J, Winter C, et al. Recovery and purification process development for monoclonal antibody production. MAbs. 2010;2:480-499.
28. Yigzaw Y, Hinckley P, Hewig A, et al. Ion Exchange chromatography of proteins and clearance of aggregates. Curr Pharm Biotechnol. 2009;10:421-426.
29. Shukla AA, Thommes J. Recent advances in large-scale production of monoclonal antibodies and related proteins. Trends Biotechnol. 2010;28:253-261.
30. Lowe D, Dudgeon K, Rouet R et al. Aggregation, stability, and formulation of human antibody therapeutics. Adv Protein Chem Struct Biol. 2011;84:41-61.
31. Razinkov VI, Treuheit MJ, Becker GW. Accelerated formulation development of monoclonal antibodies (mAbs) and mAb-based modalities: review of methods and tools. J Biomol Screen. 2015;20:468-483.
32. Warne NW. Development of high concentration protein biopharmaceuticals: the use of platform approaches in formulation development. Eur J Pharm Biopharm. 2011;78:208-212.
33. Tsuruta LR, Santos ML, Moro AM. Biosimilars advancements: Moving on to the future. Biotechnol Prog. 2015; 31:1139-1149.
34. Dranitsaris G, Dorward K, Hatzimichael E, et al. Clinical trial design in biosimilar drug development. Invest New Drugs. 2013;31:479-487.
35. Isakov L, Jin B, Jacobs IA. Statistical Primer on Biosimilar Clinical Development. Am J Ther. 2016; 23:e1903-e1910.
36. Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. European Journal of Haematology. 2010; 86:277-288.
37. Rugo HS, Linton KM, Cervi P, et al. A clinician's guide to biosimilars in oncology. Cancer Treatment Reviews. 2016;46:73-79.
38. Ryan AM. Frontiers in Nonclinical Drug Development: Biosimilars. Veterinary Pathology. 2015;52:419-426.