

BİYOBENZER TIBBİ ÜRÜNLERE İLİŞKİN KILAVUZ

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

1. GİRİŞ

1.1 HUKUKİ ÇERÇEVE

Bu kılavuz Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine dayanarak hazırlanmış olup söz konusu yönetmeliğin ekinde yer alan Bölüm II Özel Ruhsat Dosyaları ve Şartları kısmının 4. Maddesi Benzer Biyolojik Tıbbi Farmasötik Ürünlerin Ruhsatlandırma Kriterlerini belirler. Benzer biyolojik tıbbi farmasötik ürün bundan böyle biyobenzer ürün olarak adlandırılacaktır.

1.2. AMAÇ

Bu kılavuzun amacı:

- Biyobenzer tıbbi ürünler kavramını tanıtmak;
- Başvurular için temel ilkelerin ana hatlarını ortaya koymak;
- Başvuru sahiplerine, benzerlik beyanını kanıtlamaları için çeşitli EMEA/CHMP kılavuzlarındaki ilgili bilimsel bilgilere nereden ulaşacaklarını gösteren bir '**kullanma kılavuzu**' sunmak ve ilgili kılavuz listelerini yayımlamaktır.

1.3 TANIMLAR

BİYOLOJİK İLAÇ

Etkin maddesi niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimsayal biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da eskre edilmiş üründür.

Bu ürünler;

- İmmunolojik 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.

BİYOBENZER İLAÇ

Ruhsatlı biyolojik referans bir ilaca benzerlik gösteren ilaçlara verilen addır.

Biyobenzer ürünlerin etkin maddeleri, ilgili biyolojik referans ilaçların benzeridir. biyobenzer ve biyolojik referans ilaçlar genel olarak aynı güçte aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanılır.

Biyobenzer ilaçlar sadece ticari ismi, görünüş ve ambalajlama özellikleri açısından, biyolojik referans ilaçlardan farklılık gösterir.

2. TEMEL İLKELER

2.1 BİYOBENZER TIBBİ ÜRÜNLERİN RUHSATLANDIRMA KRİTERLERİ

Biyolojik ilaçların tanımlanması genellikle kimyasal türev olan ilaçların tanımlanmasından daha zordur. Buna ilaveten, bu gruptaki çeşitli ürünler (rekombinant DNA, kan veya plazma ürünleri, immunolojik ürünler, gen ve hücre tedavisi vs.) arasında bir moleküler karmaşıklık aralığı bulunmaktadır. Dahası üç boyutlu yapı, asit-baz varyantların miktarı veya glikolizasyon profili gibi translasyon sonrası modifikasyonlar, üretim prosesinde başlangıçta “minör” olarak kabul edilebilecek değişikliklerle önemli ölçüde farklılaşabilir. Bu bağlamda da söz konusu ürünlerin güvenlik, etkinlik profilleri, kalite açısından yeterli olmalarına ve izlenmesine bağlıdır.

Bu kapsamda:

- Standart jenerik yaklaşım (uygun biyoyararlanım çalışmaları kullanılarak referans tıbbi ürünle biyoeşdeğerliğin kanıtlanması) normalde kimyasal olarak üretilen ilaçlara uygulanır.
Biyolojik/Biyoteknolojik ürünlerin karmaşıklığına bağlı olarak biyobenzer ürünlerde jenerik yaklaşım önemli ölçüde uygun değildir. Bu durumda kalite güvenlik ve etkinlik açısından karşılaştırılabilirlik çalışmaları yapılması gerekmektedir.
- Kalite, etkinlik ve güvenliğinin kanıtlanması ile ilgili veriler açısından biyobenzer ürün Beşeri Tıbbi Ürünler Yönetmeliğinin Ek 1’inde tanımlanmış tüm gereklilikleri yerine getirmeli, Avrupa Farmakopesindeki Monograflarda bulunan teknik gereklilikleri ve genel ve ürünlere özgü ilgili güncel CHMP (Comittee for Human Medicinal Product) ile ICH (Internatiöle Comettee for Harmonisation) kılavuzlarında tanımlanan herhangi bir ek gerekliliği de karşılamalıdır.
- Bir biyobenzer ürünün etkin maddesi referans tıbbi ürünün etkin maddesine moleküler ve biyolojik açıdan benzerlik göstermelidir.
- Biyobenzer tıbbi ürünün farmasötik formu, gücü ve uygulama yolu referans ürün ile aynı olmalıdır.
- Farmasötik formu, gücü ve uygulama yolunun aynı olmaması halinde karşılaştırma çalışmaları kapsamında ek veriler sunulmalıdır.
- Biyobenzer tıbbi ürün ile referans tıbbi ürün arasındaki herhangi bir farklılığın uygun çalışmalarla vaka bazında değerlendirilmesi gerekir.

Türkiye’de ruhsat verilmiş orijinal tıbbi ürünü referans veren ve Ruhsat Yönetmeliğinin Ekinde yer alan Bölüm 1’in 3.2 paragrafında tanımlanan bir biyolojik tıbbi ürün için ayrı bir başvuru sahibi tarafından ruhsat başvurusu yapılması halinde aşağıdaki hususlar geçerlidir.

Sunulacak bilgiler Bioeşdeğerlilik verileriyle desteklenen Ortak Teknik Doküman (CTD) Modül 1,2,3 ile sınırlı olmamalıdır. Bunlara ek olarak her bir ürün için sunulacak toksikolojik, klinik dışı ve ilgili klinik veriler ilgili bilimsel kılavuza uygun olarak verilmelidir.

Biyolojik tıbbi ürünlerin çeşitliliği nedeniyle Ortak Teknik Doküman (CTD) Modül 4 ve Modül 5’de öngörülen ek çalışmalar her bir biyolojik tıbbi ürünün kendine has özellikleri dikkate alınarak belirlenmelidir. Eğer orijinal tıbbi ürün birden fazla endikasyona sahipse, biyobenzer olduğu iddia edilen tıbbi ürünün etkililiği ve güvenilirliği gerekçelendirilmeli ve gerekirse iddia edilen her bir endikasyon için kanıtlanmalıdır.

Biyobenzer Ürün Ruhsat Dosyası Hazırlarken Aşağıdaki Karşılaştırma Tablosundan Yararlanınız.

| | Klasik Eşdeğer Ürün | Biyobenzer Ürün | Yeni Ürün (Tam Dosya) |
|----------------------|---|--|--|
| Kalite | “Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri ” Referans ürünle karşılaştırması | “Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri” Referans ürünle <u>kapsamlı olarak</u> karşılaştırılması | Tam ve Bağımsız ürünün dosya bilgileri |
| Klinik Öncesi | ----- | Kısaltılmış program, molekülün karmaşıklığına bağlı olarak subkronik toksisite çalışması (4 hafta), Lokal tolerans, PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik) | Klinik Öncesi Tam çalışma |
| Klinik | Bioeşdeğerlilik çalışması | Faz I;PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik) Faz II çalışması <u>gerekmemektedir.</u> Gerektiğinde her bir endikasyonda faz III çalışması Risk Yönetim Planı | Faz I Faz II Tüm endikasyonlarda faz III çalışması Risk Yönetim Planı |

2.2 REFERANS ÜRÜN SEÇİMİ

REFERANS BİYOLOJİK TIBBİ ÜRÜN

- Seçilmiş Referans Tıbbi Ürün; İdari, kalite, prelinik ve klinik verileri de kapsayacak şekilde tam başvurusu ülkemiz dışında ilgili otoriteye yapılmış ruhsatlı bir ürün olmalıdır.
- Biyobenzer tıbbi ürünün ruhsatlandırma amacıyla geliştirilmesi sürecinde; yürütülen kalite, güvenlik ve etkililiği üzerine gerçekleştirilen tüm karşılaştırma çalışmaları (ilgili biyolojik referans ürüne benzer ve bu ürün kadar güvenli ve etkili olduğunu kanıtlamak amacıyla yapılan) referans biyolojik ilaç ile yapılır. Bu çalışmanın amacı biyobenzer ve ilgili referans biyolojik ilaç arasında kalite, güvenlik veya etkinlik açısından anlamlı farklılıkların olmadığı kanıtlanmasıdır.
- Biyobenzer ürünler veri imtiyazı süresince satışa sunulamazlar. İlgili ürünler ruhsat verilmesi için gerek görülmeyen ilave çalışmaları sunmaları halinde veri imtiyazı süresinden muaf olurlar.

3. İLGİLİ KILAVUZLAR

Yukarıda da belirtildiği gibi, biyobenzer tıbbi ürünlerin geliştirilmesindeki kalite, klinik dışı ve klinik durumunu açıklayan ek kılavuz mevcuttur. Tanımlanmış biyobenzer tıbbi ürünlerin geliştirilmesi için yürütülecek klinik öncesi ve klinik çalışmalara dayalı ürün sınıfına özgü kılavuz dokümanlar ileride yayımlanacaktır.

3.1 TÜM BİYO BENZER TIBBİ ÜRÜNLERE UYARLANABİLEN KILAVUZLAR

CHMP kılavuzlarına, EMEA'nın internet sitesinde bulunan şu adresten ulaşılabilir:

<http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

Bir biyobenzer tıbbi ürünün geliştirilmesi ve bu ürünün ruhsatlı olan bir başkasına benzer olduğunun kanıtlanması için yürütülen karşılaştırma çalışması sırasında bazı CHMP kılavuzları ilişkili olabilir ve bu nedenle de bu kılavuzlar dikkate alınmalıdır. Bunlardan bazıları:

- CPMP/BWP/328/99 Biyoteknolojik ve Biyolojik Ürünlere Yönelik Farmasötik Gelişim – Farmasötik Gelişim Bilgi Notu Eki (CPMP/QWP/155/96)
- Biyoteknolojik Ürünlerin Kalitesi Bilgi Notu Başlık Q5C, Adım 4: Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünlerin Stabilite Testleri (CPMP/ICH/138/95 – Ara. 95 kararı)
- Spesifikasyonlar Bilgi Notu Başlık Q6B, Adım 4: Biyoteknolojik/Biyolojik Ürünlerin Test Prosedürleri ve Kabul Kriterleri (CPMP/ICH/365/96 – Mart 99 kararı)
- Biyolojik Olarak Türetilmiş Ürünlerin Klinik Öncesi Güvenlik Değerlendirmesi ICH Başlığı S6, Adım 4 (CPMP/ICH/302/95 – Eyl. 97 kararı)

3.2 ETKİN MADDE OLARAK BİYOTEKNOLOJİK OLARAK TÜRETİLEN PROTEİNLER İÇEREN BİYOLOJİK ÜRÜNLER

- CHMP bu kılavuza ilaveten biyobenzer tıbbi ürünlere yönelik daha ayrıntılı kılavuzlar geliştirmektedir .
- Etkin madde olarak biyoteknolojik olarak türetilen proteinler içeren biyobenzer tıbbi ürünler kılavuzu: Kalite sorunları (EMA/CHMP/BWP/49348/2005).
- Etkin madde olarak biyoteknolojik olarak türetilen proteinler içeren biyobenzer tıbbi ürünler kılavuzu: Klinik dışı ve klinik sorunlar (EMA/CHMP/42832/2005).
- Etkin madde olarak biyoteknolojik olarak türetilen proteinler içeren biyobenzer tıbbi ürünler ek kılavuzu: Klinik dışı ve klinik sorunlar-rekombinant insan insülini içeren biyobenzer tıbbi ürünler kılavuzu (EMA/CHMP/32775/2005).
- Etkin madde olarak biyoteknolojik olarak türetilen proteinler içeren biyobenzer tıbbi ürünler ek kılavuzu: Klinik dışı ve klinik sorunlar-somatropin içeren biyobenzer tıbbi ürünler kılavuzu (EMA/CHMP/94528/2005).

Ürün sınıfına özgü ilave ekler, rG-CSF ve epoetin ile diğerlerini içeren ürünlere kılavuz etmesi açısından ihtiyaç duyuldukça göze alınmakta olup EMA'nın internet sitesinde yayımlanacaktır.

Bu kılavuzlara EMA'nın internet sitesindeki şu adresten ulaşılabilir:

<http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm> (Kılavuz Dokümanlar / Biyobenzer Ürünler)

Karşılaştırmayla ve biyobenzer tıbbi ürünlerle ilişkili mevcut kılavuzlar, biyobenzer tıbbi ürünlere dayalı konulara ait yukarıdaki kılavuzlarla desteklenecektir. Buna ek olarak kalite kılavuzu (CPMP/BWP/3207/00), biyoteknolojik/biyolojik ürünlerin üretim süreçlerindeki aşağıdaki maddelerle yapılacak kalite değişikliklerine dayalı konular için ICH Q5E ile değiştirilecektir:

- “Biyoteknolojik olarak türetilmiş proteinleri etkin madde olarak içeren tıbbi ürünlerin karşılaştırılması kılavuzu – Kalite sorunları (CPMP/BWP/3207/00)”.
- “Biyoteknolojik olarak türetilmiş proteinleri etkin madde olarak içeren tıbbi ürünlerin karşılaştırılması kılavuzu – Klinik dışı ve klinik sorunlar (CPMP/Biyoteknoloji ürünlerinin klinik (dışı) karşılaştırılması geçici grubu/3097/02)”.

3.3 AŞILAR VE ALERJENLER GİBİ İMMÜNOLOJİK MADDELER

Aşılar kompleks biyolojik tıbbi ürünlerdir. Günümüzde bu ürünlerin moleküler düzeyde iyice irdelenebilmesi olası görünmemektedir. Bunun sonucu olarak aşılarda durum bazında ele alınması gerekmektedir.

Biyolojik tıbbi ürünlere uyarlanabilen (bu dokümanın 2. paragrafında listelenen) CHMP kılavuzlarına ek olarak aşağıdaki kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Aşılar gibi immünolojik ürünlerin kalite, klinik dışı ve klinik konularına değinen CHMP kılavuzları aşağıdaki gibidir:

- CPMP/BWP/477/97 Kombine Aşılar Üzerine Farmasötik ve Biyolojik Kavramlar Bilgi Notu, (CPMP Tem. 98 kararı)
- CPMP/BWP/2490/00 Hücre Kültürü İnaktive Grip Aşısı Bilgi Notu (CPMP tarafından Ocak 2002’de alınan karar) – Grip Aşılarının gerekliliklerinin Harmonizasyonu Bilgi Notu Eki CPMP/BWP/214/96
- CPMP/BWP/214/96 Grip Aşılarının Gerekliliklerinin Harmonizasyonu Bilgi Notu Eki (CPMP Mart 97 kararı)
- CPMP/BWP/2289/01 Canlı Atenüe Grip Aşılarının Geliştirilmesinde Göz Önüne Alınacak Noktalar (CHMP Şubat 2003 kararı)
- CPMP/BWP/243/96 Alerjen Ürünler Bilgi Notu (CPMP Mart 96 kararı)
- CPMP/EWP/463/97 Yeni Aşıların Klinik Değerlendirmesi Bilgi Notu (CPMP 19 Mayıs 99 kararı)

Bu kılavuzlara EMEA’nın internet sitesindeki şu adresten ulaşılabilir:

<http://www.emea.eu.int/htms/human/bwp/bwpfin.htm>

Taslak kılavuz dokümanlar da ilgili olabilir ve bu kılavuzlara EMEA’nın internet sitesindeki şu adresten ulaşılabilir:

<http://www.emea.eu.int/htms/human/bwp/bwpdraft.htm>

3.4 KAN VEYA PLAZMA ÜRÜNLERİ VE BU ÜRÜNLERE REKOMBİNANT ALTERNATİFLER

Aşağıda listelenen BWP ve BPWG kılavuzları, uygun CHMP kılavuzlarına ek olarak göz önünde bulundurulmalıdır (Bölüm 3.1 ve 3.2).

Aşağıda bahsi geçen ve BPWG kılavuzlarında listelenmiş ürünlerin kompleks ve değışken fiziko-kimyasal, biyolojik ve işlevsel tanımlamaları karşısında, bir referans tıbbi ürüne benzerlik beyanında bulunulurken ekteki kılavuzlara uygun klinik dosya sunmak yeterlidir. Bunun sonucunda bu tür benzer ürünlerin yine de “yeni ürünler” için bu BPWG kılavuzlarında tarif edilen güvenlik ve etkinlik gerekliliklerini yerine getirmesi gerekecektir.

Kalite sorunları için:

- CPM/BWP/269/95 Rev.3 Tıbbi Plazma Ürünleri Bilgi Notu (CPMP Ocak 2001 kararı).

Bu kılavuza EMEA’nın internet sitesindeki şu adresten ulaşılabilir:

<http://www.emea.eu.int/htms/human/bwp/bwpfin.htm>

Klinik dışı ve klinik değerlendirmeler için:

- CPMP/BPWG/283/00 Subkütan ve İntramüsküler Kullanım İçin Normal İnsan İmmüoglobülini Üzerine Klinik Araştırmalar Bilgi Notu (Temmuz 2002 kararı)
- CPMP/BPWG/2220/99 Plazma Türevi Antitrombin Ürünleri Üzerine Klinik Araştırmalar Bilgi Notu (Ocak 2002 kararı)
- CPMP/BPWG/198/95 Rev. 1 İnsan Plazma Türevi Faktör VIII ve IX Ürünleri Üzerine Klinik Araştırmalar Bilgi Notu (Ekim 2000 kararı)
- CPMP/BPWG/156/99 Rekombinant Faktör VIII ve IX Ürünleri Üzerine Klinik Araştırmalar Bilgi Notu (Ekim 2000 kararı)
- CPMP/BPWG/388/95 Rev. 1 İntravenöz Uygulama (IVIg) İçin İnsan Normal İmmüoglobülini Üzerine Klinik Araştırmalar Bilgi Notu (Haziran 2000 kararı)
- CPMP/BPWG/575/99 İntravenöz ve/veya İntramüsküler Kullanım İçin İnsan Anti-D Üzerine Klinik Araştırmalar Bilgi Notu (Haziran 2000 kararı)

Bu kılavuzlara EMEA'nın internet sitesindeki şu adresten ulaşılabilir:

<http://www.emea.eu.int/htms/human/bpwg/bpwgdraft.htm>

Taslak kılavuz dokümanlar da ilgili olabilir ve bu kılavuzlara EMEA'nın internet sitesindeki şu adresten ulaşılabilir:

<http://www.emea.eu.int/htms/human/bwp/bwpdraft.htm>