

Uluslararası İlaç
Üreticileri ve
Dernekleri Federasyonu

Biyoterapötik İlaçlar

Yeni Nesil Tedavileri Anlamak



IFPMA



*Biyoterapötik ilaçlar
ciddi rahatsızlıklar ve
hastalıkların tedavisi ve
önlenmesi için modern
tıbbın tamamlayıcı ve
değerli bir parçasıdır*

Biyoterapötik ilaçlar nedir?

Biyoterapötik ilaçlar memeli hücreleri, virüsler ve bakteriler gibi canlı organizmalar tarafından üretilen proteinler ve diğer maddelerden elde edilir. Benzersiz ve çok çeşitli spesifik hedeflerle, biyoterapötik ilaçlar birçok hastalık ve geniş hasta popülasyonları için son teknoloji tedavilerin sağlanmasına yeni yollar açmaktadır.

Biyoterapötik ilaçlar benzersizdir

Biyoterapötik ilaçlar¹ yaygın olarak küçük moleküllü ilaçlar için kullanılan doğrudan kimyasal sentez prosesine göre değişikliğe daha hassas olan canlı sistemler kullanılarak yapılır. Bu nedenle son ürün gerçek üretim prosesini içeren çok çeşitli faktörlerle belirlenir. Biyoterapötik ilaçlar karakterizasyonu güç olan daha büyük ve daha kompleks moleküllerden oluştuğundan üretimdeki küçük değişiklikler son ürünü değiştirebilir. Bu prosesin yüksek düzeydeki karmaşıklığı kesinlik ve zaman içerisinde ürünün güvenilirlik ve etkililiğinin korunması için iyi üretim uygulamalarına ve tanımlanmış spesifikasyonlara uyum gerektirir. Kimyasal olarak sentezlenen küçük moleküllü ilaçlar için yapılan yaklaşık 50 teste kıyasla biyoterapötik bir ilaç için yaklaşık 250 proses içi test yürütülür².

Farkların anlaşılması

Biyoterapötik ve kimyasal yoldan sentezlenen küçük moleküllü ilaçlar

Biyoterapötik ilaçlar:

Etkin maddeleri proteinler (büyüme hormonu, insülin, antikorlar gibi) ve canlı organizmalar (hücreler, virüsler ve bakteriler gibi) tarafından üretilen diğer maddeler olan ya da bunlardan yapılan ilaçlardır. Kimyasal yoldan sentezlenen ilaçlardan daha büyük ve daha karmaşık yapılara sahiptir ve karakter özellikleri ile nitelikleri tipik olarak üretim prosesinin kendisine bağlıdır.

Kimyasal yoldan sentezlenen

küçük moleküllü ilaçlar: Kademeli bir kimyasal sentez prosesi ile üretilen ilaçlar. Bu ilaçlar küçük molekül bileşimi ile karakterize edilmiş olup, birkaç fonksiyonel moleküler grup içeren, nispeten basit organik bileşiklerdir.



¹ Biyoterapötik ilaçlar aynı zamanda biyolojikler, biyolojik ilaçlar ve biyofarmasötikler olarak da adlandırılmaktadır.

² "Biyolojik İlaçlar Kılavuzu", EuroaBio. Adres:

http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf

Biyoterapötik ilaçlar neden önemlidir

Olumlu etkilenen yaşamlar: Biyoterapötik ilaçlar kanser ve diyabet gibi yaygın hastalıkların yanı sıra nadir görülen rahatsızlıkların da tedavisi ile dünya çapında 350 milyondan fazla insana fayda sağlamaktadır³. İnsan vücudunda doğal olarak üretilen moleküllere yapısal olarak benzer olan biyoterapötik ilaçlar birçok hastalık alanında önemli bir terapötik etkiye sahip olup, bunun yanında diğer hastalıkların teşhisinde de etkili olabilir. Ayrıca bu ilaçların kimyasal yoldan sentezlenen küçük moleküllü ilaçlar ile olumlu sonuç alınamayan rahatsızlıkların tedavisinde de etkili olduğu kanıtlanmıştır. Son 30 yılda, biyoterapötik ilaçlar alanındaki tıbbi ilerlemeler birçok kronik hastalığın - kanser, diyabet, hepatit C ve kronik renal yetmezlik dahil - yanında hemofili, Fabry hastalığı, büyüme yetmezliği, multipl skleroz ve Crohn hastalığı gibi daha az yaygın olanların tedavisine odaklanmıştır⁴.

Somut faydalar: Birçok hasta biyoterapötik ilaçlar sayesinde sıklıkla bu ürünlerin kaynağını bilmeden daha sağlıklı bir hayat sürmektedir. 1980'lere kadar, diyabet tedavisinde hayvanlardan ekstrakte edilen insülin kullanılmıştır. 1982'de, araştırmacılar bir E.coli bakteri kültürü kullanarak rekombinant DNA teknolojisi ile daha üstün kalitede insan insülini üretmiştir. Bu ilk onaylı biyoterapötik üründür. İnsan insülini bugün insülin tedavisine ihtiyaç duyan diyabet hastalarının büyük çoğunluğuna fayda sağlamaktadır.

- **Biyoterapötik ilaçlar ve kanser:** Kansere karşı mücadelede ana çözümler tanı, tedavi ve önleme yöntemlerindeki iyileşmeler ile paralel olarak başarıyla yürütülmektedir. Biyoterapötik ilaçlar biyobelirteçlerin keşfinde ve geliştirilmesinde rol oynamaktadır⁵. Bugün, biyobelirteçler kanser riskinin öngörülmesine, kanser teşhisine ve potansiyel, etkili bir tedavi kürünün belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

- **Biyoterapötik ilaçlar ve otoimmün hastalıklar:** Eğer tedavi edilmezse, Crohn hastalığı ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar erken mortaliteye neden olabilir. Biyoterapötik ilaçların başarısı kanıtlanmış olup, bu hastalıkların tedavisi üzerinde oldukça pozitif bir etki yaratmıştır.

Biyoterapötik ilaçlar sayesinde dünya çapında 350 milyonun üzerinde hasta daha sağlıklı bir yaşam sürmektedir.

³"Biyolojik İlaçlar Kılavuzu", EuropaBio. Adresi: http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf

⁴"Biyofarmasötik ürünler nedir?" http://www.ebe-biopharma.org/index.php?option=com_content&task=view&id=26&Itemid=102

⁵Bir biyobelirteç normal veya anormal bir sürecin veya bir rahatsızlığın veya hastalığın belirtisi olarak kanda, diğer vücut sıvılarında veya dokularda bulunan biyolojik bir moleküldür.

Mevcut biyoterapötik ürünlere örnekler

Biyoterapötik Sınıf	Tedavi Edilen Hastalıklar ve Rahatsızlıklar
Anti-CD20	Kanser, romatoid artrit
Anti-HER2	Kanser
Anti-TNF'ler	Romatoid artrit, psoriasis, Crohn hastalığı, ülseratif kolit
Vasküler endotelial büyüme faktörü (Anti-VEGF)	Kanser, makula dejenerasyonu
Kemik Morfojenik Protein-7	Kemik onarımı
Consensus Interferon	Hepatitis C
Eritropoetin (EPO)	Kronik anemi
Folikül-Stimülan Hormon (FSH)	İnfertilite
Glukagon	Hipoglisemi
Granülosit Koloni-Stimülan Hormon	Kanser, nötropeni
Granülosit-Makrofaj Koloni-Stimülan Faktör	Kanser, kemik iliği transplantasyonu
İnsan Koryonik Gonadotropin	İnfertilite
İnsan İnsülini	Diyabet
İnterlökin-2	Kanser
Anti-İnterlökin-6	Romatoid artrit
İnterferon α -2a ve 2b	Kanser, hepatit
İnterferon- γ -1b	Kronik granüloamatöz hastalık, osteoporoz
İnterferon β -1b ve interferon β -1a	Multipl skleroz
Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)	Diyabetik ülser



“Benzer olsa da aynı değil”: Benzer biyoterapötik ürünler (SBP) nedir?

İsimlerinden de anlaşıldığı gibi, benzer biyoterapötik ürünler (SBP'ler) yenilikçi referans biyoterapötik ilaçların aynı değil “benzer” versiyonlarıdır. Patent süresi dolmuş kimyasal yoldan sentezlenen ilaçların jenerik versiyonlarının üretimi nispeten kolay olsa da - tek bir tanımlanabilir yapıya sahip, kimyasal yoldan sentezlenen stabil bir molekülün kopyalanmasını içerir - bir SBP üretimi kompleks molekül yapısı ve biyoterapötik ilaçlar için gerekli benzersiz üretim prosesi nedeniyle çok daha karmaşıktır.

Gerçekten de, kimyasal olarak sentezlenen ilaçlardan farklı olarak, SBP'lerin yenilikçi referans biyoterapötik ilacın tamamen aynı bir kopyası olması imkansızdır.

Benzer biyoterapötik ürünlerin ruhsatlandırılması

Hasta güvenliğini garantilemek için bilimsel bazlı ruhsatlandırma standartları gereklidir. Bundan dolayı - ve biyoterapötik ilaçların kompleks yapısı nedeniyle - SBP'ler jenerik ilaçlar için uygulananlardan farklı ruhsatlandırma standartları gerektirir. İdari makamlar SBP'lerin kendine özgü yapısını ele almada özel yöntemler ve spesifik geliştirme ve değerlendirme standartlarının gerekli olduğu gerçeğinin daha çok farkına varmaktadır. Bu standartlar titiz analitik karakterizasyon ve kalite çalışmalarının yanında kalite, güvenlik ve etkililik açısından referans biyoterapötik ilaçla olan yüksek benzerliği göstermede kısaltılmış klinik öncesi ve klinik geliştirme programları gerektirir.

Benzerlik deneylerinin kullanımı SBP'leri uygun şekilde değerlendirme ve bu ürünlerin yenilikçi referans ürüne benzer olduğunu garantilemede gerekli olan özel yolun bir parçasıdır. 2005'de, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) sadece SBP'lerin ruhsatlandırılmasına yönelik bir idari çerçeve uygulamaya koymuştur⁶. Ayrıca 2009'da, WHO SBP'lerin geliştirme ve değerlendirilmesinde ülkeler için bir şablon olarak kullanılmak üzere kılavuzlar geliştirmiştir⁷.

SBP'lerin düzenlenmesine benzerlik deneylerinin dahil edilmesi kalite, güvenilirlik ve etkililiğin yenilikçi referans ürün ile yüksek düzeyde benzer olmasının sağlanması açısından asli önem taşır. Bu risk değerlendirme süreci SBP ruhsat almadan önce referans ürün ile klinik olarak anlamlı farkların olmamasını temin ederek, hastalardaki riski minimuma indirecektir. Biyoterapötik ilaçların, uygun bir referans ürün ile birebir karşılaştırmaya girmemiş sözde kopyaları hasta güvenliğini riske atacak olup, biyobenzer ürün basamakları izlenerek ruhsatlandırılmamalıdır⁹.

Benzer Biyoterapötik Ürünler (SBP'ler) ayrıca biyobenzer ürünler, takip biyolojikleri ve sonradan giren biyolojikler olarak da adlandırılır.

⁶ 2006 yılında ilk SBP'ler ruhsat almıştır. O zamandan beri böbrek yetmezliği, nadir hastalıkların tedavisi için ek ruhsatlar alınmış olup alınan onayların %76'sı kansere yöneliktir. EMA Kılavuzları şu adreste yer almaktadır: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf

⁷ “Benzer Biyoterapötik Ürünleri (SBP) değerlendirme kılavuzları, WHO. Adresi: http://www.who.int/entity/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

⁸ Kaynak <http://www.ifpma.org/innovation/biotherapeutics.html>



Yeni nesil tedavilerin anlaşılması

Biyoterapötik ilaçlar birçok kronik ve akut hastalık alanını son derece spesifik tedavilerle hedef alan modern tıbbın önemli ve tamamlayıcı bir bileşenidir. Bu kompleks ilaçlar yaşam kalitesindeki iyileşme ile hem hastanın hem de sonuçta toplumun fayda görmesini sağlar.

Biyoterapötik ilaçlar alanında ilave araştırmalar ve geliştirmeler giderek artan sayıda hastalığın tedavisinde fırsatları artırmaya devam edecek ve fikri mülkiyet hakları bu tip bir yenilik için çok kritik bir teşvik olacaktır.

Daha fazla SBP pazara girdikçe, ulusal düzenlemelerin birden fazla alanı ele alarak, ruhsat onayının ötesine geçmesi gerekecektir. İlaçların kullanımının ve sağlık uzmanlarının reçete uygulamalarının izlenmesi için farmakovijilans sistemleri⁹ gibi konuların ele alınması gerekecektir. Bu alanların tümünde etkili bir gözetim hastalarda riskin yönetilmesi ve faydaların maksimuma çıkarılmasında yardımcı olacaktır.



⁹Biyoterapötik ilaçlar için Farmakovijilans İlkelerine ilişkin hatırlatıcı not, IFPMA. Adresi: http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Innovation/Biotherapeutics/Pharmacovigilance_Principles_vF.pdf

Sözlük

Etkin madde: Bir ilacın tıbbi değer sağlayan bileşeni. Birçok ilaç birden fazla etkin maddeyi kombine etmekte olup, bu maddeler arasındaki etkileşim ilacın fonksiyonunda kritik olabilir.

Biyobelirteç: Normal veya anormal bir sürecin ya da bir rahatsızlığın veya hastalığın belirtisi olarak kanda, diğer vücut sıvılarında veya dokularda bulunan biyolojik bir molekül.

Biyoteknoloji: Biyolojik sistemlerin kullanımını içeren proseslerin toplamı. Bazı sanayilerde, bu prosesler genetik mühendisliği ile üretilmiş organizmaların kullanımını kapsar.

Biyoterapötik ilaçlar: Etkin maddeleri proteinler (büyüme hormonu, insülin, antikorlar gibi) ve canlı organizmalar (hücreler, virüsler ve bakteriler gibi) tarafından üretilen diğer maddeler olan ya da bunlardan yapılan ilaçlardır. Kimyasal yoldan sentezlenen ilaçlardan daha büyük ve daha karmaşık yapılarla sahip olup, özellikleri ile nitelikleri tipik olarak üretim prosesinin kendisine bağlıdır.

Kimyasal yoldan sentezlenen küçük moleküllü ilaçlar: Kademeli bir kimyasal sentez prosesi ile üretilen ilaçlar. Bu ilaçlar küçük molekül bileşimi ile karakterize edilmiş olup, birkaç fonksiyonel molekül grup içeren, nispeten basit organik bileşiklerdir.

Jenerik ilaçlar: Jenerik ilaçlar kullanılan etkin madde, dozaj, dozaj gücü, uygulama yolu, güvenilirlik, etkililik ve kullanım amacı açısından kimyasal yoldan sentezlenen küçük moleküllü orijinal ilaç ile aynıdır. Jenerik bir ilaç orijinal ürünün fikri mülkiyeti (örneğin, patent ya da veri koruması) sona erdiğinde herhangi bir kişi tarafından pazarlanabilir.

Monoklonal antikorlar (MAB'lar): 1972'de keşfedilen¹⁰ bu terapötik antikorlar spesifik olarak belirli moleküllere bağlanır ve bu moleküllerin hastalığa neden olmasını engeller. Ayrıca vücudun immün sistemini hastalığa neden olan ajanları hedef alması için yönlendirir. Bu hastalıklara enfeksiyöz hastalıklar, meme kanseri ve romatoid artrit dahildir.

Benzer biyoterapötik ürünler (SBP'ler): SBP'ler, halihazırda ruhsatlandırılmış yenilikçi bir biyoterapötik ürün ile kalite, etkililik ve güvenilirlik açısından benzerliği doğrudan karşılaştırma (veya birebir) ile gösterilmiş, bu ürünlerin benzer versiyonlarıdır.

¹⁰ César Milstein ve Georges Köhler bu önemli başarı ile Nobel Ödülü kazanmıştır. Daha fazla bilgi için: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1984/

IFPMA hakkında:

IFPMA dünya çapındaki araştırma bazlı ilaç şirketlerini ve derneklerini temsil eder. Araştırma bazlı ilaç sanayinin 1,3 milyon çalışanı tüm dünyada hastaların yaşam kalitesini iyileştiren ilaçlar ve aşular araştırmakta, geliştirmekte ve temin etmektedir. Merkezi Cenevre'de olan IFPMA'nın Birleşmiş Milletler ile resmi ilişkileri olup, global sağlık camiasının dünya sağlığını iyileştiren çözümler bulmasına yardım etmek üzere endüstrideki uzmanlık düzeyine katkıda bulunmaktadır.

IFPMA şunlar dahil global girişimleri yönetmektedir: araştırma bazlı ilaç sanayinin gelişmekte olan ülkelerde sağlığı iyileştirmede uzun vadeli ortaklık programları için eğilimlerini inceleyen ve tanımlayan IFPMA Gelişen Dünyada Sağlık Ortaklıkları; ilaçların etik olarak tanıtımı için standartları belirleyen IFPMA Uygulama Yasası; hastalara ve sağlık uzmanlarına devam etmekte olan klinik çalışmalar ve çalışma bulguları hakkında bilgi edinmeleri için yardımcı olan IFPMA Klinik Çalışma Portalı.

Web: www.ifpma.org

Bu materyal AIFD tarafından verilen sınırsız eğitim desteği çerçevesinde çevirilmiş ve dağıtılmaktadır. Burada yer alan tüm ifadeler ve görüşler IFPMA broşürü editör ve orjinal yazarlarına aittir ve destekleyiciden bağımsızdır.

Uluslararası İlaç
Üreticileri ve
Dernekleri Federasyonu

Chemin Louis-Dunant 15
P.O. Box 195
1211 Geneva 20
İsviçre

Tel: +41 22 338 32 00
Faks: +41 22 338 32 99

www.ifpma.org



ISBN 978-2-940498-34-5

