

BİYOYARARLANIM, BİYOEŞDEĞERLİK VE BİYOBENZERLİK

M. Oğuz GÜÇ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA
oguc@hacettepe.edu.tr

ÖZET

İlaç, tanımı gereği etkin, güvenli, uygun ve kabul edilebilir maliyette olmalıdır. Günümüzde sağlık harcamalarının ülkelerin bütçelerinde önemli yer tutmaya başlamış olması başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm devletleri daha ucuz ilaçları kullanmaya teşvik etmektedir. Fikri mülkiyet haklarını zedelemekten ve de güvenlik ile etkinlikten taviz vermeden daha ucuz ilacın onaylanabilmesi için biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılması esas iken biyoteknolojik ürünler için biyobenzerlik şartlarının onaylanması gereklidir.

Anahtar sözcükler: biyobenzerlik, biyoeşdeğerlik, biyoyararlanım

SUMMARY

Bioavailability, Bioequivalence and Biosimilarity

The growing demand for cheaper drugs is a must especially for the developing nations. In order to license a generic drug, a special kind of bioavailability studies should be performed for the establishment of its bioequivalence to the original molecule is also a prerequisite. If the molecule under consideration is a biotechnology product, then its biosimilarity should be confirmed.

Keywords: bioavailability, bioequivalence, biosimilarity

Sağlık harcamalarında ilaca ayrılan payın artıyor olması daha ucuz ilaçlara olan gereksinimi artırmaktadır. Bu durumun gelişmiş ülkelerde bile ekonomiye önemli oranda yük getiriyor olması sağlık otoritelerini çeşitli düzenlemelere ve teşvikleri uygulamaya zorunlu kılmaktadır. İlaçları keşfedip onları geliştiren araştırmacı-yenilikçi (=innovatör) ilaç firmalarının fikri mülkiyet haklarını korurken, orjinal ilaç moleküllerinin daha ucuza üretilmelerini sağlayacak olan jenerik firmalarından istenilen ön şart ürettikleri ilaçların orjinal ilaçlara “eşit etkin ve güvenli” olmasını sağlamalarıdır. Dolayısıyla 20 yıl civarında olan patent hakkı süresinin dolmasının ardından piyasada orjinal ilaç moleküllerinin jeneriklerinin bulunması artık alışlagelmiş bir uygulamadır. Dolayısıyla da ilaçlara üretim ve satış iznini veren sağlık otoriteleri jenerik ilaçların orjinal ilaçlara biyoeşdeğer olduklarını ispatlamalarını istemektedirler.

Konvansiyonel tıbbi ürünlerin benzerliklerine ilişkin terminoloji

- Aynılık (=sameness)
- Biyoeşdeğerlik (=bioequivalence)
- Yerinegeçebilirlik (=interchangeability)
- Farmasötik eşdeğer-farmasötik alternatif
- Terapötik - klinik eşdeğerlik (=therapeutic-clinical equivalence).

Bu işlem ise in-vitro dissolüsyon testleriyle başlayıp kısıtlı sayıda gönüllüye kontrollü koşullarda (örneğin tek dozlu - iki dönemli - çapraz geçişli deney dizaynı) uygulanan ilaçların vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonların belirli sınırlar arasında olması prensibine dayanmaktadır. Bu çalışmalarda genellikle dikkate alınan farmakokinetik parametreler ilacın plazmada oluşturduğu konsantrasyonun zaman bağımlı değişimini gösteren “Eğri Altındaki Alan”, plazmada oluşan maksimum konsantrasyon “C_{max}” ve bu zirve konsantrasyona ulaşmaya kadar geçen süre “T_{max}” olarak be-

lirlenmiştir. Dolayısıyla bu parametrelerde % 20'lik bir tolerans ile jenerik ilaçların orijinal olanlara biyoeşdeğer oldukları varsayılmaktadır. Bu durum logaritmik skalada % 80 ile % 125 arasına denk gelmektedir ve “kale direkleri” olarak da anılmaktadır. Bu parametrelerin biyoeşdeğerlik değerlendirmelerinde tüm ilaç molekülleri için arz ettikleri önem aynı değildir. Çünkü ilacın nihai etkisinde bazen bir parametre diğerinden daha önemli olabilmektedir. Örneğin plazmada oluşturulan zirve ile etkinliği etkilenen aminoglikozid grubu antibiyotiklerin biyoeşdeğerlik incelemelerinde Cmax daha kritik iken, penisilin türevleri gibi plazmada oluşan platonun etkinliğini değiştirdiği moleküllerde eğri altındaki alan daha önemli kabul edilmektedir. Öte yandan digoksin, flecainid, fenitoin, lityum, siklosporin, tacrolimus, sirolimus, teofilin ve varfarin gibi dozlamaları kritik olan dar terapötik pencereci ilaç moleküllerinde ise bu tolerans sınırlarının daha dar olarak alınması gereklidir.

Dar terapötik pencereci ilaçlarda biyoeşdeğerlik kriterleri

- EAA (% 90 Güvenlik Aralığı)=% 90.0 -112.0
- C_{max} (% 90 Güvenlik Aralığı)=% 80.0 -125.0
- Hem açlık hem tokluk denemeleri
- Tercihan hasta deneklerde
- Etik açıdan paralel dizayn
- İstisnai hallerde kararlı-durum çalışması
- Plazmadaki durumu daha iyi yansıtmaları için verilere dönüşüm uygulanması.

Eğer ilaç molekülü biyoteknoloji ürünü ise o zaman ilaç moleküllerinin arasında biyoeşdeğerlikten bahsetmek yerine biyobenzerlik terimi kullanılmaktadır.

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin benzerliklerine ilişkin terminoloji

- Yeteri kadar benzer (=sufficiently similar)

- Kıyaslanabilirlik (=comparability)
- Biyobenzerlik (=biosimilarity).

Bu kavram, farmakokinetik anlamda tanımlanmış olan biyoeşdeğerlik prensiplerinin çok ilerisinde ek parametrenin de dikkate alınmasını içermektedir. Bu konuya bir örnek aşağıda verilmektedir.

GCSF molekülü için dikkate alınan biyobenzerlik kriterleri

- Karşılaştırmalı non-klinik çalışmalar
- 28 günlük toksikoloji çalışması
- Tek doz s.c. ve i.v. sağlam gönüllü verisi (Nötrofil sayımı ve CD34+ ölçümleri)
- İki kollu veya üç kollu (plasebolu) çalışma
- Farmakodinamik çalışma (gerekirse)
- 6 aylık advers olay takibi ve immünojenite
- Pazarlama sonrası izlem.

Tüm bu verilerin ışığında, ülkemizin daha kaliteli ve daha ucuz ve en önemlisi daha güvenli ilaçlara olan ihtiyacının kaliteli biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik ve biyobenzerlik çalışmaları yapabilmesi ile mümkün olabileceğinin önemini vurgulamak gerekir.

KAYNAKLAR

- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilarity/4934805en.pdf>
<http://www.fda.gov/cder/news/ntiletter.htm>
<http://www.fda.gov/ola/2007/policy05022007.html>
Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H: The challenge of biosimilars, Ann Oncol 2008;(19)3:411-9.
Schellkens H, RyffJC: Biogenerics: the off-patent biotech products, Trends Pharmacol Sci 2002;23(3): 119-21.

