

# Türkiye Romatoloji Derneği biyobenzer ilaçlar ulusal tedavi önerileri

## Turkish Society for Rheumatology recommendations for biosimilar drugs

Ediz Dalkılıç, Aşkın Ateş, Şeminur Haznedaroğlu, Göksal Keskin, Süleyman Serdar Koca, Zeynep Özbalkan, Taşkın Şentürk, Serdal Uğurlu, Ayten Yazıcı, Ahmet Gül

*Türkiye Romatoloji Derneği, Biyobenzer İlaçlar Tedavi Önerileri Komitesi*

### Özet

Biyolojik ilaçlar birçok iltihabi romatolojik hastalığın tedavisinde devrim yaratmışlardır. Onaylı referans ilacın patent süresi dolduktan sonra biyobenzer ilaçlar romatolojik hastalıkların tedavisinde piyasaya girmiştir. Bu yazıda, biyobenzer ilaçların etkinlik ve güvenlilik durumlarının yanı sıra, Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) bu biyobenzer ilaçların tanım, isimlendirme, değiştirilebilirlik ve ekstrapolasyonu ile ilgili önerilerde bulunmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Türkiye Romatoloji Derneği, biyobenzer ilaçlar

### Summary

Biologic drugs revolutionized in the treatment of many inflammatory rheumatological diseases. After the expiry of the patent of approved biologic drug, biosimilar drugs become available and market in the treatment of rheumatological diseases. In this article, besides the effectiveness and safety issues, Turkish Society for Rheumatology recommend about the definition, naming, interchangeability and extrapolation of the biosimilar drugs.

**Keywords:** Turkish Society for Rheumatology, biosimilars

Biyobenzer (BB) ilaçlar, son yıllarda tedavide çığır açan hedefe yönelik biyolojik ilaçların patent koruma sürelerinin dolmasının ardından gündeme gelen ve bu biyoteknolojik ilaçların versiyonlarından oluşan tedavi ajanlarıdır. Önümüzdeki yıllarda giderek artması beklenen kullanımları nedeniyle güncel düzenlemelere ihtiyaç bulunmaktadır.<sup>[1,2]</sup> BB ilaçların uygulama alanları arasında Romatoloji Bilim Dalı büyük bir yer oluşturduğu için, bu ilaçların doğru ve etkin kullanımı konusundaki düzenlemelere Bilim Dalımızın görüşlerinin önemli katkıları sağlaması beklenmektedir. Bu amaçla, Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) olarak BB ilaçlara yaklaşımımızı belirlemek ve bu ilaçlar konusunda yapılacak düzenlemeler konusunda öne-

rilerimizi oluşturmak amacıyla 2017 yılında farklı üniversitelerin Romatoloji Bilim Dalı temsilcilerinden oluşan bir komite belirlendi. Grubun hazırladığı 17 öneri taslağı, Ekim 2017’de 35 romatoloji uzmanının katıldığı toplantıda görüşülerek puanlandı.

### Yöntem

TRD Yönetim Kurulu tarafından belirlenen BB ilaçlar Komitesi Ahmet Gül koordinatörlüğünde, Ediz Dalkılıç (Raportör), Aşkın Ateş, Şeminur Haznedaroğlu, Göksal Keskin, Süleyman Serdar Koca, Zeynep Özbalkan, Taşkın Şentürk, Serdal Uğurlu ve Ayten Yazıcı’dan oluşmuştur. Bu grup Nisan 2017 tarihinde İstanbul’da

### İletişim / Correspondence:

Dr. Ediz Dalkılıç, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.  
e-posta: edizinci@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: Mayıs / May 28, 2018, Kabul tarihi / Accepted: Temmuz / July 24, 2018

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.romatolojidergisi.org  
doi:10.2399/raed.18.18023  
Karekod / QR code:



yaptığı ilk toplantı sonucunda BB ilaçlar konusunda Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve diğer düzenleyici kurumların görüş ve önerileri ile diğer kurumlara ait görüşleri tartışarak 17 öneri taslağı hazırlamıştır. Taslak öneriler, Ekim 2017’de düzenlenen 18. Ulusal Romatoloji Kongresinde, 35 Romatoloji uzmanının katıldığı toplantıda görüşülerek, uzmanların önerilere katılma düzeyi 0 ile 10 arasında bir puanlama yapılarak belirlenmiştir.

## Öneriler

BB İlaçlar komitesinin hazırlayıp TRD üyelerinin görüş ve olurlarının alındığı 17 öneri ve TRD üyelerinin her öneriye katılma düzeyi (0-10 arası puanlama  $\pm$  standart sapma olarak belirtilmiştir) aşağıda sıralanmıştır.

Bu öneri RA tedavisi yaklaşımının esasıdır. DMARD tedavisinin mümkün olduğunca erken başlatılması hastaların büyük kısmında yapısal hasarı önlemektedir. Bunun için tanı olabildiğince erken konulmalıdır. Bütün DMARD’lar erken başlandığında uzun süreli sonlanım daha iyi olmaktadır. Bu nedenle DMARD tipi spesifik olarak belirtilmemiştir.

1. Biyobenzer ürünler; orijinal (referans) ürünün patent koruma süresi dolduktan sonra üretilen orijinal biyoteknolojik ürünlerin bir versiyonudur (Katılma düzeyi  $9.6 \pm 0.5$ ).
2. Biyobenzer ürünler referans ilaç ile aminoasit dizisi birebir aynı olan, katlanma farklılığı olmayan, benzer ortamda üretilen, sadece post-translasyonel modifikasyonlara bağlı farklılıkların olabileceği büyük moleküllerdir (Katılma düzeyi  $9.6 \pm 0.7$ ).
3. Biyobenzer ürünlerin güvenilirlik, saflık ve etkinlik açısından referans üründen klinik olarak anlamlı farklılık içermemesi gereklidir (Katılma düzeyi  $9.6 \pm 1.3$ ).
4. Biyobenzer ürünlerin kalite özellikleri, biyolojik aktivitesi, güvenilirlik ve etkinlik açısından referans tıbbi ürüne benzerliği kapsamlı karşılaştırılabilirlik çalışmaları ile kanıtlanmalıdır (Katılma düzeyi  $9.5 \pm 1.2$ ).
5. Biyobenzer ürünlere kendine özgü bir uluslararası ilaç ismi (INN: International nonproprietary name) verilmesi uygundur (Katılma düzeyi  $9.7 \pm 0.4$ ).
6. İlacın etkin izlemi ve farmakovijilans verilerinin toplanması için marka adı, parti numarası ve INN eş zamanlı olarak bildirilmelidir (Katılma düzeyi  $9.6 \pm 0.5$ ).
7. Biyobenzer ürünlere birinci bileşeni INN, ikinci bileşeni rastgele belirlenen 4 harften oluşacak özgün

- tanımlama kodu olacak şekilde bir biyolojik niteleyici isim verilmesi uygundur (Katılma düzeyi  $9.4 \pm 0.7$ ).
8. Bu iki bileşenli isimlendirme sistemi, biyobenzer ürünlerin etkin takip ve farmakovijilans için isimlendirme sürecinde global uyumun sağlanması açısından önemlidir (Katılma düzeyi  $9.5 \pm 0.6$ ).
  9. Biyolojik ilaçlarda biyojenerik kavramı söz konusu olmadığından biyobenzer ilaçlar ile referans ilaçların otomatik değişimi kabul edilemez (Katılma düzeyi  $9.3 \pm 1.4$ ).
  10. Klinik çalışma sonuçları, biyobenzer ürünlerin referans ürünle değiştirilebilir olmasını destekleyecek veriler sağlıyorsa, ilaç değişim kararı hekime ait olmalıdır (Katılma düzeyi  $9.8 \pm 0.4$ ).
  11. Biyolojik ilaçlarda biyobenzer ürünlere ait güvenlik verilerinin sağlıklı olarak izlenebilmesi açısından hekim dışında otomatik ikame yapılması uygun değildir (Katılma düzeyi  $9.7 \pm 0.5$ ).
  12. Hekim referans ürünle biyobenzer ürün arasında bir değişiklik yapılmasına karar verdiğinde, etkinliğin ve güvenliliğin gösterilebildiği en az bir endikasyonda faz III çalışması bulunan bir biyobenzer ilacı tercih etmek zorundadır (Katılma düzeyi  $9.6 \pm 0.8$ ).
  13. Yetkili bağımsız kuruluşlar tarafından tanımlı olmayan, lisanslı referans bir ürüne karşı bilimsel geliştirme programı esaslarına göre karşılaştırılmamış biyotaklit ya da biyokopya ilaçlara (biomimic, biocopy) Türkiye’de kullanım izni verilmemelidir (Katılma düzeyi  $9.7 \pm 0.5$ ).
  14. İlaça ait prospektüs bilgilerinde, yapılan çalışmalara ait etkinlik ve güvenilirlik verileri sunuluyorken referans ürün ve biyobenzer ürüne ait olanlar ayrı olarak yazılmalı, hangi çalışmanın verilerinin biyobenzer ürüne ait olduğu belirtilmelidir (Katılma düzeyi  $9.6 \pm 0.6$ ).
  15. Prospektüs bilgisinde biyobenzer ile ilgili yan etkiler ayrı olarak yazılmalı ya da orijinal ilaçla yapılan çalışmaların verilerinden yararlanıldığı açıkça belirtilmelidir (Katılma düzeyi  $9.7 \pm 0.6$ ).
  16. Etkinlik ve güvenlik verilerinin diğer endikasyonlara ekstrapolasyonu ancak karşılaştırılabilirlik çalışmalarından elde edilen kanıtlara dayanılarak, yeterli gerekçe varlığında mümkündür (Katılma düzeyi  $9.7 \pm 0.5$ ).
  17. Karşılaştırılabilirlik açısından elde edilen kanıtlar sadece farmakodinamik verilerden oluşuyorsa ve kullanım izni istenen endikasyonlar farklı etki mekanizması ile ilgiliyse veya etki mekanizmalarında belirsizlik varsa, farklı endikasyonlar için yapılacak başvuru-

larda, istenen tüm klinik endikasyonlara ekstrapolasyonu destekleyecek uygun verilerin sağlanması istenmelidir (Katılma düzeyi 9.6±0.6).

### **Sonuç**

Türkiye Romatoloji Derneği adına BB komitesi tarafından hazırlanan öneriler uzman görüşüne dayanmakta olup, kılavuz ya da rehber niteliği taşımamaktadır. Bu nedenle, önerilerle ilgili kanıt düzeyi ya da önerinin gücünü belirten bir değer vermek mümkün olmamıştır.

Önerilerin bütünü TRD'nin BB ilaçlar konusundaki tutumuna yol gösterecek ve düzenleyici kurumlara görüşümüzü yansıtacak veriler olarak kabul edilmelidir.

### **Kaynaklar**

1. Dorner T, Kay J Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt Nat Rev Rheumatol 2015;11:713–24.
2. Kay J, Schoels MM, Dorner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. Ann Rheum Dis 2018;77:165–74.