

## DERMATOLOJİDE BİYOBENZERLER BIOSIMILARS IN DERMATOLOGY

Murat Borlu

Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı  
**Yazışma Adresi:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kayseri.  
**e-posta:** muratborlu@erciyes.edu.tr  
**Çıkar çatışması:** Bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### ABSTRACT

Biosimilar products are versions of original biotechnological products produced after the patented period of the original products has been filled. Especially the production of biosimilar of biologic drugs used in the treatment of psoriasis and the concept of biosimilars have gained importance in the field of dermatology. For the production of biosimilars, the expiration of the patent period of the original drugs is required. The most important reason for the development of biosimilars is the reduction of the cost. The most important difference between biosimilar is that they are not generic drugs. The most important reason for this is the inability to make individual copies of biological drugs. There is also ambiguity about who owns the biosimilar use decision and in what circumstances the selection can be made.

**Key words:** Biosimilars, dermatology

### ÖZET

Biyobenzer ürünler, orijinal ürünlerin patent süresi dolduktan sonra üretilen orijinal biyoteknolojik ürünlerin versiyonlarıdır. Özellikle psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçların biyobenzerlerinin üretimi ile biyobenzer kavramı dermatoloji alanında önem kazanmıştır. Biyobenzerlerin üretimi için orijinal ilaçların patent sürelerinin dolması gereklidir. Biyobenzerlerin geliştirilmesinin en önemli nedeni maliyetlerin düşürülmesidir. Biyobenzerlerin en önemli farkı jenerik ilaç olmamalarıdır. Bunun en önemli sebebi ise biyolojik ilaçların birebir kopyalarının yapılamamasıdır. Biyobenzer kullanım kararının kime ait olduğu, hangi durumlarda seçimin yapılabileceği ile ilgili de kararsızlıklar vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Biobenzerler, dermatoloji

### GİRİŞ

Biyobenzer ürünler, orijinal ürünlerin patent süresi dolduktan sonra üretilen orijinal biyoteknolojik ürünlerin versiyonlarıdır. Amaç maliyetin azaltılmasıdır ve bu yöntemle daha uygun veya yaygın

kullanımın sağlanması amaçlanmaktadır. Biyobenzerlerin en önemli farkı jenerik ilaç olmamalarıdır. Bunun en önemli sebebi ise biyolojik ilaçların birebir kopyalarının yapılamamasıdır. Orijinal molekül ve jenerik ilaç arasındaki ilişki biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler arasında tam anlamıyla

kurulamadığı için; jenerik ilaçlar için kullanılan kabul edilen ve pratikte uygulanan kurallar da biyobenzerlere birebir uygulanamamaktadır. Yeni kurallar koymak ve bunlar üzerinde fikir birliği oluşturmak ise oldukça zordur ve belirli bir süre istemektedir. Biyobenzerlerin tedavi pratiğindeki yerinin belirlenmesi için bu belirsizliklerin ortadan kaldırılması, bağlayıcı ve geçerli kurallar oluşturulması ve bu kurallar üzerinde fikir birliği oluşması gereklidir. Biyobenzerler ile ilgili kuralların geliştirilebilmesi için problemlerinin ortaya konması gerekmektedir. Biyobenzerlerle ilgili problemler kısaca benzerlik derecesi, etkinlik ve güvenlik verilerinin belirlenmesidir.<sup>1,2</sup>

### Tarihçe

1975 yılında ilk kez fare kaynaklı monoklonal otoantikör üretimi ile başlayan süreç, 1985 yılında şimerik rekombinant antikörlerin elde edilmesi, 1990'larda farelere insan grefti ile antikör üretimi teknolojisi ile devam etmiştir. 1990'da başlayan itibaren faj görüntülü sentetik antikörler üretimi yıllarda sonuca ulaşmış ve 1995'den itibaren ise transgenik insan antikörleri üretilmeye başlamıştır. 2000'li yıllardan itibaren tedavi pratiğimize giren biyolojik ilaçların biyobenzerleri ise ilk kez 2008 yılında ortaya çıkmış ve o günden itibaren çok çeşitli alanlarda üretilmeye başlamıştır.<sup>1-3</sup>

### Biyolojik ajan üretimi

Biyobenzerlerin benzerlik derecesi ile ilgili sorunlar biyolojik ilaçların kompleks ve büyük yapıları, karmaşık ve ardışık işlemler sonucu elde edilmeleri ve bu süreçleri etkileyen birçok faktörün bulunmasıdır. Biyolojik ilaçlar normal bir ilaç molekülünün en az yüz, bazen yüzlerce kat büyüklüğünde karmaşık moleküler yapılardır. Monoklonal otoantikörler oldukça büyük moleküllerdir ve çok zor üretim aşamaları vardır. Monoklonal

antikör üretimi DNA 'da hedeflenen klonun seçilmesi ile başlar daha sonra hücre ekspresyonu aşaması başlar, bu safhadan sonra fermantasyon ve saflaştırma işlemi başlar ve en son formulasyon safhasının tamamlanması ile hazır hale getirilir. Bu aşamaların herhangi bir safhasında olan küçük değişiklikler bile farmakokinetik, farmakodinamik, etkinlik ve güvenlik verilerinde değişikliklere yol açmaktadır. Muhtemel değişiklikleri irdelersek; aynı gen sekansı hedef alındığında farklı vektör seçimi, farklı konak hücre, farklı fermentasyon ve kültür koşulları, farklı işlem sonu uygulamaları ile farklı biyofiziksel sonuç elde edilebilmektedir. Aynı molekülü elde etmek için yapılan işlemlerin farklı ülkelerde tekrar edilmesi bile farklı sonuçlara neden olabileceği için biyobenzer üretimi ile aynı ilacın elde edilebileceğini düşünmek oldukça zordur.<sup>1-3</sup>

### Biyobenzer üretim amaçları

Biyobenzer ilaç üretimi; biyolojik olarak hedeflenen noktaları vuran ve etkilerini ispatlamış moleküllerin taklitlerini yaparak aynı hedefi aynı mekanizma ile vurarak aynı tedavi ve güvenilirlik verilerini elde etmektir. Bu açıdan bakıldığında keşfedilen bir noktaya yeni bir seyahat gibi düşünülebilir. Neden biyobenzer ilaç üretimi ihtiyacı doğduğu konusuna gelince; bu ilaçların jeneriği yapılamadığı için ruhsat sürelerinin tanımına göre daha az maliyetli ilaç üretmek ancak biyobenzer üretimi ile sağlanabilir. Yani asıl amaç etkili molekülü daha az maliyetle elde etmektir. Daha az maliyet daha az harcamaya ve fiyatlandırmaya neden olacağı için toplumda yaygın kullanımın sağlanmasına da hizmet edecektir. Bu nedenle sağlık alanında biyobenzerlere yüklenen görev düşük maliyetle yaygın kullanımın sağlanması olarak görülmektedir.

Bu amaç mantıklı gibi görülsede biyobenzerlerin sorunları durumu değiştirebilmektedir. Günümüzde biyobenzerlerle ilgili en önemli tartışmalar da bu sorunlar yüzünden ortaya çıkmaktadır. Biyobenzerlerle ilgili ilk sorun orijinal moleküle benzemeyebilirler. Somatostatin için geliştirilen biyobenzerlerin bir kısmı biyofizik, farmakokinetik ve tolerabilite açısından farklılıklar göstermiş, epoetin için geliştirilen biyobenzerde de biyofiziksel farklılıklar oluşmuştur. İnterferon alfa 2a için geliştirilen bir biyobenzer ise orijinal ilaçtan tamamen farklı bir yapı ve etki göstermiştir. Bu nedenle geliştirilen biyobenzerlerin bir kısmı orijinal ilaca benzemediği için üretimi değiştirilmiş veya durdurulmuştur. Biyobenzer üretiminde hedef orijinal moleküle mümkün olduğunca çok benzemesidir ve bunu sağlayan ilaçlara çok benzer (highly similar) tanımı kullanılmıştır. Çok benzer ilaç “Referans ilaç ile üretilen ilaç arasında etkinlik, saflık ve tolerasyon açısından anlamlı klinik fark olmaması durumu” olarak tanımlanmıştır.

Biyobenzerler ile ilgili ikinci problem ise biyobenzerin orijinal moleküle benzese bile etkinlik ve güvenlik verilerinin yeterli olmamasıdır. Bu nedenle karşılaştırmalı çalışmalar ile biyobenzerlerin orijinal molekül ile kıyaslanabilir etkinlik ve güvenlik çalışmalarının yapılması önerilmektedir. Bu çalışmalarda etki ve güvenlik verilerini kanıtlayan moleküllere iyi benzer (biobetter) tanımının kullanılması önerilmekte ve nadiren de olsa geliştirilen biyobenzerler orijinal molekülden daha fazla etkin veya güvenli verileri elde edebilmiştir. Tüm bu farklılık ve çekincelere rağmen 2006 yılından itibaren Amerika ve Avrupa’da somatropin, interferon alfa, epoetin, insülin, filgastrim molekül biyobenzerleri onaylanmışlardır.<sup>4,5</sup>

Dünya sağlık örgütü (WHO), Amerika gıda ve ilaç fonu (FDA), Avrupa birliği ilaç ajansı (EMA) biyobenzerler hakkında çeşitli yorumlarda bulunmuşlardır. Bunları kısaca özetlersek;

- 1- Biyobenzerler aynı değildir, benzerdir.
- 2- Biyobenzerler jenerik ilaç değildir.
- 3- Biyobenzerler etkinlik, güvenlik verilerini kendi çalışmaları ile göstermek durumundadır.
- 4- Biyobenzerler pazarlamada referans ürünün verilerini kullanmamalıdır.
- 5- Referans ile benzer ürünler, etkinlik ve güvenilirlik bakımından benzer olduğu gösterilse bile immünojenisite açısından farklı olabilir.

Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu ise biyobenzerlerin jenerik ilaç olmadığını belirtmiş ancak bir paragrafta “Biyobenzer ilaçlar sadece ticari ismi, görünüş ve ambalajlama özellikleri açısından, biyolojik referans ilaçlardan farklılık gösterir” gibi bir yorumda bulunmuştur.<sup>1,3,5</sup>

### **Dermatolojide Biyobenzerler**

Özellikle psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçların biyobenzerlerinin üretimi ile biyobenzer kavramı dermatoloji alanında önem kazanmıştır. 2013 yılında da infliksimab etken maddeli biyobenzerin avrupa’da onaylanması sonrası ülkemizde de 2014 yılından itibaren günlük pratiğimize girmiştir. Biyolojik ilaç etken madde biyobenzerlerinin üretimi için orijinal ilaçların patent sürelerinin dolması gereklidir. Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçlardan infliksimab’ın avrupa’da patent süresi 2013 yılında dolmuştur ancak amerika’da patent süresi 2018 dir. Adalimumab için patent süresi Avrupa ‘da 2018, amerika’da 2016 dır.

Etanercept için bu süre avrupa'da 2015'de dolmuş amerika'da ise 2028'dir. Ustekinumab için ise patent süresi avrupa'da 2024 amerika'da 2023'tür. Biyobenzer moleküller ile ilgili çalışmalar öncelikle romatoid artritli hastalarda yapılmış daha sonra psoriasis'te çalışılmıştır. Hatta infliksimab biyobenzeri remsima psoriasis hastalarında kullanılmadan endikasyon almıştır. Endikasyon verilme yöntemi ekstrapolasyondur.<sup>6</sup>

**Ekstrapolasyon:** biyobenzer ilaçlar bir endikasyondaki çalışmada etkinlik ve güvenilirliklerini kanıtlamaları durumunda orjinal molekülün diğer endikasyonlarında da kullanım için onay alabilmektedirler. Bu fikre karşı olanlar olsa da; infliksimab biyobenzeri remsima'nın psoriasis'te EMA tarafından onayı bu şekilde olmuştur. Şu an tamamlanan NOR-SWITCH çalışmasında psoriasis hastaları da değerlendirilmiştir ancak bu çalışma onaydan sonra yayınlanmıştır.

### İnfliksimab biyobenzerleri

İnfliksimab biyobenzeri olarak üç molekül (remsima, inflectra, flixabi) ile ilgili toplam 8 adet klinik çalışmanın 4'ü tamamlanmıştır. Bu sekiz çalışmadan sadece birinde (Remsima) psoriasis hastalarında araştırma yapılmıştır. 2014 yılından itibaren gerçek yaşam verilerine dayanan yayınlar da görülmeye başlandı. remsima, Kullanan 4 hastada etkili ve güvenli bulunmuştur. Bu hastalarda ekstrapolasyon ile onaylanmıştır. Bu bildiride biyobenzer kullanımının ekonomik nedenlerden tercih edildiği, orjinal molekül kullanan hastalarda biyobenzer'e geçişin tavsiye edilmediği bildirilmiştir. Yine aynı biyobenzer immunojenisite açısından araştırılmış, Anti Remicade antikorların Remsima'yı da aynı oranda inhibe ettiği izlenmiştir. Olasılıkla benzer immunojenisite ve

immunodominant epitoplara sahip oldukları yorumu yapılmıştır.

Ankilozan spondilit ve romatoid artrit çalışmalarında biyobenzerler etkinlik açısından eşdeğer güvenlik ve immunojenisite açısından kıyaslanabilir benzerlikte bulunmuşlardır.<sup>6-12</sup>

### Etanercept biyobenzerleri

Etanercept biyobenzeri olarak 4 molekül (GP2015 , HD 203, SB4 (benepali), CHS 0214), ile ilgili 5 çalışmadan üçü tamamlanmış ve bunlardan biri psoriasis hastaları üzerindedir ve biyobenzer (GP 2015) etkin ve güvenli bulunmuştur. İlginç bir sonuç ise SB4 ile ilgili çalışmada bulunmuştur; romatoid artritli hastalar üzerindeki çalışmada etkinlik ve güvenlik açısından kıyaslanabilir özellikler gözlenirken, biyobenzerin immunojenisite profili daha düşük bulunmuştur.<sup>6-12</sup>

### Adalimumab biyobenzerleri

Adalimumab biyobenzeri olarak 6 farklı ilaç (ABP 501, GP 2017, SB5, BI695501, M923, HLX3) üzerinde çalışılmış, bu çalışmalardan ikisi tamamlanmış psoriasis çalışmalarıdır. Toplam planlanan dokuz çalışmadan ise beşi tamamlanmıştır. Halen çalışmalar da devam etmektedir. 2018'de avrupa'da lisans süresi dolduktan sonra ülkemizde de biyobenzer molekülün kullanıma gireceği öngörülebilir.<sup>6-12</sup>

### Rituximab biyobenzerleri

Son yıllarda özellikle büllöz hastalıklar başta birçok dermatolojik hastalıkta kullanılan rituximab'ın 40 tan fazla biyobenzer çalışması bulunmaktadır ancak hiçbiri dermatolojik hastalıklar üzerinde değildir. Etkili güvenli ve eşdeğer bulunan biyobenzerlerinin ekstrapolasyon ile dermatolojik kullanım onayları alması sürpriz olmayacaktır.

Ustekinumab'ın henüz biyobenzer çalışması bulunmamaktadır.<sup>7,8</sup>

Biyobenzerlerin geliştirilmesinin en önemli nedeni maliyetlerin düşürülmesidir. Gerçekten ilaç tüketim maliyetlerinin ilk sıralarını biyolojik ajanlar oluşturmaktadır. Bu nedenle bu haklı gerekçe ile günlük kullanımda biyobenzerler yerini almaya başlamıştır. Biyobenzerlerin ilaç maliyetini % 20 oranında azaltması beklenmektedir. Ancak gerçekte bu azalma her zaman elde edilememiştir. Diğer yandan orjinal molekülün satış maliyetlerinin düşmesine neden olduğu da görülmüştür. Burada biyobenzerler için harcanan emek ve maliyetlerin elde edilen sonuca bakıldığında yeterince yararlı olmadığı fikri de savunulmakta, bu düşüncede olanlar bulunan bir ilacın benzerinin üretilmesinden bu emeğin yeni bir hedef ve molekül bulmak için harcanmasının daha doğru olduğuna dikkat çekmişlerdir. Diğer taraftan bu ekonomik buluşların hastaların ulaşımına hizmet etmesinin ve sağlık finansörlerinin yükünün azaltılmasının tüm biyolojik ajanlara olan yaklaşımı olumlu yönde etkileyeceğini savunanlar da vardır.<sup>9,10</sup>

Bu tartışmaların devamında biyobenzer kullanım kararının kime ait olduğu, hangi durumlarda seçimin yapılabileceği ile ilgili de kararsızlıklar vardır. Bunları açıklamak için bazı tanımlamaların bilinmesi gereklidir;

**Değiştirilebilirlik (interchangeability):** Bir ilacın, herhangi bir yan etkisi olmamasına rağmen diğer bir ilaçla yer değiştirilmesidir<sup>1,2</sup>

**Dönüştürme (switching):** Yan etkileri azaltabilmek veya tedaviyi optimize edebilmek amacıyla, hekimin bir ilacı diğeriyle değiştirmesi<sup>2,3</sup>

**Yerine kullanma (substitution):** Biyobenzer ile orijinal ürünün hekimin bilgisi olmadan eczacı tarafından, değiştirilebilmesi.<sup>1,2,13</sup>

Yukarıdaki konular hakkında fikir birliği oluşmamıştır. Avrupa, Kanada, Avustralya, Japonya değiştirilebilirlik konusuna karşı çıkarken Amerika'da buna izin verilmiştir. Yerine kullanma ise biyobenzerler için hiçbir ülkede önerilmemektedir. Türkiye'de henüz konular netleşme de yerine kullanma biyobenzerlerde pratik olarak uygulanmamakta ancak toplu alımlarda jenerik ilaçlarda uygulanan kurallar uygulanmaktadır. İlaç eczacılık tarafından yapılan "Biyobenzer ilaçlar sadece ticari ismi, görünüş ve ambalajlama özellikleri açısından, biyolojik referans ilaçlardan farklılık gösterir" yorumu biyobenzerleri jenerik ilaçlar ile karıştırılmasına neden olabilir. Zaman içerisinde kullanım kuralları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de geliştirilmeye ihtiyaç duymaktadır. Biyobenzerlerin hastaların tedaviye ulaşımında kolaylık ve yaygınlık sağlaması ekonomik getirilerinin olmasıyla mümkün olacaktır.<sup>13-15</sup>

## KAYNAKLAR

1. Nelson AL et al. Biosimilars. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9: 767-74.
2. Lonberg N. Biosimilars. Nat Biotechnol. 2005; 23: 1117-25.
3. European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal antibody biosimilars. Recommendation marks extension of biosimilar concept to new product-class. URL. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013).
4. GaBI Online – US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020 [gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-](http://gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-)



- biosimilarpatents-expiring-before-2020.
5. GaBI: Glossary of key terms. Generics and Biosimilars Initiative website. Updated February 13, 2015.
  6. Puig L. Biosimilar in Psoriasis 2015: What is next? JEADV 2015; DOI: 10.1111/jdv.12843.
  7. ClinicalTrials.gov A service of the U.S. National Institutes of Health. 2014. URL <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed: 23 September 2014).
  8. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Ann Rheum Dis 2013; 72: 315-8.
  9. Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges. BioDrugs 2013; 27: 203-11.
  10. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? AAPS J 2014; 16: 22-6.
  11. Scott BJ, Klein AV, Wang J. Biosimilar monoclonal antibodies: a Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. J Clin Pharmacol 2015; 55 Suppl 3:S123-32.
  12. Feagan BG, Choquette D, Ghosh S et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. Biologicals 2014; 42: 177-83.
  13. Puig L. Biosimilars and reference biologics: decisions on biosimilar interchangeability require the involvement of dermatologists. Actas Dermosifiliog 2014; 105: 435-7.
  14. Ventola CL. Biosimilars. Part 1: Proposed regulatory criteria for FDA approval. *P & T*. 2013; 38: 270-276.
  15. Biosimilars: Substitution and Interchangeability. On Amgen website. 2015.