

JENERİK VE BİYOBENZER İLAÇLAR

Alper B. İskit

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Jenerik ilaç nedir

Araştırmacı (innovator) firma tarafından geliştirilerek pazara verilen original ilaçlar referans alınarak jenerik (eşdeğer) ilaçlar üretilir. **Jenerik ilaçlar orijinal ilaçlarla aynı özelliklere sahip olan, hasta üzerinde aynı tedaviyi sağlayan ve orijinal ilaçların koruma süreleri bittikten sonra satışa sunulan ürünlerdir.** Bir jenerik ilaç, orijinalle aynı etkinlik, kalite ve güvenilirlikte olmalıdır.

Orijinal ilaç ile aynı etken maddeyi, aynı dozlarda içeren ancak farklı kuruluşlar (firmalar) tarafından üretilen bir ilacın orijinal ilaç yerine reçete edilebilmesi için **biyoeşdeğerliğin** kanıtlanması gereklidir. İnsanlar üzerinde yapılan tüm araştırmalarda olduğu gibi biyoeşdeğerlik çalışmaları da “İyi Klinik Uygulamalar” kurallarına göre yapılmaktadır. Biyoeşdeğerlik çalışmalarının kontrolü ABD’de FDA, Avrupa Birliğinde Avrupa İlaç Ürünleri Değerlendirme İdaresi EMEA ve Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından yapılır. Bu kontrol Türkiye’de halen 27 Mayıs 1994 te yayınlanan “Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” ile düzenlenmiştir.

Biyoeşdeğerlik çalışmaları

Jenerik ilaçlar; aynı etkin maddeleri içeren, aynı deneysel koşullarda ve aynı molar dozda uygulandığında biyoyararlanımları önceden saptanmış sınırlar içinde farklılık göstermeyen farmasötik eşdeğer veya farmasötik alternatif ürünlerdir. İlaçların biyolojik eşdeğerlik (biyoeşdeğerlik) gösterip göstermedikleri *in vitro* ve *in vivo* (klinik) denemelerle ölçülür.

1. *In vitro* çözünme testleri genellikle ilacın insanlarda *in vivo* ölçülen biyoyararlanımını ön görmeye yarayan testlerdir. *In vitro* deneyler için en sık kullanılan yöntem **dissolüsyon hızı testidir**. Katı farmasötik şekil içindeki ilacın yapay mide veya bağırsak suyu gibi bir ortamda, belirli deney koşulları altında çözünme hızı saptanır. pH’sı 1-8 arasında olan üç farklı tampon solusyonu kullanılır, tercih edilen pH değerleri; sırasıyla mide suyu, ince bağırsak ve kalın bağırsağın pH değerlerini temsil eden 1.2, 4.6, 6.8’dir. Testin sonucunda belirli bir sürede farmasötik şekil içindeki ilacın çözünen yüzde miktarı değerlendirilir

2. *In vivo* (klinik) biyoeşdeğerlik çalışmalarında ise sağlıklı kişilerden plazma ilaç konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanı hesaplamak için en az ilacın 3 yarılanma ömrü boyunca uygun aralıklarla kan örnekleri alınır. Kan örnekleri, konsantrasyon-zaman eğrisinin inen ve çıkan kısımlarını tam olarak karakterize edebilecek yeterli sıklıkta alınmaktadır. Bu da yaklaşık 10-15 kan örneği arasındadır. Biyoeşdeğerlik incelemelerinde, temelde test (jenerik) ve referans (orijinal) ilaç ürünlerinin eğri altında kalan alan (**EAA**), maksimum ilaç konsantrasyonu (**c_{max}**) ve c_{max}’a ulaşılabilmesi için geçen süre (**t_{max}**) değerleri ölçülerek bunlar üzerinden karşılaştırma yapılır. “EAA sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarının bir ölçüsüdür. Cmax, absorpsiyon derecesi, tmax ise absorpsiyon hızı ile ilgilidir.” Karşılaştırmanın dayandığı iki primer değişken olan EAA ve c_{max} ile ilgili test ürün/referans ürün oranının ortalamasının % 90 güven aralığının alt ve üst limitlerinin EAA’lar için **0.8-1.25** aralığı içinde ve c_{max} için de aynı aralıkta (belirli durumlarda daha geniş bir aralıkta) olması gerekir.

Jenerik ilacın dört temel özelliği; etkin, kaliteli güvenilir ve ekonomik olmasıdır. Eşdeğer ilaç geliştirme aşamasında harcama yapılmadığı için ekonomik ve ucuzdur. Eşdeğer ilaçlar, orijinal ilaçlarla aynı özelliklere sahip olduğu, dolayısıyla, hasta üzerinde aynı tedaviyi sağladığı bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış ilaçlardır. Eşdeğer ilaçlarda, gerekli olan tüm inceleme ve araştırmalar yapılmakta, hasta üzerinde orijinal ürünle aynı tedaviyi sağladığı biyoeşdeğerlik çalışmaları ile kanıtlanmaktadır.

2. Biyobenzer ilaç nedir ?

Biyoteknolojik ilaçlar kimyasal bileşimler yerine biyolojik yöntemlerle, organizmalardan ve canlı sistemlerden üretilen ürünlerdir. Bu tanım bazı kan ürünlerini, çeşitli immunolojik ürünleri ve rekombinant DNA teknolojisi veya monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünleri kapsar. **Biyobenzerler ise orijinal biyoteknolojik ürünlerin patent süresi dolduktan sonra üretilen benzer versiyonlarıdır.** Biyobenzer ilaçlar, orijinal ilaçlarla biyolojik ürün anlamında benzer, fakat özdeş değildirler.

Biyobenzer ilaç üretmek için o ürünün **klirik araştırmaları dahil** tüm araştırmalarının yapılması gereklidir. Bu ürünlerin referans ürün ile kalite, güvenlik ve etkinlik bakımından benzer özellikler gösterdiği kanıtlanmalıdır. Biyobenzer ürünlerinin ölümcül allerjik reaksiyonlara neden olduğu iyi bilinmektedir (immünojenisite). Ayrıca bazı biyobenzer ürünlerin referanslarıyla aynı yan etkileri göstermediği saptanmıştır. Üretim sırasında üç boyutlu yapıda, asit-baz varyantların miktarında, glikolizasyon profilinde olabilecek değişiklikler (translasyon sonrası modifikasyonlar) minör olarak kabul edilebilecek değişikliklerdir ancak son ürünün etkisinde (ve yan etkide) ciddi, önemli farklılıklara neden olabilmektedir.

Biyoteknolojik ilaçların ekonomiye önemli oranda yük getiriyor olması, sağlık otoritelerini biyobenzer ilaçlara yönlendirmektedir. Avrupa’da orijinal ilaçların patent sürelerinin dolmasından sonra ilk beş biyobenzer ilaç, 2006 ve 2007 yıllarında ruhsat almıştır. Biyobenzerlerin uzun dönem güvenlik verilerinin bulunmaması sağlık otoritelerini bu tip ilaçlar hakkında çeşitli düzenlemeler yapmaya zorunlu kılmıştır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) gerekli yasal düzenlemeleri, yayımladığı ürüne özel kılavuzlar ile yapmış ve devamında ilk ruhsatlarını vermeye başlamıştır. Türkiye’de 2008 yılında yayınlanan “biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz” ile biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma kriterleri de belirlenmiştir..

Sonuç

Jenerik (eşdeğer) ilaçlar kimyasal sentezle üretilmiş, kimyasal olarak sabit yapıda, küçük moleküllerdir. Biyobenzerler ise biyoteknolojik ürünler olup canlı organizmalar tarafından üretilmektedir. Molekül yapıları çok büyük ve karmaşıktır. **Bu nedenle biyobenzerler, jenerik ürün olarak kabul edilemezler ve original ürünler ile karşılaştırma (kıyaslama) yöntemleri farklıdır.** Sonuçta jenerik ve biyobenzer ilaçların sayılarının gittikçe artması tedavi maliyetlerini azaltacak ve hastaların ilaca ulaşılabilirliğini artıracaktır.

Kaynaklar

1. Kayaalp, S.O.: İlaçların biyoyararlanımı. “Klinik farmakolojinin esasları ve temel düzenlemeler” de 2. Baskı, s.305-355, Hacettepe TAŞ, Ankara, 2013.
2. FDA CDER: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-General considerations, October 2000.
3. İskit AB. (2007) Eşdeğer İlaçlara Güvenmeliyiz. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 16(7): XII.
4. İskit AB. (2012) Biyobenzerler, 38. Ulusal Hematoloji Kongre Kitapçığı, 31 Ekim – 03 Kasım 2012, Antalya.