

BİYO BENZER TIBBİ ÜRÜNLER HAKKINDA KILAVUZ

1. BÖLÜM

AMAÇ, KAPSAM, DAYANAK VE TANIMLAR

Amaç

MADDE 1 - (1) Bu kılavuzun amacı; biyobenzer tıbbi ürün kavramını tanımlamak ve bu ürünlerin ruhsatlandırılmasına esas uygulanacak genel ilkeleri belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2 – (1) Bu kılavuz, biyobenzerler olarak da bilinen, benzer biyolojik tıbbi ürünler için uygulanacak genel ilkeleri özetlemekte ve biyobenzerliği gösterme ilkelerini içermektedir.

(2) Bu kılavuz, rekombinant DNA kaynaklı proteinleri ve türevlerini içeren biyobenzer tıbbi ürünlerin karşılaştırılabilirliğinin kanıtlanması için kalite, klinik dışı ve klinik ile ilgili gerekliliklere açıklık getirmektedir.

(3) Bu kılavuzda açıklanan ilkeler, diğer biyolojik ürünler (düşük molekül ağırlıklı heparin vb.) için de geçerli olabilir.

(4) Ürün ve ürün sınıfına özgü güncel ulusal/uluslararası kılavuzlar bu kılavuzun tamamlayıcısı olacaktır.

(5) Başvuru sahipleri, biyobenzer tıbbi ürünleri geliştirirken kılavuzlarda mevcut olan bilgilerden daha ayrıntılı bilgilere ihtiyaç duydukları takdirde Kuruma danışabilir.

Dayanak

MADDE 3 - (1) Bu kılavuz; 19/01/2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği’ne dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4 - (1) Bu Kılavuzda geçen;

1) Biyolojik Tıbbi Ürün: Etkin madde veya maddeleri biyolojik bir kaynaktan üretilen ya da biyolojik bir kaynaktan saflaştırılan, kalitesi, imalat süreci ve kontrolleri fizikokimyasal ve biyolojik testler ile birlikte gösterilen beşeri tıbbi ürünü,

2) Biyobenzer Tıbbi Ürün: Ruhsatlı bir biyolojik referans tıbbi ürüne yüksek düzeyde benzerlik gösteren beşeri tıbbi ürünü, .

3) Farmakope: Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi ve Japon Farmakopesi’ni

4) Kılavuz: Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuzu,

5) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nu,

6)Referans Tıbbi Ürün: Kurum, ICH (Uluslararası Harmonizasyon Konseyi) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri tarafından bilimsel olarak kabul edilebilir etkinlik, kalite ve güvenliğe sahip olduğu kanıtlanarak, dünyada ilk defa pazara sunulmak üzere tam dosya ile ruhsatlandırılmış biyolojik tıbbi ürünü,

7) Komperatör Tıbbi Ürün: Kurum, ICH kurucu, daimi üyesi ve/veya daimi üyesi haricindeki yetkili otoriteleri tarafından bilimsel olarak kabul edilebilir etkinlik, kalite ve güvenliğe sahip olduğu kanıtlanarak, dünyada ilk defa pazara sunulmak üzere tam dosya ile ruhsatlandırılmış biyolojik tıbbi ürünü,

ifade eder.

2. BÖLÜM

GENEL İLKELER

Biyobenzer Yaklaşımın Uygulanması

MADDE 5 – (1) Biyobenzer yaklaşımının uygulanmasında, kapsamlı bir karşılaştırılabilirlik çalışmasına dayalı olarak, kalite, güvenlilik ve etkililik bakımından referans tıbbi ürüne benzerliğin gösterilmesi gerekir.

(2) Biyobenzerlik kavramı ilkesel olarak, biyolojik tıbbi ürünlerin tümü için geçerlidir. Uygulamada bir biyobenzer tıbbi ürünü başarı ile geliştirmek, referans tıbbi ürüne benzer bir tıbbi ürün üretebilme yeterliliğine ve ilgili ürünlerin benzerliklerinin kanıtlanmasına bağlıdır. Bu nedenle, başvuru dosyası kapsamlı fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyon ile güvenlilik ve etkililik karşılaştırma çalışmalarını içerir.

(3) Biyobenzer karşılaştırılabilirlik analizleri sonucunda, biyobenzerliği olanaksız hale getirecek verilerin elde edildiği veya biyobenzer ve referans tıbbi ürün arasında önemli farklılıkların bulunduğu ve bu farklılıklar klinik açıdan gerekçelendirilemediği durumda, referans tıbbi ürüne benzerlik söz konusu olamayacağından, biyobenzer ruhsatlandırma başvurusu uygun bulunmaz.

(4) Biyobenzer tıbbi ürüne ait dosyada sunulan ayrıntılı kalite ve karşılaştırılabilirlik verileri; kullanılan analitik yöntemleri, fizikokimyasal karakterizasyonu, biyolojik etkililiği, saflık/safsızlığı ve geçerli spesifikasyonları da içerir.

(5) Başvuru dosyasında karşılaştırılabilirlik çalışmaları kaliteye ilişkin modülde ayrı bir bölüm (CTD Modül 3.2.R-Bölgesel Bilgiler) olarak yer alır.

(6) Kalite düzeyinde karşılaştırılabilirlik çalışmaları, etkin madde ve bitmiş ürün için yeterli duyarlılıktaki analitik ve biyoanalitik yöntemlerle gerçekleştirilmeli ve ilgili kalite göstergelerini kapsamalıdır. Ancak bitmiş ürünün formülasyonunun etkin maddenin analizini engelleyecek şekilde olması durumunda, karşılaştırma çalışmaları hem etkin madde hem de

bitmiş ürün için ayrı ayrı yapılır. Karakterizasyon için kullanılan referans etkin maddenin formüle edilmiş bir referans müstahzardan izole edilmiş olması durumunda, etkin maddenin izolasyon işlemi ile değişikliğe uğramadığı gösterilir.

(7) Biyobenzer tıbbi ürünler, farmakopelerde ve/veya diğer kaynaklarda yer alan güncel yöntemler kullanılarak ürünün farmasötik gelişimine uygun şekilde üretilmeli ve kontrol edilmelidir.

(8) Üretici, biyobenzer tıbbi ürün üretirken referans tıbbi ürün ve üretim işlemleri ile ilgili ayrıntılı bilgilere ulaşamayabilir. Bununla birlikte; sunulan analitik veriler, referans tıbbi ürün ile biyobenzer tıbbi ürün arasındaki benzerlik ve farklılıkları fizikokimyasal ve biyolojik açıdan gösterecek düzeyde olmalıdır.

(9) Klinik dışı bölüm farmakotoksikolojik değerlendirmeyi, klinik bölüm ise farmakokinetik, farmakodinamik ve etkililik çalışmaları için gereklilikleri kapsar. Bu kılavuzun klinik güvenilirlik ve farmakovijilans hakkındaki bölümü, immünojenisite dahil olmak üzere klinik güvenilirlik çalışmalarını içerir. Kılavuzda, klinik dışı çalışmalar ile klinik çalışmaların sıralı bir şekilde yürütülmesi tavsiye olunur.

(10) Referans tıbbi ürünün yapısına ve karmaşıklığına göre, biyobenzerliği göstermek amacıyla yapılacak klinik dışı ve klinik çalışmaların kapsamı değişebilir. Biyobenzer tıbbi ürünün fizikokimyasal ve biyolojik analizlerinde bulunan farklılıklar, klinik dışı ve klinik çalışmaların planlanmasına rehberlik edecektir. Referans tıbbi ürünün onaylanmış tüm endikasyonları, bunlara ilişkin etki mekanizması [ilgili reseptör(ler) vb.] ve immünojenisitesi dikkat edilmesi gereken noktaları oluşturur.

(11) Biyobenzer tıbbi ürün ile referans tıbbi ürün arasında herhangi bir farklılık varsa, bu farklılığın nereden kaynaklandığı ve ne şekilde yorumlanacağı konusundaki bilgilerin başvuru dosyasında sunulması gerekir. Bu yaklaşımda:

- a) Biyolojik/Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin karmaşıklığı nedeniyle biyobenzerliğin gösterilmesi açısından; kimyasal beşeri tıbbi ürünler için biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarını kapsayan standart jenerik yaklaşım uygun değildir. Bu sebeple kapsamlı karşılaştırılabilirlik çalışmalarına dayalı olan biyobenzer yaklaşımın takip edilmesi gereklidir.
- b) Biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışmalarının ilkeleri, bir biyolojik tıbbi ürünün üretim sürecindeki değişikliklere uygulanan karşılaştırılabilirlik çalışmalarındaki bilimsel ilkeler ile aynıdır.
- c) Biyobenzer yaklaşımın belirli bir biyolojik tıbbi ürün için uygulanabilir olup olmadığı ve karşılaştırılabilirliği; değerlendirmek için kullanılan klinik modellere, ileri analitik yöntemlere ve kullanılan üretim süreçlerine bağlıdır.
- d) Biyobenzer yaklaşımı, ileri düzeyde saflaştırılan ve ayrıntılı bir biçimde karakterize edilebilen ürünlere daha başarılı şekilde uygulanabilir. Yapısı gereği karakterize edilmesi daha güç olan ürünlere biyobenzerlik yaklaşımının uygulanması daha zordur. Bu ürünlere; biyolojik kaynaklardan saflaştırılarak elde edilen etkin maddelerle

hazırlanan ve/veya mevzuatsal ve klinik deneyimin az olduğu biyolojik tıbbi ürünler örnek olarak verilebilir.

- e) Biyobenzer tıbbi ürünün etkin maddesi, referans tıbbi ürünün etkin maddesine moleküler ve biyolojik bakımdan yüksek düzeyde benzer olmalıdır.
- f) Biyobenzer ve referans tıbbi ürünün pozolojisi ve uygulama yolu, aynı olmalıdır.
- g) Biyobenzer tıbbi ürünün; farmasötik formu, yitiliği, formülasyonu, yardımcı maddeleri veya farmasötik formun sunum şeklinin referans üründen farklı olduğu durumlarda, ilgili farklılık ek veriler ile gerekçelendirilmelidir. Herhangi bir farklılık, güvenlilik riski yaratmamalıdır.
- h) Etkinliği iyileştirmek için yapılan değişiklikler biyobenzer yaklaşım ile uyumlu değildir. Bununla birlikte, güvenlilik bakımından (örneğin, daha düşük düzeylerde safsızlıklar veya daha düşük immünojenisite) bir avantaja sahip olabilecek farklılıklar biyobenzerliğe engel oluşturmaz.
- i) Kalite verileri bakımından bir biyobenzer tıbbi ürün, farmakopedeki teknik gereklilikler ve ilgili kılavuzlarda tanımlanan herhangi bir ek gereklilik dahil CTD Modül 3 için tüm güncel gereklilikleri karşılamalıdır.

Referans Tıbbi Ürünün Seçimi

MADDE 6 – (1) Biyobenzerlik çalışmalarında referans tıbbi ürün kullanılması tavsiye olunur. Bununla birlikte biyobenzer tıbbi ürünlerin küresel gelişimini kolaylaştırmak ve klinik araştırmaların gereksiz tekrarından kaçınmak amacıyla, biyobenzerlik çalışmalarında aşağıda belirtilen koşulların tümünün yerine getirilmesi kaydıyla komperatör tıbbi ürün kullanılması kabul edilebilir.

- a) Biyobenzer tıbbi ürünün kalite düzeyindeki karşılaştırma çalışmaları referans tıbbi ürün ile biyobenzer tıbbi ürünün yan yana (side by side) analizini kapsamalıdır. Bununla birlikte biyobenzer tıbbi ürünün Hedef Ürün Kalite Profili (HÜKP) geliştirilmesi sırasında referans ve komperatör tıbbi ürünün birlikte kullanılması kabul edilebilir.
- b) Geliştirme aşamasında, belirli in vivo klinik dışı ve klinik çalışmaların komperatör tıbbi ürün ile gerçekleştirilmiş olması durumunda, başvuru sahibi, bu karşılaştırmalı verilerin uygunluğunu bilimsel olarak gerekçelendirmeli ve referans tıbbi ürün ile kabul edilebilir bir köprü oluşturmak için yeterli veriyi sağlamalıdır. Bilimsel olarak, gerekli köprüleme verileri üç ürünü de (biyobenzer, referans ve komperatör tıbbi ürün) karşılaştıran analitik çalışmalardan (ör. yapısal ve fonksiyonel veriler) elde edilen verileri içermelidir. Bununla birlikte, üç ürün için klinik PK ve / veya PD köprüleme çalışmalarından elde edilen verileri de içerebilir. Böyle bir yaklaşımın genel kabul edilebilirliği ve ihtiyaç duyulan köprüleme verisinin türü ürüne göre farklılıklar gösterebilir. Bu konuda ihtiyaç duyulması halinde Kuruma danışılabilir. Bilimsel gerekçenin ve köprünün yeterliliğinin nihai tespiti, sadece başvurunun değerlendirilmesi sırasında yapılır.

(2) Herhangi bir biyobenzer tıbbi ürün referans tıbbi ürün olamaz.

(3) Karşılaştırma çalışmasında kullanılan referans tıbbi ürünün marka ismi, farmasötik formu, formülasyonu, üretim tarihi, yitiliği, üretim yeri, seri numarası ve son kullanma tarihi açıkça belirtilmelidir.

(4) Dosyanın kalite, klinik dışı ve klinik bölümleri için aynı referans tıbbi ürün kullanılır. Bu maddenin birinci bendinde belirtildiği üzere komperatör ürün kullanılması durumunda da bu gereklilik yerine getirilmiş kabul edilir. Referans tıbbi ürünün isminin, ülkeden ülkeye değişiklik gösterdiği durumlarda, bu durum gerekçelendirilir.

(5) Farmakopelerde yer alan referans standartlar, referans tıbbi ürün olarak kullanılamaz. Bununla birlikte bu referans standartların, analitik geliştirme sırasında kullanılması uygundur.

(6) Referans tıbbi ürünün farklı yitiliklerinin olması durumunda prensip olarak karşılaştırma yapılacak biyobenzer tıbbi ürün ile aynı yitilik seçilir. Farklı yitiliklerinin seçilmesi durumunda ise bu durum uygun şekilde gerekçelendirilir.

Biyobenzerliği Kanıtlama İlkeleri

MADDE 7 – (1) Biyobenzer tıbbi ürün geliştirme programının temel ilkesi, referans tıbbi ürünün daha önceden kanıtlanmış güvenilirlik ve etkililiğinin, biyobenzer için de geçerli olduğunu göstermek amacıyla duyarlı ve birbirini tamamlayan yöntemlerle, biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürün arasındaki benzerliği tespit etmektir.

(2) Biyobenzer tıbbi ürün, fizikokimyasal ve biyolojik bakımdan referans tıbbi ürüne yüksek düzeyde benzer olmalıdır. Yapılacak olan analizler karşılaştırmalı çalışmaları içermelidir. Bulunan herhangi bir farklılığın, güvenilirlik ve etkililik üzerindeki potansiyel etkileri açısından gerekçelendirilmesi gerekir.

(3) Kapsamlı fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyon çalışmaları ile başlayan geliştirme programı boyunca aşamalı bir yaklaşım tavsiye olunur. Yapılacak klinik dışı *in vivo* ve klinik çalışmaların kapsamı ve niteliği, fizikokimyasal, biyolojik/klinik dışı *in vitro* verilerin sağlamlığına ve önceki adımlarda elde edilen kanıtlara bağlıdır.

(4) Genel olarak klinik çalışmaların amacı, daha önceki adımlarda görülen küçük farklılıkları dikkate alarak biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürünün karşılaştırılabilir klinik performansını kanıtlamaktır. Bununla birlikte kalite özelliklerindeki önemli farklılıkları gerekçelendirmek için klinik veriler kullanılamaz.

(5) Biyobenzer karşılaştırılabilirlik uygulamasında hedef, biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürün arasında farklılıkları mümkün olduğunca ortadan kaldırmaktır. Bu nedenle

çalışmalar, bu tür farklılıkları tespit etmek için tasarım, yöntem, sonlanım noktası ve/veya gönüllü popülasyonu bakımından yeterince duyarlı olmalıdır.

(6) Klinik çalışmaların gereksiz tekrarlarından kaçınılması uygundur. Dolayısıyla özgül koşullarda doğrulayıcı bir klinik çalışma gerekli olmayabilir. Bu koşul, biyobenzer ve referans tıbbi ürünün fizikokimyasal karakteristikleri, biyolojik aktivite/potensi ve farmakokinetik ve/veya farmakodinamik profilleri ile benzer etkililik ve güvenliliğin açıkça gösterilebildiği durumlar için uygundur. Safsızlık profilinde veya biyobenzer tıbbi ürünün yardımcı maddelerinin yapısında farklılıklar bulunması durumunda ise bu koşul uygulanamaz.

3. BÖLÜM

KALİTE

Benzer Biyolojik Tıbbi Ürünün Üretim Süreci

MADDE 8- (1) Biyobenzer tıbbi ürün geliştirme ve belgelendirme süreci aşağıdaki hususları kapsamalıdır:

- a) Hedef Ürün Kalite Profili (HÜKP) ve molekül özellikleri referans tıbbi ürünle karşılaştırılabilir olmalıdır.
- b) Biyobenzer tıbbi ürün üretim sürecinin performansı kendine özgü ve tutarlı olmalıdır

(2) Bir biyobenzer tıbbi ürünün HÜKP'si, seçilmiş referans tıbbi üründen sağlanan bilgilere, ulaşılabilir kaynaklara ve referans tıbbi ürünün kapsamlı karakterizasyonundan elde edilen verilere dayandırılmalıdır. HÜKP, biyobenzer tıbbi ürün geliştirilmesinin ve üretim işlemlerinin temelini oluşturmaktadır.

(3) Biyobenzer tıbbi ürün, üretim süreçlerindeki ileri teknoloji ve bilgiler ile ürün özellikleri dikkate alınarak kendi gelişimine uygun olarak üretilmeli ve kontrol edilmelidir. Her biyolojik tıbbi üründeki olduğu gibi, biyobenzer tıbbi ürün, üretim sürecinin sonucunda oluşan etkin maddenin moleküler bileşimi ile tanımlanmalıdır. HÜKP'yi oluştururken, üretim sürecinde ürüne özgü moleküler varyantlar ve izoformlar dikkate alınmalıdır.

(4) Referans tıbbi ürün ile karşılaştırıldığında atipik glikozilasyon paterni, yüksek değişkenlik veya farklı bir safsızlık profili gibi istenmeyen sonuçlara yol açmadığı sürece biyobenzer tıbbi ürün için farklı bir ekspresyon sistemi de kullanılabilir.

(5) Klon stabilitesi dahil hücre bankalarının geliştirilme ve karakterizasyon verileri ile hücre bankalarının üretim yerine ait İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practice-GMP) sertifikaları sunulmalıdır.

(6) Her biyobenzer tıbbi ürünün gelişim süreci o ürüne özeldir. Biyobenzer tıbbi ürünün geliştirilmesi sırasında üretim yönteminde bir değişiklik yapıldığında geliştirme sırasında

uygulanan yöntem değişiklikleri için bir önceki yöntemle üretilen ürün ile bir karşılaştırılabilirlik çalışması yapılmalı ve bu çalışmalar biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışmasından ayrı tutulmalıdır.

(7) Biyobenzer tıbbi ürünün formülasyonu teknolojik gelişmeler dikkate alınarak seçilmelidir. Formülasyonun referans tıbbi ürünle özdeş olması zorunlu olmamakla birlikte yapılacak ayrıntılı analizler ile formülasyonun uygunluğu, stabilitesi, geçimliliği (yardımcı maddelerle, seyrelticilerle ve ambalaj materyalleriyle), etkin maddenin bütünlüğü, etkililiği ve potansi gösterilmelidir.

(8) Biyobenzer tıbbi ürünün; kalite açısından karşılaştırılabilirliğinin gösterileceği çalışmalar, ürünün tüm geliştirme süreci boyunca ve ticari seriler üzerinde yapılmalıdır. Eğer referans tıbbi üründen farklı bir formülasyon ve/veya kap/kapak sistemi seçildiyse (ürünle temas eden herhangi bir materyal varsa) bunun biyobenzer tıbbi ürünün kalitesi, etkililiği ve güvenliliği üzerinde etkisinin olmadığı doğrulanmalıdır.

(9) Biyobenzer tıbbi ürünün stabilitesi ilgili kılavuzlara uygun olarak belirlenmelidir. Stabilitenin uygunluğu, çalışmalardan sağlanan veriler ile kanıtlanmalıdır. Referans tıbbi üründen ekstrapolasyonla stabilite çalışması yapılması uygun değildir.

Biyobenzer Karşılaştırılabilirlik Çalışması

MADDE 9 - (1) Bir biyobenzer tıbbi ürünün geliştirilmesi sırasında tutarlı veriler elde edilmesine olanak sağlamak üzere; tüm kalite, güvenlik ve etkililik çalışmaları için, referans tıbbi ürünün farklı serileri biyobenzer tıbbi ürünün farklı serileri ile aynı anda ve aynı koşullarda karşılaştırılır. Kalite verilerini oluşturmak üzere, biyobenzer tıbbi ürünle karşılaştırılabilirlik çalışmalarında referans tıbbi ürünün en az 3 farklı serisi kullanılarak biyobenzer tıbbi ürüne ait HÜKP belirlenmelidir. HÜKP belirlenirken referans tıbbi ürünün en az 3 farklı serisinin farklı yaşlarda seçilmesi tavsiye olunur.

(2) Biyobenzer karşılaştırılabilirliğin kalite düzeyinde gösterilmesi için, biyobenzer tıbbi ürünün geliştirme proseslerinin farklı aşamalarında en az 3 farklı seride yürütülmesi önerilir. Prosesine uygun ölçekte ve geçerli üretim yerinde üretilmiş en az 3 serinin referans tıbbi ürünün en az 3 farklı serisi ile karşılaştırmalı analizi sunulmalıdır. Bu analizler, yapısal ve işlevsel verileri kapsamalıdır.

(3) Başvuru sahibi, ürünü geliştirme sırasında farklı referans ürün serilerinin bulunamadığını gerekçelendirdiği takdirde ise referans ürünün en az 3 farklı serisi ile karşılaştırma yapması gerekliliği aranmayabilir.

MADDE 10 - (1) Biyobenzer tıbbi ürünün referans tıbbi ürün ile karşılaştırılabilirlik çalışmasının primer, sekonder, tersiyer yapı ve glikolizasyon (PTM'ler) profilini de içerecek şekilde kapsamlı olarak sunulması gerekmektedir.

(2) Karşılaştırılabilirlik çalışmalarında amaç, biyobenzer referans tıbbi ürünün, bitmiş ürün düzeyinde benzer olduğunu göstermektir. Biyobenzer tıbbi ürünün kalite özelliklerinin tümünün referans tıbbi ürün ile aynı olması beklenmez. Bununla birlikte, nicel ve/veya nitel farklılıkların bulunduğu durumlarda bu farklılıklar gerekçelendirilmeli ve bu durumun ürünün klinik performansı üzerinde hiçbir etkisinin bulunmadığı gösterilmelidir. Böyle durumlarda, klinik dışı ve/veya klinik ek veriler gerekebilir. Özellikle immünojenisite/ potens üzerinde etkisi olan veya referans tıbbi üründe görülmemiş kalite özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

(3) Her ne kadar en aza indirilse de üretim süreci ile ilgili safsızlıklar, referans ve biyobenzer tıbbi ürün arasında farklılık gösterebilmektedir. Safsızlıklar bakımından güvenilirlik avantajı sağlayabilecek daha düşük düzeyler biyobenzerliği engellemez.

(4) Mümkün olan durumlarda, biyobenzer karşılaştırılabilirlik uygulaması için nicel aralıklar oluşturulur. Bu aralıklar, öncelikle referans tıbbi ürünün ölçülmüş kalite göstergelerine dayalı olmalı ve aksi gerekçelendirilmediği sürece, temsili referans tıbbi ürün serilerinin değişkenlik aralığından daha geniş olmamalıdır. Aralıkların uygunluğu; test edilen referans tıbbi ürün serilerinin sayısı, araştırılan kalite özelliği, testlerin gerçekleştirildiği anda serilerin yaşı ve kullanılan test yöntemi dikkate alınarak tartışılmalıdır. Kalite nitelikleri için aralıklar oluşturmak amacıyla betimleyici bir istatistiksel yaklaşım, eğer uygun şekilde gerekçelendirilir ise, kullanılabilir.

(5) Referans tıbbi ürüne karşı biyobenzer karşılaştırılabilirlik uygulaması için kullanılan kabul edilebilir aralıkların, serbest bırakma spesifikasyonlarından ayrı olarak ele alınması gerektiğine dikkat edilmelidir.

(6) Referans tıbbi ürünün üretim süreci zaman içerisinde HÜKP'sinde saptanabilir farklılıklara yol açacak şekilde değişebilir. Bu durum bir biyobenzer tıbbi ürün geliştirilirken de meydana gelebilir. Referans tıbbi üründe gözlenen bu değişikliklerin öncesinde ve sonrasında kalite profilindeki sapmalar ile ilgili aralıklar, kalite düzeyinde biyobenzer karşılaştırılabilirlik uygulamasını desteklemek için kullanılabilir. Referans tıbbi ürünün bir kalite özelliği için tespit edilen aralıkların içinde ya da dışında bulunan kalite göstergeleri, bunların güvenilirlik ve etkililik üzerindeki potansiyel etkileri bakımından doğrulanmalıdır. Bir biyobenzer tıbbi ürünün ruhsatlandırıldıktan sonra biyobenzerliğin yeniden gösterilmesi gerekmez.

Analitik Değerlendirme

MADDE 11 - (1) Biyobenzer ve referans tıbbi ürünün kalite yönünden karşılaştırılabilir olduğunu garantilemek için ileri teknolojik yöntemlerle birbiri ile paralel kapsamlı karakterizasyon çalışmaları yapılmalıdır. Karşılaştırılabilirlik çalışmalarında kullanılmak üzere seçilmiş yöntemlerin kalite değerlendirmesindeki her türlü küçük farklılığı (ör; ilgili varyantların yüksek hassasiyet ile saptanması gibi) tespit edebildiğinin gösterilmesi başvuru sahibinin sorumluluğundadır. Karakterizasyon çalışmalarında kullanılan yöntemler, kalite veri

paketinin ayrılmaz bir parçasını oluşturur. Bu yöntemler karşılaştırılabilirlik amacına uygun nitelikte olmalı ve kılavuzlara göre doğrulanmalıdır. Yöntem yeterliliği ve standardizasyonu için varsa standart ve referans materyaller (ör; farmakope, DSÖ standartları gibi) kullanılmalıdır.

(2) Bazı analitik yöntemler, biyobenzer ve referans tıbbi ürünün doğrudan veya paralel analizi için uygun olmayabilir veya sınırlı bilgiler verebilir (örn., etkin maddenin düşük konsantrasyonda olması ve/veya albümin gibi etkileşim gösterecek yardımcı maddelerin bulunması halinde). Dolayısıyla örneklemeler (numuneler) bitmiş üründen alınabilir (örn., ekstraksiyon, konsantrasyon ve/veya diğer uygun teknikler). Bu tür durumlarda örneklemeleri hazırlamak için kullanılan teknikler ana hatları ile verilmelidir ve bunların örneklemeler üzerindeki etkisi uygun bir biçimde belirtilmeli ve tartışılmalıdır (hazırlanmasından önce ve sonra etkin maddelerin karşılaştırılması gibi).

a) Fizikokimyasal Özellikler:

- I- Fizikokimyasal karşılaştırma; fizikokimyasal parametrelerin değerlendirilmesini, ürünle ilişkili maddelerin ve safsızlıkların yapısal tayinini içerir. Fizikokimyasal karakterizasyon programı biyobenzer tıbbi ürünlerdeki etkin maddenin bileşimini, fiziksel özelliklerini, birincil ve daha yüksek yapıların tayinini içermelidir. Biyobenzer tıbbi ürünün hedef amino asit dizisi doğrulanmalı ve referans tıbbi ürün ile aynı olmalıdır.
- II- N- ve C- terminal amino asit dizilimleri, serbest -SH grupları, disülfid köprüleri uygun yöntemlerle karşılaştırılmalıdır. Modifikasyonlar ve proteindeki kısaltmaların (truncations) miktarı ölçülmeli ve sürece özgü veya ekspresyon sistemi ile ilgili değişkenler varsa açıklanmalıdır.
- III- Biyobenzer ve referans tıbbi ürün arasında saptanan farklılıklar (örneğin C-terminal lizin değişkenliği), referans tıbbi ürünün mikro heterojen yapısı açısından gerekçelendirilmelidir.
- IV- Proteinlerde yapısal farklılıklar biyosentez sırasında doğal olarak oluşur. Bu nedenle, biyobenzer tıbbi ürün translasyon sonrası modifikasyon formlarının (glikozilasyon, oksidasyon, deamidasyon, kısalma v.b) karışımını içerebilir.
- V- Translasyon sonrası modifikasyonların varlığı ve sayısı (örn.glikozilasyon, oksidasyon, deamidasyon, kısalma v.b.) uygun yöntemlerle karakterize edilmelidir.
- VI- Karbohidrat yapıları varsa, genel glikan profili, bölgeye özgü glikozilasyon paterni ve kapsadığı alan dahil olmak üzere ayrıntılı bir şekilde karşılaştırılmalıdır.
- VII- Referans tıbbi üründe gözlenmeyen glikozilasyon paterni veya varyantların varlığına dikkat edilmeli ve özellikle insanlarda bulunmayan yapılara (insanda bulunmayan bağlar, dizilimler veya şekerler) dikkat edilerek uygun gerekçelendirme yapılmalıdır.
- VIII- Her bir biyobenzer tıbbi ürüne ait üretim sürecinin sürdürülebilirliği ve nihai ürünün kararlılığının garanti altına alınması için güçlü bir kalite kontrol ve kalite güvence sistemi oluşturulmalı ve süreç sırasında izlenen tüm doğrulama işlemleri dosyada ayrıntılı olarak sunulmalıdır.

b) Biyolojik Aktivite

- I- Biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışması, tam bir karakterizasyon profili oluşturmak üzere esas aşama olarak biyobenzer ve referans tıbbi ürünün biyolojik özelliklerinin değerlendirmesini içermelidir.
- II- Biyolojik aktivite, tanımlanmış bir biyolojik etkiyi oluşturabilecek ürüne özel yetenek veya kapasitedir. Biyolojik aktiviteyi ölçmek için farklı ve birbirini tamamlayıcı yaklaşımlar kullanılmalıdır. Ürünün biyolojik özelliklerine ve analiz yöntemlerinin kısıtlarına bağlı olarak farklı analizler (örn. ligand veya reseptör bağlanma analizleri, enzimatik analizler, hücre temelli analizler, işlevsel analizler vb.) kullanılabilir.
- III- Geçerli olduğu durumlarda reseptörlerin bağlanma ve aktivasyonunu değerlendirmek için farklı analizlerden faydalanılmalıdır. Uygun koşullarda, başvuru dosyasının klinik dışı ve/veya klinik bölümlerine çapraz referans yapılabilir. Biyolojik tayinlerin hassas, özgül ve yeterli düzeyde ayırt edici olduğu gösterilmelidir. Geçerli biyolojik tayinlerin sonuçları, mevcut ve uygun olduğu durumlarda, ulusal veya uluslararası bir referans standarda karşı kalibre edilen aktivite birimleri cinsinden ifade edilmelidir. Bu analizler eğer uygulanabilir ise, biyolojik analizler için uygun olan Farmakope gerekliliklerine uyumlu olmalıdır.

c) İmmünokimyasal Özellikler

- I- Monoklonal antikorlar ve ilgili maddelerin (IgG Fc kısmıyla yapılmış füzyon proteinler gibi) immünolojik işlevleri, referans tıbbi ürün ile tümüyle karşılaştırılmalıdır. Bu doğrultuda, ürünlerin amaçlanan hedefe afinitelerinin karşılaştırılması gerekmektedir.
- II- Buna ek olarak, Fc'nin ilgili reseptörlere bağlanma afinitesi de (örnek olarak, Fc γ R, C1q, FcRn) aksi gerekçelendirilmediği sürece karşılaştırılmalıdır. Ayrıca Fab- ve Fc ilişkili efektör işlevlerini tetikleme yeterliliğini karşılaştırmak için uygun yöntemler kullanılmalıdır.

ç) Safılık ve Safsızlıklar

- I- Biyobenzer ve referans tıbbi ürünün saflık ve safsızlık profilleri, farklı analitik prosedürlerin kombinasyonu ile nicelik ve nitelik olarak karşılaştırılmalıdır. Ürün ile ilgili maddeleri ve safsızlıkları belirlemek ve karşılaştırmak amacıyla temel yöntemlerin yanısıra birbirini tamamlayan ve güncel yöntemler kullanılmalıdır. Bu karşılaştırmada, biyobenzer tıbbi ürünün özgül bozunma yolları (örn., oksidasyon, deamidasyon, agregasyon) ve proteinlerin olası translasyon sonrası modifikasyonları göz önünde bulundurulmalıdır.
- II- Yürütülen testler sırasında referans tıbbi ürünün yaşı/raf ömrü belirtilmeli ve bunun kalite profili üzerindeki olası etkisi açıklanmalıdır. Seçilen zaman noktalarında ve depolama koşullarında (örn., hızlandırılmış koşullar veya stres koşulları) test edilen ilgili kalite özelliklerinin karşılaştırılması, referans ve biyobenzer tıbbi ürünün bozunma yollarının benzerliğini desteklemek için kullanılabilir.
- III- Üretim süreci ile ilgili safsızlıklar (örn., konak hücre proteinleri, konak hücre DNA'sı, reaktifler, saflaştırma ile ilgili safsızlıklar vb.) nitelik olarak işlemde işleme farklılık gösterebilir. Bu nedenle, biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışması bu parametrelerin

niteliksel karşılaştırması ile tam olarak ilişkili olmayabilir. Bununla birlikte, mevcut kılavuzlar ve farmakopelerdeki güncel analitik yöntemler uygulanarak, bu safsızlıklar ile ilgili potansiyel riskler (örn., immünojenisite) ortaya konulmalı ve gerekçelendirilmelidir.

d) Nicelik :

Biyobenzer tıbbi ürünün nicelikleri, uygun bir tayin yöntemi kullanılarak saptanmalı ve referans tıbbi ürün ile aynı birimler kullanılarak ifade edilmelidir. Yitiliklerin karşılaştırılabilirliği biyobenzer ve referans tıbbi ürün için doğrulanmalıdır.

Spesifikasyonlar

MADDE 12 - (1) Herhangi bir biyoteknoloji kökenli ürün ile ilgili olarak, etkin madde ve bitmiş ürün için spesifikasyonlara (veya kontrol stratejisine) dâhil edilecek testlerin seçilmesi, ürüne özgü olur ve kılavuz/farmakopede belirtilen şekilde tanımlanır.

(2) Rutin testler için önerilen kabul kriteri aralıkları gerekçelendirilmelidir.

(3) Ürünün talep edilen raf ömrü, biyobenzer tıbbi ürün ile yapılan tam zamanlı stabilite verileri ile doğrulanmalıdır. Biyobenzer ve referans tıbbi ürün arasında karşılaştırmalı, gerçek zamanlı, gerçek koşullara dayalı stabilite çalışmaları ise gerekli değildir.

4. BÖLÜM

Klinik Dışı Çalışmalar

MADDE 13- (1) Biyobenzerliği desteklemek için klinik çalışmalara başlamadan önce ilgili klinik dışı çalışmalar gerçekleştirilmelidir.

(2) Klinik dışı verinin kapsamı; ürün sınıfı, terapötik indeks, endikasyon gibi çeşitli klinik parametrelere bağlı olarak değişir. Tüm biyobenzer tıbbi ürünler için referans tıbbi ürün ile karşılaştırmalı klinik dışı çalışma sonuçlarının sunulması gerekir.

(3) Biyobenzer ve referans tıbbi ürünün benzerliğini değerlendirmek için aşamalı bir yaklaşım tavsiye olunur. İlk olarak analitik çalışmalar ve *in vitro* farmakotoksikolojik çalışmalar gerçekleştirilmelidir. Daha sonra, *in vivo* hayvan çalışmalarının ne ölçüde gerekli olacağı ile ilgili karar verilmelidir.

(4) Klinik dışı çalışma programının tasarımı için, referans tıbbi ürünün özelliklerinin net bir şekilde anlaşılması gereklidir. Fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyon çalışmalardan (referans ve biyobenzer tıbbi ürün karşılaştırma çalışmaları) elde edilecek sonuçlar; klinik etkililik ve güvenilirlik üzerine olası etkileri açısından incelenmelidir.

(5) Aşağıdaki öneriler ürün özelinde değerlendirilmeli ve izlenen yaklaşım klinik dışı sonuçlar bölümünde gerekçelendirilmelidir.

***In Vitro* Çalışmalar**

MADDE 14 - (1) *In vitro* çalışmalar, biyobenzer ve referans tıbbi ürün arasındaki farklılıkları belirlemede *in vivo* hayvan çalışmalarına göre genellikle daha spesifik ve duyarlı olabildikleri için klinik dışı karşılaştırma testlerinin temelini oluştururlar.

(2) Referans tıbbi ürün ile biyobenzer tıbbi ürün arasında olası biyolojik aktivite farklılığını ortaya koymak için karşılaştırmalı *in vitro* çalışmalar (bu verilerin bir kısmı kalite ile ilgili çalışmalardan elde edilebilir) gereklidir. Bu çalışmalar, aşağıda belirtilen konulardaki analizleri içermelidir:

a) Referans tıbbi ürünün farmakotoksikolojik etkileri ve/veya farmakokinetiği ile ilişkili hedef(ler)e (örnek olarak reseptörler, antijenler, enzimler) bağlanma.

b) Referans tıbbi ürünün farmakotoksikolojik etkilerinde önemli olduğu bilinen hücrel sinyal iletim yolları ve işlevsellik/canlılık üzerinde etki.

(3) Yukarıda sözü edilen çalışmalar referans tıbbi ürün ile biyobenzer tıbbi ürünün etkilerini karşılaştırmaya yönelik olarak gerçekleştirilmelidir. Tek başına referans tıbbi ürünün veya biyobenzer tıbbi ürünün kullanıldığı çalışmalar değerlendirme kapsamında değildir. Kesin sonuçlar elde etmek için kullanılan yöntemler kendi amaçları doğrultusunda uygun ve bilimsel olarak geçerli olmalıdır. Kalite çalışmalarında saptanan farklılıkların klinik açıdan önemli olmayacağını kanıtlayabilmek için bu *in vitro* çalışmaların hassas, özgül ve yeterli düzeyde ayırt edici olmaları gerekmektedir.

(4) Referans tıbbi ürün ve biyobenzer tıbbi ürünün farmakolojik hedef(ler)inde, konsantrasyon-aktivite/ bağlanma ilişkileri, potansiyel farklılıkların en duyarlı şekilde tespit edileceği konsantrasyon aralığında karşılaştırılmalıdır.

(5) Çalışmalar, klinik kullanım için geliştirilen referans ve biyobenzer tıbbi üründen yeterli sayıda seriden örnek ile gerçekleştirilmelidir. Kullanılan yöntem ve seriler arasındaki farklılıklar, örnek sayısını belirlemede etkili olacaktır. Referans tıbbi ürün ile biyobenzer tıbbi ürünün karşılaştırılmasına yönelik gerçekleştirilen test sayısı, her iki ürünün benzerliğini göstermeye yeterli olmalıdır.

(6) Biyobenzerliği kanıtlamaya yönelik *in vitro* çalışmalar toplu olarak, biyobenzer ve referans tıbbi ürün sınıfının klinik açıdan anlamlı olabilecek farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin tümünü kapsamalıdır. Başvuru sahibi, karşılaştırma çalışmalarında kullanılan *in vitro* testlerin, amaçlanan klinik durumu ne ölçüde yansıttığını/öngördüğünü en güncel bilimsel veriler temelinde tartışmalıdır.

***In Vivo* Çalışma Gerekliliğine İlişkin Değerlendirme Prensipleri**

MADDE 15 - (1) Kalite çalışmaları kapsamında yapısal ve fonksiyonel benzerlik çalışmalarının yeterli bulunması, geniş çaplı *in vitro* mekanistik çalışmalarla biyobenzerliğin güçlü bir şekilde gösterilmesi ve ilacın insanlara uygulanmasını engelleyebilecek bir durumun saptanmaması durumunda *in vivo* karşılaştırmalı hayvan çalışmalarına gereksinim duyulmayabilir.

(2) Bununla birlikte, biyoteknolojik ürünler *in vitro* çalışmalar ile belirlenemeyen *in vivo* etkiler oluşturabilir. Bu durumlarda biyobenzerliğe ilişkin tamamlayıcı veri sağlamak üzere uygun *in vivo* çalışmalar gerekli olabilir.

(3) Klinik dışı *in vivo* çalışma sunulmadığı takdirde, başvuru sahibi bu durumu gerekçelendirmelidir. *In vivo* çalışma gereksinimini belirlemede bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla aşağıdaki etkenler göz önünde bulundurulmalıdır;

a) Referans tıbbi üründe saptanamayan potansiyel kalite özellikleri ile ilişkili farklılıklar,

b) Referans tıbbi ürün ile biyobenzer tıbbi ürün arasında kalite özelliklerinde farklılığa neden olabilecek kantitatif değişiklikler,

c) Referans tıbbi ürün ile biyobenzer tıbbi ürün arasındaki formülasyon farklılığı (ör; biyoteknolojik ürünlerde, sıklıkla kullanılmayan yardımcı maddelerin varlığı söz konusu ise).

Bu etkenlerin her biri *in vivo* çalışmayı tek başına zorunlu kılmaz ancak *in vivo* çalışma gerekliliği değerlendirilirken bu etkenler birlikte göz önünde bulundurulmalıdır.

(4) *In vitro* karşılaştırma çalışmalarında alınan sonuçların yeterli bulunarak *in vivo* çalışma yapma zorunluluğunun olmadığına kanaat getirilmesi veya yukardaki etkenlerin doğrudan insan çalışmalarına geçişi engellemeyeceği görüşü oluşması durumunda, *in vivo* hayvan çalışmasının gerekli olmayacağı değerlendirilebilir.

(5) Kalite ve *in vitro* çalışmalarda farmakokinetik (FK) ve/veya biyodağılımı etkileyebilecek etkenler (örn: artmış glikozilasyon) yeterli bir şekilde karakterize edilemiyorsa, *in vivo* çalışmalar gerekli olabilir.

(6) *In vivo* çalışmalar için klinik açıdan uygun bir hayvan modeli olmaması durumunda, özel hayvan modelleri (transgenik hayvanlar vb) düşünülmelidir. *In vivo* hayvan çalışmaları yapılamıyorsa başvuru sahibi potansiyel riskleri minimuma indirecek önlemlerle insan çalışmalarına geçmeyi seçebilir. Bu durum dikkatlice irdelenmeli ve insan çalışması kararında potansiyel riskleri azaltmak için her türlü önlem alınmalıdır.

(7) Başvuru sahibi *in vivo* hayvan çalışmaları ile ilgili kararlarını bilimsel temelde gerekçelendirmeli, ihtiyaç durumunda Kurum ile görüşerek karara varmalıdır.

***In Vivo* Çalışmalar**

MADDE 16 - (1) Biyobenzerliği desteklemek için ihtiyaç duyulması durumunda *in vivo* hayvan çalışmalarının odağı (FK ve/veya farmakodinamik (FD) ve/veya güvenilirlik) ihtiyaç duyulan ilave bilgiye göre değişecektir.

(2) Hayvan çalışmaları en fazla bilgiyi elde edebilecek şekilde tasarlanmalıdır.

(3) Çalışmanın süresi (gözlem periyodu dahil olmak üzere), referans tıbbi ürünün farmakokinetik özellikleri ve klinik kullanım amacı göz önünde bulundurularak planlanmalıdır.

(4) Çalışma modeli imkan verdiği takdirde, referans ve biyobenzer tıbbi ürünün FK ve FD'si mümkün ise hedeflenen insan maruziyetini de kapsayan doz konsantrasyonu-yanıt değerlendirilmesini de içerecek şekilde kantitatif olarak karşılaştırılmalıdır.

(5) Özellikle insan olmayan primatların *in vivo* çalışmalarda kullanılacak uygun tek tür olması durumunda güvenilirlik çalışmaları için esnek bir yaklaşım dikkate alınmalıdır. İnsan olmayan primatlarda standart yinelenen doz toksisite çalışmaları genellikle tavsiye edilmemektedir. Eğer uygun şekilde gerekçelendirilebilir ise, tasarımı sınırlandırılmış (hayvan sayısını azaltmaya yönelik olarak örneğin; biyobenzer ve referans ürünün sadece tek dozunu kullanarak ve/veya çalışmayı erkek ve dişi hayvanlar yerine tek cins hayvanda yaparak ve/veya çalışmada gözlenen toksik etkilerin geri dönüşümlü olup olmadığını belirlemek için ayrı bir hayvan grubu -recovery group- kullanmayarak) yinelenen doz toksisite çalışması ve/veya güvenilirlik parametrelerinin (klinik belirtiler, vücut ağırlığı

ve hayati fonksiyonlar gibi) canlı hayvanlarda değerlendirildiği çalışmalar gerçekleştirilebilir. Tek dozun etkisinin değerlendirileceği yinelenen doz toksisite çalışmalarında genellikle doz aralığının üst ucu olarak mümkün olan en yüksek doz seçilmeli ve bu seçim referans tıbbi ürünün beklenen toksisitesi temelinde gerekçelendirilmelidir.

(6) Toksikite çalışmalarının geçerli olmayan hayvan türlerinde gerçekleştirilmesi (örneğin, sadece safsızlıklardan kaynaklanan özgül olmayan toksisitenin değerlendirilmesi) önerilmemektedir. Safsızlıkla ilişkili riski minimum düzeyde tutmak için en uygun strateji, safsızlık düzeyini en düşük düzeyde tutmaktır.

(7) Ürün ile ilişkili varyantlardaki kalitatif ve kantitatif farklılıklar (örneğin glikozilasyon profili değişikliği) bu tür ürünlerin biyolojik fonksiyonlarını etkileyebilmekte olup, bu farklılıkların *in vitro* testlerle değerlendirilmesi beklenmektedir. Ayrıca bu tür farklılıklar ve safsızlıklar biyolojik ürünlerin immünolojik potansiyeli ile aşırı duyarlılığa neden olma potansiyellerini etkileyebilir. Bu tür etkilerin hayvan çalışmaları ile öngörülmesi oldukça zordur ve bu tür etkiler klinik çalışmalarda ayrıntılı değerlendirilmelidir.

(8) Hayvanlardaki immunojenisite değerlendirmesi insanlardaki immunojenisitenin öngörülmesi için genellikle uygun olmamakla birlikte, *in vivo* hayvan çalışmalarının yorumlanması için bu verilere ihtiyaç duyulabilir. Bu nedenle, gerektiğinde farmakokinetik/toksikokinetik verilerin değerlendirmesinde kullanılmak üzere hayvanların kan örnekleri alınarak saklanmalıdır.

(9) Biyobenzer tıbbi ürünler için farmakolojik güvenilirlik, üreme toksisitesi ve karsinojenisite ile ilgili klinik dışı testlere genellikle gerek yoktur. Lokal tolerans testlerine de genellikle ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak biyobenzer tıbbi ürünün yapısına yeni yardımcı maddeler girmiş ise ve ürünün kullanılacağı klinik uygulama yolunda bu yeni yardımcı maddelere ilişkin deneyim yok veya kısıtlı ise lokal toleransın değerlendirilmesi gerekebilir. Biyobenzerlik için başka *in vivo* çalışmalar gerçekleştirilecek ise ayrı bir lokal tolerans çalışması yapılmadan lokal tolerans değerlendirmesi bu çalışmaların tasarımının bir parçası olarak gerçekleştirilebilir.

5. BÖLÜM

Klinik Çalışmalar

MADDE 17 - (1) Biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışmaları için gerekli klinik verilerin, ticari seri kalite profilini temsil eden ve ticari üretim süreci ile üretilen biyobenzer tıbbi ürünlerden elde edilmesi tavsiye edilmektedir. Bu tavsiyeye uyulamaması durumunda, bu durum gerekçelendirilmeli ve yeterli ilave köprüleme verisi ile desteklenmelidir.

(2) Klinik karşılaştırma çalışmaları, aşamalı olarak; farmakokinetik ve uygulanabilir ise farmakodinamik çalışmalarla başlamalı, takiben klinik etkililik ve güvenilirlik çalışmalarıyla sürdürülmeli veya bazı özel durumlarda referans tıbbi ürün ile biyobenzer tıbbi ürününün klinik karşılaştırılabilirliğini göstermek için doğrulayıcı FK/FD çalışmalar ile devam edilmelidir.

Farmakokinetik Çalışmalar

MADDE 18 - (1) Karşılaştırmalı farmakokinetik çalışmalar biyobenzer tıbbi ürün ile referans tıbbi ürün arasında klinik karşılaştırma çalışmalarının temelini oluşturur.

- (2) FK çalışmaları; referans tıbbi ürün için tavsiye edilen doz aralığı ve uygulama yolu ile yapılmalıdır.
- (3) FK çalışma; referans ürünün klinik kapsamı, güvenilirliği ve FK karakteristikleri (hedef aracılı klirens, doğrusal veya doğrusal olmayan FK, FK'nın zaman bağımlılığı, yarılanma süresi vb.) temelinde ilgili kılavuzlar doğrultusunda tasarlanmalıdır. Ayrıca biyoanalitik analizler kullanım amaçlarına uygun olmalı ve valide yöntemler kullanılmalıdır.
- (4) Çalışma başlamadan önce temel FK parametreler için biyobenzer karşılaştırılabilirlik sınırları tanımlanmalı ve gerekçelendirilmelidir.
- (5) Özgün kriterlerin olmaması durumunda biyolojik ürünlerin karşılaştırmalı FK çalışmalarının planlamasında konvansiyonel ürünler için geçerli standart klinik biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılan kriterler uygun olabilir.
- (6) Biyolojik ürünler için biyoeşdeğerlik çalışmalarının yorumu, küçük moleküllere göre daha karmaşıktır. Çünkü küçük moleküller birebir aynı olarak değerlendirilirken, biyolojik ürünler için FK çalışmaları referans ve biyobenzer tıbbi ürünün vücut ile etkileşimlerindeki olası farklılıkları tespit etmek için kullanılmaktadır. Bu durum, biyobenzer ve referans tıbbi ürün oranının % 90 güven aralığında (Confidence interval-CI), önceden belirlenmiş ve gerekçelendirilmiş bir kabul aralığında gözlemlenmenin, tek başına yeterli olmayabileceği anlamına gelmektedir. Benzerliğin yorumlanmasında güven aralığının konumu ve genişliği de dikkate alınmalıdır. Örneğin, biyobenzerliğin dışlanmaması için ilgili FK parametrelerde kabul aralığı içerisinde %90 güven aralığındaki istatistiksel anlamlı farklılıkların açıklanması ve gerekçelendirilmesi gerekecektir. Diğer taraftan, eğer benzerlik %90 güven aralığında önceden belirlenmiş sınırları aşıyorsa, başvuru sahibi bu farklılıkların kök nedenlerini araştırmalı ve açıklamalıdır. Önceden belirlenmiş ve yeterli düzeyde gerekçelendirilmiş ise, çalışma protokolünde yer alan biyobenzer ve referans tıbbi ürün analiz sonuçları ile birlikte, ürün bazında değerlendirilerek protein içeriğinde düzeltme kabul edilebilir.
- (7) Hedef aracılı klirens karşılaştırmasının biyobenzerlik çalışmasındaki önemi bilinmekle birlikte, bu tür karşılaştırma çalışmalarının hastalarda yapılması, zaman içerisinde hastalardaki değişkenlik dahil olmak üzere, hedef ekspresyonunda büyük değişkenliğe yol açması nedeniyle uygun olmayabilir. Bununla birlikte, *in vitro* çalışmalar ile biyobenzer tıbbi ürün ve hedef(ler)i arasında (bir monoklonal antikor için FcRn dahil olmak üzere) karşılaştırılabilir etkileşimin gösterilmesi beklendiği için, etkililik, güvenilirlik ve/veya farmakodinamik çalışmalar sırasında ilave farmakokinetik veriler elde edilirse, hedef popülasyonda pivotal bir farmakokinetik çalışmanın olmaması kabul edilebilir. Çünkü bu farmakokinetik veriler, hasta alt gruplarında farmakokinetik profilin belirlenmesi veya popülasyon farmakokinetiği aracılığı ile değişken farmakokinetiğin ve farmakokinetikte zaman içinde gelişen olası değişikliklerin klinik etkisinin daha ileri düzeyde araştırılmasına imkan sağlar.
- (8) Çalışmalarda geç eliminasyon fazı dahil olmak üzere farmakokinetik profilin tam olarak karakterize edildiği tek doz çapraz tasarım tercih edilmelidir.
- (9) Uzun yarılanma ömrü ve/veya yüksek immünojenisite riski olan maddeler için paralel tasarım gerekliliği değerlendirilmelidir.
- (10) Sağlıklı gönüllüler ile gerçekleştirilen tek doz farmakokinetik biyobenzer karşılaştırma çalışmasındaki dozlar, tavsiye edilen terapötik dozlardan daha düşük olabilir.

(11) Farmakokinetik çalışmaların sağlıklı gönüllülerde yapılması her zaman uygun olmayabilir. Böyle bir durumda hastalarda tek doz çalışmanın yapılması uygun değil ise farmakokinetik değerlendirme hastalarda çoklu doz çalışmanın bir parçası olabilir.

(12) Çalışmalarda duyarlı yani bireyler arası veya zamana bağımlı major değişkenliklere yol açan faktörlerin daha az bulunduğu bir model/popülasyon araştırılmalıdır.

(13) Eğer referans ürün hem intravenöz hem de subkütan olarak uygulanabiliyor ise söz konusu durum hem absorpsiyonu hem de eliminasyonu kapsadığı için subkütan uygulamanın değerlendirilmesi genellikle yeterli olacaktır. Dolayısıyla, eğer subkütan uygulama ile hem absorpsiyon hem de eliminasyon için biyobenzer karşılaştırılabilirlik gösterilmiş ise intravenöz uygulama ile değerlendirmeden muafiyet mümkündür. İntravenöz uygulama için farmakokinetik çalışma yapılmadığı, örneğin; molekülün absorpsiyon sabitinin eliminasyon sabitinden çok daha yavaş olması (flip-flop kinetik) gibi durumlar gerekçelendirilmelidir.

(14) Tek doz farmakokinetik çalışmalarda birincil parametreler, intravenöz uygulama için $EAA_{(0-\infty)}$, subkütan uygulama için $EAA_{(0-\infty)}$ ve genellikle C_{maks} olmalıdır. Bu çalışmalarda aynı zamanda T_{maks} , dağılım hacmi ve yarılanma ömrü gibi ikincil parametreler de değerlendirmeye alınmalıdır.

(15) Çoklu doz çalışmada birincil parametreler, birinci ve ikinci uygulama arasındaki zamanı kapsayan $EAA_{(0-t)}$ ve kararlı durumda bir doz aralığındaki EAA ($EAA_{(0-\tau)}$) olmalıdır. İkincil parametreler ise kararlı durumda C_{maks} , ve C_{trough} 'dur.

(16) Her farmakokinetik çalışmada, anti-ilaç antikorları, uygun örnekleme zaman noktaları kullanılmak suretiyle farmakokinetik değerlendirmeye paralel olarak ölçülmelidir.

Farmakodinamik Çalışmalar

MADDE 19 - (1) Uygun durumlarda, farmakodinamik belirteçlerin, farmakokinetik çalışmalara ilave edilmesi tavsiye olunur. Çalışmalarda farmakodinamik belirteçler, klinik sonlanım ile ilişkileri esas alınarak seçilmelidir.

(2) Aşağıda belirtilen koşulların karşılanması şartıyla, belirli durumlarda, biyobenzer ve referans tıbbi ürünün klinik karşılaştırılabilirliğini göstermek için karşılaştırmalı farmakokinetik /farmakodinamik çalışmalar yeterli görülebilir:

a) Seçilen farmakodinamik belirteç/ biyobelirteç, kabul edilmiş vekil bir belirteç konumundadır ve farmakodinamik belirteç ile benzer etkinin gösterilmesi klinik sonlanım üzerinde de benzer bir etki sağlayacağını garantileyecek derecede hasta sonlanımı ile ilişkilidir. Konuyla ilgili örnekler şunlar olabilir; granülosit koloni uyarıcı faktörün (G-CSF) etkisini değerlendirmek için mutlak nötrofil sayımı; alfa interferonların etkisini değerlendirmek için kronik hepatit C'de erken viral yük azaltma ve iki insülini karşılaştırmak için öglisemik klemp testi, hastalık lezyonlarının manyetik rezonans görüntülemesi, multipl sklerozda (MS) iki beta interferonu karşılaştırmak için kullanılabilir.

b) Vekil belirteç olarak kabul edilmediği halde etkin maddenin farmakolojik etkisini gösteren ve açık bir doz-yanıt ya da konsantrasyon-yanıt ilişkisi gösterilen FD belirteçler de bulunabilir. Bu durumda, iki veya daha fazla doz seviyesinde tek veya çoklu doz-maruziyet-yanıt çalışması, klinik etkililik çalışmasından muafiyet için yeterli olabilir. Bu tasarım, biyobenzer ve referans tıbbi ürünün, doz yanıt eğrisinin dik kısmı içerisinde karşılaştırılabilmesini garantilemektedir.

c) Eğer fizikokimyasal, yapısal ve *in vitro* biyolojik analizler ile etkin maddenin farmakolojik etkisini ve konsantrasyonunu yansıtan farmakodinamik belirteçlerle kombine insan farmakokinetik çalışmaları biyobenzer karşılaştırılabilirlik için güçlü kanıtlar sağlayabiliyor ise doğrulayıcı klinik çalışmadan muaf olunabilir.

(3) Klinik biyobenzerlik için kanıtlar, vekil olmayan farmakodinamik/biyobelirteçler ile gerçekleştirilen çalışmalarla desteklenen farmakokinetik çalışmalardan elde edilecekse, bu (parmakizi) yaklaşımın Kurum ile müzakere edilmesi tavsiye olunur. Bu durumlarda çalışma planı; klinik gerekçeleri, eşdeğerlik sınırlarının genişliğine ilişkin bir öneri ile birlikte karşılaştırılabilir güvenilirlik profilinin gösterilme ölçütlerini de içermelidir.

Etkililik Çalışmaları

MADDE 20 - (1) Etkililik çalışmalarının gerekli görülmesi halinde biyobenzer tıbbi ürün ile referans tıbbi ürünü etkililik sonlanım noktalarıyla birlikte klinik olarak karşılaştıracak, tercihen çift kör, randomize, paralel klinik çalışmaların yapılması gereklidir. Başvuru sahibi tarafından yapılması planlanan klinik çalışmaya ait çalışma tasarımı Kuruma görüş için sunulabilir.

(2) Çalışma popülasyonu genellikle biyobenzer ve referans tıbbi ürün arasındaki olası farklılıkları ortaya koyacak hassasiyette olmalı ve referans ürünün onaylı terapötik endikasyonlarını yansıtmalıdır. Zaman zaman klinik uygulamadaki değişiklikler, (örnek olarak, bir kombinasyon tedavisinde birlikte kullanılan ilaçlar, tedavi basamağı veya hastalığın şiddeti) onaylanmış terapötik endikasyondan sapmaları gerektirebilir. Bu tür sapmaların gerekçelendirilerek sunulması gerekmektedir.

a) Çalışma Tasarımları

- I- Genel olarak, bir eşdeğerlik tasarımı kullanılmalıdır. Bilimsel olarak gerekçelendirilmesi durumunda referans tıbbi ürünün özellikleri de göz önünde bulundurularak (örneğin; referans tıbbi ürünün güvenilirlik profili/tolere edilebilirliği doz aralığı ve doz yanıt ilişkisi) daha az etkili olmayacağını gösteren çalışma (non-inferiority) tasarımı kabul edilebilir.
- II- Daha az etkili olmayacağını gösteren çalışma tasarımı, sadece etkililikte klinik olarak geçerli ve anlamlı bir artış olasılığının bilimsel ve mekanistik bir temelde dışlanabileceği durumlarda kabul edilebilir. Bununla birlikte, eşdeğerlik çalışmalarında olduğu gibi, yöntem hassasiyeti göz önünde bulundurulmalıdır.
- III- Daha az etkili olmayacağını gösteren çalışmanın kullanılması düşünülüyor ise Kurum ile müzakere edilmesi tavsiye edilir.

b) Etkililik Sonlanım Noktaları

- I- Etkililik çalışmalarının amacı, referans tıbbi ürünün zaten bilinen etkililiğini göstermekten ziyade, biyobenzer ve referans tıbbi ürünün karşılaştırılabilir klinik performansını doğrulamak olmalıdır.
- II- Etkililik çalışmalarında karşılaştırılabilirlik yeterli duyarlılıktaki klinik modellerde ve çalışma koşullarında gösterilmelidir. Başvuru sahibi, seçilen modelin etkililik ve güvenilirlik ile ilgili potansiyel farklılıkları tespit etmek için uygun ve duyarlı olduğunu

gerekçelendirmelidir. Hastalığa özgü yayınlanan kılavuzlarda önerilen sonlanım noktalarından sapmalar varsa, bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir.

- III- Etkililik çalışmalarında biyobenzer ve referans tıbbi ürünün etkililikleri arasında tespit edilen farklılıkların, klinik açıdan önemi tartışılmalıdır. Genel olarak, klinik verilerin amacı, daha önceki adımlarda gözlemlenen küçük farklılıkları ele almak, biyobenzer ve referans tıbbi ürünün karşılaştırılabilir klinik performansını doğrulamaktır. Klinik veriler, kalite özelliklerindeki önemli farklılıkları gerekçelendirmek için kullanılamaz.
- IV- Yeni etkin madde içeren ürünler için kılavuzlar tarafından önerilen katı birincil klinik sonlanımlar ile klinik olarak anlamlı farklılıkları tespit etmek için daha duyarlı olan diğer klinik/farmakodinamik sonlanımlar arasındaki korelasyon, referans tıbbi ürün ile daha önce gerçekleştirilmiş klinik çalışmalarda gösterilmiş olabilir. Bu durumda, referans tıbbi ürünün ruhsat başvurusunda kullanılmış olanlarla aynı birincil etkililik sonlanımlarının kullanılma zorunluluğu yoktur. Bununla beraber, karşılaştırmaları kolaylaştırmak için, referans tıbbi ürün ile gerçekleştirilmiş klinik çalışmalardaki bazı ortak sonlanım noktalarının (örneğin ikincil sonlanım noktaları) dahil edilmesi tavsiye edilebilir.
- V- Etkililik çalışmalarında karşılaştırılabilirlik sınırları önceden belirlenmelidir ve referans tıbbi ürünün verileri kullanılarak istatistiksel ve klinik temellere dayalı olarak gerekçelendirilmelidir. Tüm karşılaştırmalı klinik çalışma tasarımlarında olduğu gibi analiz duyarlılığı da dikkate alınmalıdır.

Klinik Güvenlilik

MADDE 21 - (1) Klinik güvenlilik, tüm klinik geliştirme programı boyunca önem taşımaktadır ve başlangıçtaki farmakokinetik ve/veya farmakodinamik değerlendirmeler sırasında ve ayrıca pivotal klinik etkililik çalışmasının bir parçası olarak elde edilmektedir.

(2) Karşılaştırmalı güvenlilik verilerinin miktarı referans tıbbi ürün için bilinen güvenlilik hususlarının türüne ve şiddetine bağlı olarak belirlenmeli ve ruhsatlandırma öncesinde toplanmalıdır. Ruhsatlandırma öncesi güvenlilik takibinin süresi gerekçelendirilmelidir.

(3) Referans tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisinde tanımlananlar başta olmak üzere, biyobenzer ve referans tıbbi ürüne ait advers reaksiyonların tür, şiddet ve sıklık açısından karşılaştırılmasına dikkat edilmelidir.

(4) Başvuru sahibi, başvuru dosyasında biyobenzer tıbbi ürün için öngörülen özgül risklerin bir değerlendirmesini sunmalıdır. Bu değerlendirme özellikle infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve immünojenisite ile ilgili riskler olmak üzere referans tıbbi ürününkinden farklı bir üretim sürecinden kaynaklanabilen muhtemel güvenlilik kaygılarının açıklamasını içerir.

(5) Biyobenzer tıbbi ürünün immünojenisite potansiyeli referans tıbbi ürün ile karşılaştırmalı olarak araştırılmalıdır. Bu yaklaşımdan sapma gerekçelendirilemediği takdirde, ilgili güncel kılavuzlarda belirlenmiş ilkeler takip edilmelidir. İmmünojenisite verilerinin türü ve miktarı, referans tıbbi ürün ve ürün sınıfı ile elde edilmiş deneyimlere bağlı olacaktır.

(6) Biyobenzer tıbbi ürün ve/veya referans tıbbi ürünün immünojenisite testleri, geçerli standartlara uygun şekilde, aynı analiz formatı ve örnekleme programı kullanılarak biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışmaları dahilinde gerçekleştirilmelidir. Analitik yöntemler en azından

biyobenzer moleküle karşı gelişen tüm antikörleri, tercihen hem referans tıbbi ürüne hem de biyobenzer tıbbi ürüne karşı gelişen antikörleri tespit edebilmelidir.

(7) İmmünojenisiteye yönelik karşılaştırmalı çalışmalarda yeterli sayıda hasta, kabul edilebilir bir süre tedavi edilmelidir. Her bir çalışma kolunda (biyobenzer ve referans) ürüne karşı antikör yanıtının insidansı ve şiddeti, bu antikörlerin gelişme ve sistemik dolaşımında kalma süreci ve antikör gelişiminin güvenilirlik, etkililik ve farmakokinetik üzerine etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışma popülasyonunun seçiminde hastaların immün-yeterlilik (immunocompetence) durumu, daha önce alınmış veya çalışma sırasında alınmakta olan immüno-supresif ilaçlar ve referans tıbbi ürünün immünojenisitesine ilişkin tarihsel literatür verisi gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

(8) Karşılaştırmalı immünojenisite testleri sıralı bir yaklaşımla gerçekleştirilmeli; tarama testleri, konformatuvar analizler ve bağlayıcı antikörlerin nötralizan olup olmadığını belirlemek için uygun analizleri içermelidir. Bu testlere paralel olarak, biyobenzer veya referans tıbbi ürünün yakalama (capture) ligandı olarak test kapsamına alındığı, bağımsız bağlayıcı antikör analizleri geliştirilmelidir. Her bir test (assay) valide edilmeli ve ürün varlığında duyarlı bir şekilde antikörleri belirleyebilme yetenekleri gösterilmelidir. Her iki tedavi kolundan alınacak kan örneklerinde, biyobenzer ve referans tıbbi ürüne karşı gelişebilecek antikörlerin çapraz reaktivitesi uygun şekilde incelenmelidir. Bu yaklaşımdan sapma olması durumunda gerekçelendirilmelidir. Ayrıca konformatuvar bağlanma testleri ile bağlayıcı antikörleri pozitif bulunan hasta örneklerinde bu antikörlerin ürünü nötralize etme kapasitesinin test edilmesi ve bu yapılmıyorsa gerekçelendirilmesi gerekmektedir. Nötralize edici antikör testi için uygun format seçiminde, ürünün etki mekanizması göz önünde bulundurulmalıdır; bunun için etki mekanizmasına bağlı olarak kompetitif ligand bağlayıcı test veya hücre bazlı test uygun olabilir.

(9) İmmünojenisite çalışmasının süresi; tedavi süresi, ürünün dolaşımdan temizlenme süreci (antijenin interferansından kaçınmak için) ve humoral immün yanıtın ortaya çıkma zamanına (örneğin herhangi bir immün baskılayıcı ajan kullanıldığında en az 4 hafta) bağlı olarak vaka bazında gerekçelendirilmelidir. Takip süresi, referans tıbbi ürün için tanımlanan istenmeyen immün yanıtların sürecine ve özelliklerine (örnek olarak, klinik açıdan anlamlı immünojenisite riskinin düşük olması veya zamanla artan anlamlı immünojenisite eğiliminin bulunmaması) dayalı olarak gerekçelendirilmelidir. Kronik uygulama durumunda ruhsatlandırma öncesinde genellikle bir yıllık izleme verileri gereklidir. Ruhsatlandırma öncesinde daha kısa süreli (en az 6 ay olmak koşulu ile) izleme verileri, referans tıbbi ürünün immünojenisite profiline dayalı olarak gerekçelendirilebilir. Eğer ihtiyaç duyulursa (özellikle ruhsatlandırma öncesinde 6 aylık izleme verileri mevcutsa) ruhsatlandırma sonrasında, bir yıla kadar ilave bir süre için immünojenisite verileri sunulabilir. Bu durumda eğer mevcutsa ürüne özgü biyobenzer kılavuzları referans alınabilir.

(10) Referans tıbbi ürün ile karşılaştırıldığında artmış immünojenisite, yarar/risk analizi bakımından bir sorun yaratabilir ve biyobenzerliğin sorgulanmasını gerektirebilir. Diğer taraftan daha düşük immünojenisite biyobenzer tıbbi ürün olarak kabul edilmeye engel değildir. Biyobenzer tıbbi ürüne karşı daha düşük düzeyde nötralizan antikör gelişmiş olması, çalışma popülasyonunun tümü için biyobenzer ürünün referans tıbbi üründen daha etkili olduğu anlamına gelmez. Bu nedenle, çalışma sırasında antikör gelişmeyecek hasta alt grubu için etkililik ve güvenilirlik yönünden ek araştırma analizi yapılması tavsiye edilir. Bu alt grup analizi, bir immün yanıtın etkilenmedikleri takdirde, biyobenzer ve referans tıbbi ürünün etkililiğinin prensip olarak benzer olduğunu tespit etmek için yararlı olabilir.

Etkililik ve Güvenliliğin Bir Terapötik Endikasyondan Diğer Terapötik Endikasyona Ekstrapolasyonu

MADDE 22 - (1) Referans tıbbi ürünün, birden fazla terapötik endikasyonu olabilir. Biyobenzer karşılaştırılabilirlik bir endikasyonda gösterildiği zaman, bilimsel olarak gerekçelendirilmesi koşuluyla, klinik verilerin referans ürünün diğer endikasyonlarına da ekstrapolasyonu kabul edilebilir. Ekstrapolasyon talepleri, kalite, klinik dışı ve klinik verilerin tümü dikkate alınarak ürün temelinde değerlendirilecektir.

(2) Biyobenzer karşılaştırılabilirliğin, ayrıntılı fizikokimyasal ve yapısal analizler , ayrıca bir terapötik endikasyondaki klinik veriler ile tamamlanan *in vitro* işlevsel testler aracılığıyla (etkililik ve güvenlilik ve/veya farmakokinetik / farmakodinamik veriler) gösterildiği durumlarda, güvenlilik ve etkililiğin diğer endikasyonlara ekstrapole edilebilmesi beklenebilir. Ekstrapolasyon istenilen her bir endikasyon için; ürünün etki mekanizmalarını, güvenlilik profilini, dozaj rejimini, referans tıbbi ürün ile mevcut klinik deneyimi ve ilgili endikasyonda geçerli patofizyolojik mekanizmaları gözönünde bulundurarak hazırlanan bilimsel bir gerekçelendirme sunulmalıdır. Ayrıca immünojenisitenin, çalışılan endikasyondan/uygulama yolundan, diğer endikasyon/uygulama yoluna ekstrapolasyonu da gerekçelendirilmelidir. Aşağıda belirtilen durumlarda ise ilave veriler gereklidir:

- a) Referans tıbbi ürünün etkin maddesi, test edilen ve test edilmeyen terapötik endikasyonlarda farklı etkilere sahip birden fazla reseptör ile etkileşiyorsa.
- b) Etkin maddenin kendisi birden fazla aktif bölgeye sahipse ve bu aktif bölgeler farklı endikasyonlarda farklı etkiye sahipse.
- c) Benzerliğin gösterildiği endikasyon, etkililik veya güvenlilik açısından diğer endikasyonları temsil etmiyorsa (Örneğin; çalışılan endikasyon etkililik ve güvenlilik farklılıklarını biyolojik tıbbi ürünün tüm endikasyonlarında belirlemek için yeterli duyarlılıkta değilse).

(3) İmmünojenisite; uygulama yolu, dozlama rejimi, hasta ve hastalık ile ilgili faktörler dahil olmak üzere birden çok faktöre (örneğin; birlikte uygulanan ilaçlar, hastalığın tipi, bağışıklık durumu vb.) bağlıdır. İmmünojenisite açısından çalışılan endikasyon ile ekstrapolasyon istenilen endikasyonlar arasında farklılıklar olabilir.

Farmakovijilans

MADDE 23 - (1) Ruhsat öncesi klinik çalışmalardan elde edilen veriler, nadir görülen yan etkileri belirlemek için genellikle yetersizdir. Bu nedenle, biyobenzer tıbbi ürünlerin klinik güvenliliği, devam eden yarar/risk değerlendirmesini de kapsayacak şekilde, ruhsatlandırma sonrasındaki aşamada devamlılık arz eden biçimde yakın olarak izlenmelidir.

(2) Ruhsatlandırma prosedürü çerçevesinde başvuru sahibi, ilgili güncel kılavuzlara uygun olarak, farmakovijilans sistemini anlatan bir açıklamayı ve risk yönetim planını sunmalıdır. Risk yönetim planı, referans tıbbi ürünün kullanımı ile ilişkili olan tanımlanmış ve potansiyel riskleri göz önünde bulundurmalı ve bu hususların pazarlama sonrasındaki takip döneminde nasıl ele alınacağını detaylandırmalıdır. İmmünojenisite, bu bağlamda özellikle ele alınmalıdır.

(3) Referans tıbbi ürün veya ürün sınıfına özgü uygulanan herhangi bir güvenilirlik takibi, biyobenzer tıbbi ürünün farmakovijilans planında yeterli düzeyde ele alınmalıdır. Başvuru sahipleri, referans tıbbi ürün için var olan farmakoepidemiolojik çalışmalara katılmaya teşvik edilir. Bununla beraber, yeni çalışmaların başlatılması gerekebilir. Ülke olarak, referans tıbbi ürün için gerçekleştirilen risk minimizasyon faaliyetleri, biyobenzer tıbbi ürünün risk yönetim programına da dahil edilmelidir. Bu durumdan herhangi bir sapma (Örneğin risk minimizasyonu referans tıbbi ürünle birlikte kullanılan cihaz ile ilişkili ise) gerekçelendirilmelidir.

(4) Biyolojik tıbbi ürünler ile ilgili şüpheli advers reaksiyonlar için, ilgili ürünün üretim açısından kesin olarak tanımlanması özellikle önem taşımaktadır. Bu nedenle, şüpheli bir advers reaksiyon bildirimine konu olan herhangi bir biyolojik tıbbi ürünü ticari adı ve seri numarası ile açık bir şekilde tanımlamak için tüm uygun önlemler alınmalıdır.

İlgili Kılavuzlar

MADDE 24 - Biyobenzer tıbbi ürünlerin geliştirilmesi sırasında kalite, klinik dışı ve klinik konuları ele alan diğer ulusal ve uluslararası kılavuzlar da dikkate alınmalıdır.

Yürürlük

MADDE 25 - (1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı onayı ile yürürlüğe girer.

(2) Başvuru öncesi bilimsel görüş alma kapsamında Kuruma görüş sorma/danışma atfı içeren Kılavuz maddeleri, Kurum tarafından konu ile ilgili yayımlanacak mevzuat sonrası, diğer Kılavuz maddeleri ise bu Kılavuzun yayımlandığı tarihte yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 26 - (1) Bu Kılavuz hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.