**BİYOBENZER 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 ruhsatlandırılması için 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 için de geçerli olabilir.

(4) Kılavuz; referans tıbbi ürünün geliştirme ve üretim süreçleri ile ilgili gereklilikleri de ele almaktadır.

(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 kaynakta üretilen ya da biyolojik bir kaynaktan saflaştırılan, kalitesi, imalat süreci ve kontrolleri fizikokimyasal ve biyolojik testler ile birlikte gösterilen beşeri tıbbi üründür.

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

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

4) Kılavuz: Avrupa İlaç Ajansı (European Drug Agency-EMA), Amerikan Gıda ve İlaç Otoritesi (Food and Drug Administration-FDA), Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO), Uluslararası Harmonizasyon Konseyi (International Council for Harmonisation-ICH) ve Uluslararası Standartlar Teşkilâtı (International Organization for Standardization -ISO) tarafından yayımlanan ilgili güncel kılavuzları ifade eder.

5) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nu (TİTCK) ifade eder.

6)Referans Tıbbi Ürün : Yetkili otoriteler tarafından tam dosya ile ruhsatlandırılmış biyolojik tıbbi üründür.

1. **BÖLÜM**

**GENEL İLKELER**

**Biyobenzer Yaklaşımın Uygulanması**

**MADDE 5 –** (1) Kapsamlı bir karşılaştırılabilirlik çalışmasına dayalı olarak, kalite, güvenlilik ve etkililik bakımından referans tıbbi ürüne benzerliğin gösterilmesi gerekmektedir.

(2) İlke olarak biyobenzerlik kavramı, 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. Bunun için, başvuru dosyası kapsamlı fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyon ile etkililik ve güvenlilik karşılaştırma çalışmalarını içermelidir.

(3) Eğer biyobenzer karşılaştırılabilirlik analizleri sonucunda biyobenzerliği olanaksız hale getirecek veriler elde ediliyor, biyobenzer ve referans tıbbi ürün arasında önemli farklılıklar bulunuyor ve bu farklılıklar klinik açıdan gerekçelendirilemiyor ise, referans tıbbi ürüne benzerlik söz konusu olamayacağından, biyobenzer ruhsatlandırma başvurusu yerine yeni ürün ruhsat başvurusu yapılması uygun olacaktır

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

(5) Yürürlükte olan ilgili yönetmeliklere göre hazırlanması istenen kalite dosyası (CTD Modül 3), karşılaştırılabilirlik çalışmalarını ayrı bir bölüm olarak içermelidir.

(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 üründe etkin maddenin analizini engelleyecek şekilde formülasyon yapılmışsa, karşılaştırma çalışmaları hem etkin madde hem de bitmiş ürün için ayrı ayrı yapılmalıdır . Eğer karakterizasyon için kullanılan referans etkin madde formüle edilmiş bir referans müstahzardan izole edilmiş ise, etkin maddenin izolasyon işlemi ile değişikliğe uğramadığı gösterilmelidir.

(7) Biyobenzer tıbbi ürünler, farmakopelerde ve/veya diğer kaynaklarda yer alan ileri teknolojik 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. Ancak; sunulan analitik veriler, referans tıbbi ürün ile biyobenzer tıbbi ürün arasındaki benzerlik ve farklılıkları fizikokimyasal ve biyolojik açıdan gösterecek düzeyde olmalıdır.

(9) Klinik dışı ve klinik biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışmalarına ait ilkeler de bu kılavuzda yer almaktadır. Ürün ve ürün sınıfına özgü güncel ulusal/uluslararası kılavuzlar bu kılavuzun tamamlayıcısı olacaktır.

(10) Klinik dışı bölüm farmakotoksikolojik değerlendirmeyi, klinik bölüm ise farmakokinetik, farmakodinamik ve etkililik çalışmaları için gereklilikleri kapsamaktadır. Klinik güvenlilik ve farmakovijilans hakkındaki bölüm, immünojenisite dahil olmak üzere klinik güvenlilik çalışmalarını içermektedir. Kılavuz, klinik dışı çalışmalar ile klinik çalışmaların sıralı bir şekilde yürütülmesini tavsiye etmektedir.

(11) Referans tıbbi ürünün yapısına ve karmaşıklığına göre, biyobenzerliği göstermek amacıyla yapılacak klinik ve klinik dışı 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 noktalardır.

(12) 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 gerekmektedir. Bu yaklaşımda:

1. Biyolojik/biyoteknolojik 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 yaklaşımının takip edilmesi gereklidir.
2. Biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışmalarının ilkeleri, bir biyolojik tıbbi ürünün üretim sürecindeki değişikliklere uygulanan karşılaştırılabilirlik çalışmalarındaki bilimsel ilkeler ile aynıdır.
3. 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.
4. Biyobenzer yaklaşımı, ileri düzeyde saflaştırılan ve ayrıntılı bir biçimde karakterize edilebilen ürünlere daha başarılı şekilde uygulanabilir. Yapısı gereği karakterize edilmesi daha güç olan biyolojik tıbbi ürünlere biyobenzerlik yaklaşımın uygulanması daha zordur. Bu ürünler arasında; biyolojik kaynaklardan saflaştırılarak elde edilen etkin maddelerle hazırlanan ve/veya yasal ve klinik deneyimin az olduğu biyolojik tıbbi ürünler sayılabilir.
5. Bir biyobenzer tıbbi ürünün etkin maddesi, moleküler ve biyolojik bakımdan referans tıbbi ürünün etkin maddesine yüksek düzeyde benzer olmalıdır.
6. Bir biyobenzerin pozolojisi ve uygulama yolu, referans tıbbi ürünün pozolojisi ve uygulama yolu ile aynı olmalıdır.
7. Bir biyobenzer tıbbi ürünün; farmasötik formu, yitiliği, formülasyonu, yardımcı maddeleri veya farmasötik formun sunum şekli referans üründen sapma gösterdiğinde ek veriler ile gerekçelendirilmelidir. Herhangi bir farklılık, güvenlilik riski yaratmamalıdır.
8. Etkililiği 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 değildir.
9. Kalite verileri bakımından bir biyobenzer tıbbi ürün, Modül 3 için tüm güncel gereklilikleri karşılamalı, ayrıca farmakopedeki teknik gereklilikleri ve ilgili kılavuzlarda tanımlanan herhangi bir ek gerekliliği yerine getirmelidir.
10. Bir biyobenzer tıbbi ürünün güvenlilik ve etkililiğinin referans tıbbi ürün ile karşılaştırılabilirliği gösterilmelidir ve farklılıklar gerekçelendirilmelidir. Biyobenzer tıbbi ürünler için genel teknik ve ürün sınıfına özgü maddeler, kılavuzlarda ele alınmaktadır. Ürün sınıfına özgü kılavuzların mevcut olmadığı durumlar için, başvuru sahipleri Kurumdan bilimsel öneri talebinde bulunabilir.

**Referans Tıbbi Ürünün Seçimi**

**MADDE 6 –** (1)Biyobenzerlik çalışmasında kullanılacak referans tıbbi ürün yetkili otoriteler tarafından tam dosya ile ruhsatlandırılmış ve satış onayı almış biyolojik bir tıbbi üründür.

(2) Bir biyobenzer tıbbi ürünün geliştirilmesi sırasında tutarlı veriler elde edilmesine olanak sağlamak üzere; tüm kalite, güvenlilik ve etkililik çalışmalarının her biri için, biyobenzer tıbbi ürün, referans tıbbi ürün ile karşılaştırılmalıdır.

(3) Dosyanın kalite, klinik dışı ve klinik bölümleri için aynı referans tıbbi ürün kullanılmalıdır.

**Biyobenzerliği Kanıtlama İlkeleri**

**MADDE 7 –** (1) Bir biyobenzer tıbbi ürün geliştirme programının temel ilkesi, referans tıbbi ürünün daha önceden kanıtlanmış güvenlilik 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) Bir biyobenzer tıbbi ürün, fizikokimyasal ve biyolojik bakımdan referans tıbbi ürüne yüksek düzeyde benzer olmalıdır. Bulunan herhangi bir farklılığın, güvenlilik ve etkililik üzerindeki potansiyel etkileri açısından gerekçelendirilmesi gerekmektedir.

(3) Kapsamlı bir fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyon çalışması ile başlayan geliştirme programı boyunca aşamalı bir yaklaşım tavsiye edilir. Yapılacak klinik ve klinik dışı *in vivo* çalışmaların kapsamı ve niteliği, fizikokimyasal, biyolojik/klinik dışı *in vitro* verilerin sağlamlığına ve önceki adımda/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. Kalite özelliklerindeki önemli farklılıkları gerekçelendirmek için klinik veriler kullanılamaz.

(5) Biyobenzer karşılaştırılabilirlik uygulamasında hedef, biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürün arasında farklılıkların olmamasıdır. Bu nedenle çalışmalar, bu tür farklılıkları tespit etmek için tasarım, yöntem, sonlanım noktası ve/veya gönüllü popülasyonu bakımından yeterince duyarlı olmalıdır.

(6) Özgül koşullarda, doğrulayıcı bir klinik çalışma gerekli olmayabilir. Bu koşul, biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürünün fizikokimyasal karakteristiklerinin, biyolojik aktivite/potensinin ve farmakokinetik ve/veya farmakodinamik profillerinin benzerliğinden, benzer etkililik ve güvenliliğin açıkça gösterilebildiği durumlar için uygundur. Safsızlık profilinde veya biyobenzerin kendi yardımcı maddelerinin yapısında farklılıklar bulunması durumunda bu koşul uygulanamaz.

1. **BÖLÜM**

**KALİTE**

**Benzer Bir Biyolojik Tıbbi Ürünün Üretim Süreci**

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

1. Hedef Ürün Kalite Profili (HÜKP) ve molekül özellikleri referans tıbbi ürünle

karşılaştırılabilir olmalıdır.

1. 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 oluşturmalıdır.

(3) Biyobenzer tıbbi ürün, üretim süreçlerindeki en gelişmiş teknoloji ve bilgiler ile ürün özellikleri dikkate alınarak kendi gelişimine uygun olarak üretilmeli ve kontrol edilmelidir. Her biyolojik tıbbi üründe 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) Biyobenzer tıbbi ürün referans tıbbi ürün ile karşılaştırıldığında atipik glikozilasyon paterni, yüksek değişkenlik veya farklı bir safsızlık profili gibi istenmeyen sonuçlara yol açmayacak şekilde dikkatle seçilmiş biyobenzer ekspresyon sisteminde üretilmeli ve vektöre ait bilgiler başvuru dosyasında ayrıntılı olarak sunulmalıdır.

(5) Hücre bankalarının İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practice-GMP) sertifikaları, hücre bankalarının geliştirilmesi, karakterizasyonu ve klon stabilitesine ait veriler sunulmalıdır.

(6) Her türlü biyoteknolojik tıbbi ürünün geliştirilmesi sırasında üretim yönteminde bir değişiklik yapıldığında geliştirme sırasında uygulanan yöntem değişiklikleri için 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 değildir. Ancak, yapılacak ayrıntılı analizler ile formülasyonun uygunluğu, stabilitesi, geçimliliği (yardımcı maddelerle, seyrelticilerle ve ambalaj materyalleriyle), etkin maddenin bütünlüğü, etkililiği ve potensi 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 etkililiği ve güvenliliği üzerinde etkisi olmadığı doğrulanmalıdır. Biyobenzer tıbbi ürün bu kılavuza uygun şekilde ruhsatlanmış ise, biyobenzerliğinin tekrar gösterilmesi zorunlu değildir.

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

(10) Her biyobenzer tıbbi ürünün gelişim süreci o ürüne özeldir. Ürün geliştirme sırasında, üretim sürecinde değişiklikler yapıldığı zaman (etkin madde ve/veya bitmiş ürün) karşılaştırılabilirlik çalışması yapılmalıdır ve bu çalışmalar biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışmasından ayrı tutulmalıdır.

**Referans Tıbbi Ürün**

**MADDE 9 -** (1)Herhangi bir biyobenzer tıbbi ürün referans tıbbi ürün olamaz.

(2) Referans tıbbi ürünün tam dosya ile ruhsatlandırılmış olması gereklidir.

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

1. Farmakopelerde yer alan referans standartlar, referans tıbbi ürün olarak kullanılamaz.
2. Referans tıbbi ürünün farklı yitilikleri var ise, karşılaştırma yapılacak biyobenzer tıbbi ürün ile aynı yitilik seçilmelidir.

**Biyobenzer Karşılaştırılabilirlik Çalışması**

**MADDE 10 -** (1) Bir biyobenzer tıbbi ürünün geliştirilmesi sırasında tutarlı veriler elde edilmesine olanak sağlamak üzere; tüm kalite, güvenlilik ve etkililik çalışmaları için, referans tıbbi ürünün farklı serileri biyobenzer tıbbi ürünün farklı serileri ile aynı anda ve aynı koşullarda karşılaştırılmalıdır.

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 edilmektedir.

(2) Biyobenzer karşılaştırılabilirliğin kalite düzeyinde gösterilmesi için, biyobenzer tıbbi ürünün geliştirme proseslerinin farklı aşamalarında en az 3 farklı seride yürütülmesi önerilir. Prosese 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.

**MADDE 11 -** (1) Biyobenzerin referans tıbbi ürün ile karşılaştırılabilirlik çalışmasının 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. Ancak, nicel ve/veya nitel farklılıkların bulunduğu durumlarda bu farklılıklar gerekçelendirilmeli ve ürünün klinik performansı üzerinde hiçbir etkisinin bulunmadığı gösterilmelidir. Bu durumda, klinik ve/veya klinik dışı ek veriler gerekebilir. İmmünojenisite veya potens üzerinde etkisi olan ve referans tıbbi üründe görülmemiş kalite özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

(3) Süreç ile ilgili safsızlıklar, her ne kadar en aza indirilse de, referans tıbbi ürün ve biyobenzer tıbbi ürün arasında farklılık görülebilmektedir. Safsızlıklar bakımından güvenlilik avantajı sağlayabilecek daha düşük düzeyler biyobenzerliği engellemez.

(4) Mümkün olan durumlarda, biyobenzer karşılaştırılabilirlik uygulaması için nicel aralıklar oluşturulmalıdır. Bu aralıklar, öncelikle referans tıbbi ürünün ölçülmüş kalite göstergelerine dayalı olmalıdır ve aksi durum gerekçelendirilmediği sürece, temsili referans tıbbi ürün serilerinin değişkenlik aralığından daha geniş olmamalıdır. Aralıkların uygunluğu; test edilen referans tıbbi ürün serilerinin sayısı, araştırılan kalite özelliği, testler sırasında 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 içinde değişebilir ve bu da HÜKP’sinde saptanabilir farklılıklara yol açabilir. Bu durum bir biyobenzer tıbbi ürün geliştirilirken 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 aralığın/aralıkların içinde ya da dışında bulunan kalite göstergeleri, bunların güvenlilik ve etkililik üzerindeki potansiyel etkileri bakımından doğrulanmalıdır.

**Analitik Değerlendirme**

**MADDE 12 -** (1) Biyobenzer tıbbi ürünün kalite yönünden referans tıbbi ürünle karşılaştırılabilir olduğunu garantilemek için biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi üründe birbirine paralel olarak en gelişmiş teknolojik yöntemlerle kapsamlı karakterizasyon çalışmaları yapılmalıdır. Karşılaştırılabilirlik çalışmalarında kullanmak amacı ile seçilmiş yöntemlerin, kalite ölçümüyle ilgili tüm durumlardaki (ör; ilgili varyantların yüksek hassasiyet ile saptanması gibi) en küçük farklılıkları dahi tayin edebileceğini kanıtlaması başvuru sahibi üreticinin sorumluluğundadır. Kalite veri paketinin ayrılmaz bir parçasını oluşturmaları nedeniyle, karakterizasyon çalışmalarında kullanılan yöntemler, karşılaştırılabilirlik amacına uygun nitelikte olmalı ve kılavuzlara göre valide edilmelidir. Yöntem yeterliliği ve standardizasyonu için, varsa standart ve referans materyaller (ör; farmakope, DSÖ standartları gibi) kullanılmalıdır. Referans standartlar, referans tıbbi ürün olarak kullanılamaz.

(2) Bazı analitik yöntemler, biyobenzer tıbbi ürün 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). Bu durumda, örnekler ekstre etme, konsantre etme ve/veya diğer uygun teknikler ile bitmiş üründen elde edilebilir. Örnek hazırlama teknikleri verilmeli ve bu tekniklerin etkin madde üzerindeki etkisi, örnek hazırlama öncesi ve sonrasında karşılaştırmalı olarak gösterilmelidir.

1. **Fizikokimyasal Özellikler:**
2. Fizikokimyasal karşılaştırılabilirlik, fizikokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ve ürünle ilişkili yapıların ve safsızlıkların tayinini içerir. Fizikokimyasal karakterizasyon programı benzer biyolojik tıbbi üründeki 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.
3. N- ve C- terminal amino asit dizilimleri, serbest -SH grupları, disülfit köprüleri uygun yöntemlerle karşılaştırılmalıdır. Modifikasyonlar ve proteindeki kısalmaların (truncations) miktarı ölçülmeli ve sürece özgü veya ekspresyon sistemi ile ilgili değişkenler varsa açıklanmalıdır.
4. Biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürün arasında saptanan farklılıklar (örneğin C-terminal lizin değişkenliği), referans tıbbi ürünün mikro heterojen yapısı açısından gerekçelendirilmelidir.
5. 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.
6. Translasyon sonrası modifikasyonların varlığı ve sayısı (örn.glikozilasyon, oksidasyon, deamidasyon, kısalma v.b.) uygun yöntemlerle karakterize edilmelidir.
7. Karbohidrat yapıları varsa, genel glikan profili, bölgeye özgü glikozilasyon paterni ve kapsadığı alan dahil olmak üzere ayrıntılı bir şekilde karşılaştırılmalıdır.
8. 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.
9. 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.
10. **Biyolojik Aktivite**
11. Biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışmasında, tam bir karakterizasyon profili oluşturmak için biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürünün biyolojik özelliklerinin değerlendirmesi temel adımdır.
12. Biyolojik aktivite, ürünün tanımlanmış bir biyolojik etkiyi oluşturabilmek için özgül yeterliliği veya kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. 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 gibi) kullanılabilir.
13. Tek tip biyotayin kullanıldığı durumlarda, yöntemin validasyonu bakımından sınırları karşılamak için birbiri yerine kullanılan veya birbirini tamamlayan yaklaşımlar uygulanmalıdır.
14. 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 tayin/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**

1. Monoklonal antikorlar ve ilgili maddelerin (lgG Fc kısmıyla yapılmış füzyon proteinler gibi) immünolojik işlevleri, referans tıbbi ürün ile tümüyle karşılaştırılmalıdır. Bu doğrultuda, ürünlerin amaçlanan hedef için afinitelerinin karşılaştırması gerekmektedir.
2. Buna ek olarak, Fc’nin ilgili reseptörlere bağlanma afinitesi de (örnek olarak, FcR, C1q, FcRn) gerekçelendirilmediği sürece karşılaştırılmalıdır. Ayrıca Fab- ve Fc ilişkili efektör işlevlerini tetikleme yeterliliğini karşılaştırmak için uygun yöntemler kullanılmalıdır.

ç) **Saflık ve Safsızlıklar**

1. Biyobenzer tıbbi ürün 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 gelişmiş yöntemler kullanılmalıdır. Bu karşılaştırmada, biyobenzer tıbbi ürünün özgül bozunma yolları (örn., oksidasyon, deamidasyon, agregasyon) ve proteinlerin olası translasyon sonrası modifikasyonları göz önünde bulundurulmalıdır.
2. Yürütülen testler sırasında referans tıbbi ürünün yaşı/raf ömrü muhakkak belirtilmeli ve bunun kalite profili üzerindeki olası etkisi tartışılmalıdır. Seçilen zaman noktalarında ve depolama koşullarında (örn., hızlandırılmış koşullar veya stres koşulları) test edilen ilgili kalite özelliklerinin karşılaştırılması, referans tıbbi ürünün ve biyobenzer tıbbi ürünün bozunma yollarının benzerliğini desteklemek için kullanılabilir.
3. İşlemlerle ilgili safsızlıklar (örn., konak hücre proteinleri, konak hücre DNA’sı, reaktifler, saflaştırma ile ilgili safsızlıklar vb.) nitelik olarak işlemden işleme farklılık gösterebilir. Bu nedenle, biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışması bu parametrelerin niteliksel karşılaştırması ile tam olarak ilişkili olmayabilir. Ancak, mevcut kılavuzlar ve farmakopelerdeki gelişmiş 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 tıbbi ürün ve referans tıbbi ürün için doğrulanmalıdır.

**Spesifikasyonlar**

**MADDE 13 -** (1) Herhangi bir biyoteknoloji kökenli ürün ile ilgili olarak, etkin madde ve bitmiş ürün için spesifikasyonlara/ kontrol stratejisine dâhil edilecek testlerin seçilmesi, ürüne özgüdür ve kılavuz/ farmakopede belirtilen şekilde tanımlanmalıdır.

(2) Rutin testler için kabul edilen kriter aralıkları gerekçelendirilmelidir.

(3) Ürünün önerilen raf ömrü, biyobenzer tıbbi ürün üzerinde yapılan eksiksiz stabilite çalışmaları sonucunda elde edilen veriler kullanılarak doğrulanmalıdır. Biyobenzer tıbbi ürün ile referans tıbbi ürün arasında karşılaştırmalı, gerçek zamanlı, gerçek koşullara dayalı stabilite çalışmaları gerekli değildir.

1. **BÖLÜM**

**Klinik Dışı Çalışmalar**

**MADDE 14**- (1) Biyobenzerliği desteklemek için, klinik çalışmalara başlamadan önce ilgili klinik dışı çalışmalar gerçekleştirilmelidir.

(2) Preklinik karşılaştırma veri gereksinimi ürün sınıfına ve ayrıca her bir ürün ya da ürün sınıfının terapötik indeksi, endikasyon tipi ve sayısı gibi çeşitli klinik parametrelere bağlı olarak değişebilmekle birlikte, tüm biyobenzerler için referans ürün ile karşılaştırmalı preklinik test sonuçlarının sunulması zorunludur.

(3) Biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürünün benzerliğini değerlendirmek için aşamalı bir yaklaşım tavsiye edilmektedir. 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, referans tıbbi ürünün fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyon özelliklerini net bir şekilde gösterecek yapıda karşılaştırmalı olarak düzenlenmesi gerekir. Referans tıbbi ürünle yapılacak klinik dışı karşılaştırma çalışmalarında fizikokimyasal ve biyolojik özellikler, klinik etkililik ve güvenlilik üzerine olası etkileri açısından incelenmelidir.

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

***İn Vitro* Çalışmalar**

**MADDE 15** - (1) *In vitro* çalışmalar biyobenzer ve referans tıbbi ürün arasındaki farklılıkları belirlemede *in vivo* hayvan çalışmalarından çok daha spesifik ve duyarlı oldukları 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 oluşabilir) gereklidir. Bu çalışmalar, aşağıda belirtilen konularda ilgili analizleri içermelidir:

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

 b) Referans tıbbi ürünün farmakotoksikolojik etkilerinde önemli olduğu bilinen hücresel sinyal iletim yolakları ve işlevsellik/canlılık üzerinde etkiler.

(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 aralıklarında karşılaştırılmalıdır.

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

(6) Biyobenzerliği kanıtlamaya yönelik *in vitro* çalışmalar toplu olarak, biyobenzer tıbbi ürün 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.

***İn Vivo*  Çalışma Gerekliliğine İlişkin Değerlendirme Prensipleri**

**MADDE 16 -** (1) Kalite çalışmaları kapsamında yapısal ve fonksiyonel benzerlik çalışmalarının tatminkar bulunması, geniş çaplı *in vitro* mekanistik çalışmalarla biyobenzerliğin güçlü bir şekilde gösterilmesi ve ilacın insanlara uygulanmasını engelleyebilecek bir durumun saptanamaması durumunda *in vivo* karşılaştırmalı hayvan çalışmalarına gereksinim duyulmayabilir.

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

(3) Klinik dışı *in vivo* çalışma sunulmadığı taktirde, başvuru sahibi bunun gerekçesini belgelemelidir. Bu tür *in vivo* çalışma gereksinimini belirlemede diğer etkenlerin yanısıra aşağıdaki etkenler de göz önünde bulundurulmalıdır;

 a) Referans tıbbi üründe bulunmayan, kalite ilişkili testler sırasında saptanan farklılıklar

 b) Referans tıbbi ürün ile biyobenzer tıbbi ürün arasında kalite farklılığına neden olabilecek kantitatif değişiklikler

 c) Referans tıbbi ürün ile biyobenzer tıbbi ürün arasındaki formülasyon farklılığı

Bu etkenlerin her biri *in vivo* çalışmayı zorunlu kılmaz, ancak *in vivo* çalışma gerekliliğini değerlendirirken bu etkenler bir arada göz önünde bulundurulmalı ve değerlendirilmelidir.

(4) *İn vitro* karşılaştırma çalışmalarında alınan sonuçların tatminkar bulunması ve *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 düşünülebilir.

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

(6) *İn vivo* çalışmalar için klinik olarak geçerli olacak uygun bir hayvan modeli olmaması durumunda, özel hayvan modelleri (transgenik hayvanlar vb) düşünülmelidir. *İn vivo* hayvan çalışmaları yapılamıyorsa başvuru sahibi potansiyel riskleri minimuma indirecek önlemlerle insan çalışmalarına geçmeyi seçebilir. Bu durum dikkatlice irdelenmelidir 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.

***İn Vivo* Çalışmalar**

**MADDE 17** - (1) Biyobenzerliği desteklemek için ihtiyaç duyulması durumunda *in vivo* hayvan çalışmalarının odağı (FK ve/veya farmakodinamik (FD), güvenlilik) ihtiyaç duyulan ilave bilgiye göre değişecektir.

(2) Hayvan çalışmaları optimum 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 taktirde, referans ve biyobenzer tıbbi ürün 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 kullanılabilecek uygun tek tür olması durumunda güvenlilik 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) bir yinelenen doz toksisite çalışması (örneğin; biyobenzer ve referans ürünün sadece tek bir 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) ve/veya güvenlilik 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 ucunda mümkün olan en yüksek doz seçilecek ve bu seçim referans tıbbi ürünün beklenen toksisitesi temelinde gerekçelendirilecektir.

(6) Toksisite çalışmalarının geçerli olmayan hayvan türlerinde gerçekleştirilmesi (örneğin, safsızlıklar temelinde, sadece özgül olmayan toksisitenin değerlendirilmesi) önerilmemektedir. Safsızlıklarla ilişkili riskleri minimum düzeyde tutmak için en uygun strateji, safsızlık düzeylerini en düşük seviyede tutmaktır.

(7) Ürün ile ilişkili varyantlardaki kalitatif ve kantitatif farklılıkların (örneğin glikozilasyon patern değişikliği) bu tür ürünlerin biyolojik fonksiyonlarını etkileyebileceği bilinmekle birlikte, bu farklılıkların *in vitro* testlerle değerlendirilmesi beklenecektir. Ayrıca bu tür farklılıkların ve safsızlıkların biyolojik ürünlerin immünolojik kapasitelerini, aşırı duyarlılığa neden olma potansiyellerini etkileyebilecekleri bilinmekle birlikte, bu tür etkilerin hayvan çalışmaları ile öngörülmesi oldukça zordur ve ayrıntılı değerlendirmelerinin klinik çalışmalarda yapılması gerekir.

(8) Genellikle hayvan çalışmalarındaki immunojenisite değerlendirilmesi insanlardaki immunojenisitenin öngörülmesi için uygun olmamakla birlikte, *in vivo* hayvan çalışmalarının yorumlanması için bu verilere ihtiyaç duyulabilir. Bu nedenle, gerektiğinde farmakokinetik/toksikokinetik veri değerlendirmelerinde kullanılmak üzere hayvanların kan örnekleri alınarak saklanmalıdır.

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

1. **BÖLÜM**

**Klinik Çalışmalar**

**MADDE 18 -** (1) Karşılaştırma verileri, klinik kullanım aşamasına gelmiş olan, kalite profilini yansıtacak şekilde, nihai üretim işlemlerinden geçmiş biyobenzer tıbbi ürün ile elde edilmelidir. Farklı aşamalardaki ürünlerle yapılacak çalışmaların gerekçelendirilmeleri ve yeterli ilave köprüleme verisi ile desteklenmeleri gerekmektedir.

(2) Klinik karşılaştırma çalışmaları, aşamalı olarak; farmakokinetik ve uygulanabilir ise farmakodinamik çalışmalarla başlamalı, takiben klinik etkililik ve güvenlilik 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 19** - (1) Bu çalışmalar biyobenzer tıbbi ürün ile referans tıbbi ürün arasında klinik karşılaştırma çalışmalarının temelini oluşturur.

(2) FK çalışmalar; referans tıbbi ürün için tavsiye edilen doz aralığı ve uygulama yolu ile yapılmalıdır.

(3) FK çalışma; referans ürünün klinik kapsamı, güvenliliği ve FK karakteristikleri (hedef aracılı klerens, doğrusal veya doğrusal olmayan FK, FK’nın zaman bağımlılığı, yarılanma süresi vb.) temelinde ve “Terapötik Proteinlerin Farmakokinetiğinin Klinik Araştırması Hakkında Kılavuz” (CHMP/EWP/89249/2004) ve, “Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerliğin Değerlendirilmesi Hakkında Kılavuz ”da özetlenen şekilde tasarlanmalıdır. Ayrıca biyoanalitik analizler kullanım amaçlarına uygun olmalı ve “Biyoanalitik Yöntem Validasyonu Hakkında Kılavuz” (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009) ’da özetlenen şekilde yeterli düzeyde doğrulanmalıdır.

(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 az kesindir. Çünkü küçük moleküllerin aynı olduğu değerlendirilirken, biyolojik ürünler için FK çalışmalar referans tıbbi ürün ve biyobenzer tıbbi ürünlerin vücut ile etkileşimlerinde olası farklılıkları tespit etmek için kullanılmaktadır. Bu durum, biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürün oranlarının % 90 güven aralıklarını (Confidence interval-CI) önceden belirlenmiş ve gerekçelendirilmiş bir kabul aralığında gözlemlemenin, 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 CI’daki istatistiksel anlamlı farklılıkların açıklanması ve gerekçelendirilmesi gerekecektir. Diğer taraftan, eğer %90 CI önceden belirlenmiş sınırları aşıyorsa, başvuru sahibi bu farklılığın kök nedenlerini araştırmalı ve açıklamalıdır. Önceden belirlenmiş ve yeterli düzeyde gerekçelendirilmiş ise, çalışma protokolünde yer alan biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürün analiz sonuçları ile birlikte, vaka bazında protein içeriği için bir düzeltme kabul edilebilir.

(7) Hedef aracılı klerens karşılaştırmasının biyobenzerlik çalışmasında önemi bilinmekle birlikte, hastalarda bu tür karşılaştırma çalışmalarının yapılması zaman içindeki değişkenlik de dahil olmak üzere, hedef ekspresyonundaki büyük değişkenlik nedeniyle mümkün olmayabilir.

Bununla birlikte, *in vitro* çalışmaların, biyobenzer tıbbi ürün ile hedef(ler)i arasında (bir monoklonal antikor için FcRn dahil olmak üzere) karşılaştırılabilir etkileşim göstermesi beklendiği için, etkililik, güvenlilik 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) Tek doz çapraz çalışma ile, geç eliminasyon fazı dahil olmak üzere farmakokinetik profilin tam karakterizasyonu belirlenebilir.

(9) Uzun bir yarılanma ömrü ve/veya yüksek immünojenisite riski olan maddeler için paralel grup tasarımı gerekli olabilir.

(10) Sağlıklı gönüllülerde tek doz farmakokinetik biyobenzer karşılaştırma çalışmasındaki dozlar, tavsiye edilen terapötik dozlardan daha düşük olabilir.

(11) Farmakokinetik çalışmaların sağlıklı gönüllülerde yapılması her zaman uygun olmayabilir. Bu durumda, eğer tek doz bir çalışma yapılması mümkün değil ise, farmakokinetiğin hastalarda çoklu doz bir çalışmanın parçası olarak çalışılması gerekmektedir.

(12) Bireyler arası veya zamana bağımlı major değişkenliklere yol açan faktörlerin daha az olduğu duyarlı bir model/popülasyon araştırılmalıdır.

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

(14) Tek doz farmakokinetik çalışmada birincil parametreler, intravenöz uygulama için AUC(0-inf) ve subkütan uygulama için AUC(0-inf) ve genellikle Cmaks olmalıdır. Tmaks, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü gibi ikincil parametreler de değerlendirmeye alınmalıdır.

(15) Çoklu doz çalışmada birincil parametreler ilk uygulamadan ikinci uygulamaya kadar AUC(0-t) trunkat AUC ve kararlı durumdaki bir dozaj aralığındaki AUC olmalıdır. İkincil parametreler ise kararlı durumda Cmaks ve Ctrough’dur.

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

**Farmakodinamik Çalışmalar**

**MADDE 20 -** (1) Uygun durumlarda, farmakodinamik belirteçlerin, farmakokinetik çalışmalara ilave edilmesi tavsiye edilmektedir. Farmakodinamik belirteçler, klinik sonlanım ile ilişkileri esasına göre seçilmelidir.

(2) Aşağıda belirtilen koşulların karşılanması şartıyla, belirli durumlarda, biyobenzer ürün 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 üzerinde benzer etkinin gösterilmesi klinik sonlanım üzerinde de benzer bir etki sağlayacağını garantileyecek derecede hasta sonlanımı ile ilişkilidir. Konuyla ilgili örnekler şunları içermektedir; 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 tıbbi ürün ve referans tıbbi ürünün, doz yanıt eğrisinin dik kısmı içerisinde karşılaştırılabilmesini garantileyecektir.

c) İstisnai vakalarda, 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 muafiyet söz konusu olabilir.

(3) Klinik biyobenzerlik için kanıtlar, vekil olmayan farmakodinamik / biyobelirteçler ile gerçekleştirilen çalışmalarla desteklenen farmakokinetik çalışmalardan elde edilecekse, bu tür bir “parmakizi” yaklaşımının Kurum ile müzakere edilmesi tavsiye edilmektedir. Plan, klinik gerekçeleri ile birlikte eşdeğerlik sınırlarının genişliğine ilişkin bir önerinin yanı sıra karşılaştırılabilir bir güvenlilik profilinin gösterilme ölçütlerini de içermelidir.

**Etkililik Çalışmaları**

**MADDE 21 -** (1) Etkililik için vekil belirteçlerin bulunmaması halinde, biyobenzer tıbbi ürünle referans tıbbi ürünü etkililik sonlanım noktalarıyla birlikte klinik olarak karşılaştıracak, tercihen çift kör randomize paralel gruplu, klinik çalışmaların yapılması gereklidir. Başvuru sahibi tarafından yapılması planlanan klinik çalışmaya ait çalışma tasarımı Kuruma görüş için sunulabilir.

(2) Çalışma popülasyonu genellikle biyobenzer tıbbi ürün 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.

1. **Çalışma Tasarımları**
2. Genel olarak, bir eşdeğerlik tasarımı kullanılmalıdır. Güçlü bilimsel gerekçeler gösterilmesi durumunda referans ürünün özellikleri de göz önünde bulundurularak (örneğin; referans tıbbi ürünün güvenlilik profili/tolere edilebilirliği doz aralığı ve doz yanıt ilişkisi) daha az etkili olmayacağını gösteren çalışma (non­inferiorite) tasarımı kabul edilebilir.
3. Daha az etkili olmayacağını gösteren çalışma tasarımı, sadece etkililikte anlamlı ve klinik olarak geçerli bir artma olasılığının bilimsel ve mekanistik bir temelde dışlanabileceği durumlarda kabul edilebilir. Bununla birlikte, eşdeğerlik çalışmalarında olduğu gibi, yöntem hassasiyeti göz önünde bulundurulmalıdır.
4. Daha az etkili olmayacağını gösteren çalışma tasarımının kullanılması düşünülüyor ise Kurum ile müzakere edilmesi tavsiye edilir.

**b) Etkililik Sonlanım Noktaları**

1. Etkililik çalışmalarının amacı, referans tıbbi ürünün zaten bilinen etkililiğini göstermekten ziyade, biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürünün karşılaştırılabilir klinik performansını doğrulamak olmalıdır.
2. Güncel yaygın kullanımda olan kılavuzlar referans olarak alınabilir. Bu kılavuzların olmaması durumunda karşılaştırılabilirlik, etkililik çalışmalarında yeterli duyarlılıkta klinik modellerde ve çalışma koşullarında gösterilmelidir. Başvuru sahibi, seçilen modelin etkililik ve güvenlilik ile ilgili potansiyel farklılıkları tespit etmek için uygun ve duyarlı olduğunu gerekçelendirmelidir. Hastalığa özgü yayınlanan kılavuzlarda önerilen sonlanım noktalarından sapmalar varsa, bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir.
3. Biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürünlerin 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.
4. Yeni etkin madde içeren ürünler için kılavuzlar tarafından önerilen birincil klinik sonlanımlar ile klinik olarak anlamlı farklılıkları tespit etmek için daha duyarlı olan diğer klinik / farmakodinamik sonlanımlar arasındaki korelasyon, daha önceki klinik çalışmalarda referans tıbbi üründe 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 yapılmış klinik çalışmalardaki bazı ortak sonlanım noktalarının (örneğin ikincil sonlanım noktaları) dahil edilmesi tavsiye edilebilir.
5. 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 22 -** (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 verileri, verilerin miktarı referans tıbbi ürün için bilinen güvenlilik hususlarının türüne ve ağırlığına bağlı olacak şekilde ruhsatlandırma öncesinde toplanmalıdır. Ruhsatlandırma öncesi güvenlilik takibinin süresi gerekçelendirilmelidir.

(3) Biyobenzer tıbbi ürün ve referans tıbbi ürün arasında advers reaksiyonların, özellikle de referans ürünün KÜB’nde tanımlanan advers reaksiyonların türü, şiddeti ve sıklığını karşılaştırmak için özen gösterilmelidir.

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

(5) Bir 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, güncel standartlara uygun şekilde, aynı analiz formatı ve örnekleme programı kullanılarak biyobenzer karşılaştırılabilirlik çalışmaları dahilinde gerçekleştirilmelidir. Analitik yöntemler en azından biyobenzer moleküle karşı gelişen tüm antikorları, tercihen hem referans tıbbi ürüne hem de biyobenzer tıbbi ürüne karşı gelişen antikorları 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 antikor yanıtlarının insidansı ve şiddeti, bu antikorların gelişme ve sistemik dolaşımda kalma süreci ve antikor gelişiminin güvenlilik, etkililik ve farmakokinetik üzerine etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışma popülasyonunun seçiminde hastaların immün-yeterlilik (immunocompetence) durumu, daha önce alınmış veya çalışma sırasında alınmakta olan immünsupresif ilaçlar ve referans tıbbi ürünün immünojenisitesine ilişkin tarihsel literatür verileri gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

(8) Karşılaştırmalı immünojenisite testleri sıralı bir yaklaşımla gerçekleştirilmeli; tarama testleri, konformatuvar analizler ve bağlayıcı antikorların 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 antikor analizleri geliştirilmelidir. Her bir assay valide edilmeli ve ürün varlığında duyarlı bir şekilde antikorları belirleyebilme yetenekleri gösterilmelidir. Her iki tedavi kolundan alınacak kan örneklerinde, biyobenzer ve referans ürüne karşı gelişebilecek antikorların çapraz reaktivitesi uygun şekilde incelenmelidir. Bu yaklaşımdan sapma yapılması durumunda gerekçelendirilmelidir. Ayrıca konformatuvar bağlanma assayleri ile bağlayıcı antikorları pozitif bulunan hasta örneklerinde bu antikorların ürünü nötralize etme kapasitesinin test edilmesi ve bu yapılmıyorsa gerekçelendirilmesi gerekmektedir. Nötralize edici antikor testi için uygun format seçiminde, ürünün etki mekanizması göz önünde bulundurulmalıdır; bunun için etki mekanizmasına bağlı olarak kompetitif ligand bağlayıcı assay veya hücre bazlı asssay uygun olabilir.

(9) İmmünojenisite çalışmasının süresi; tedavi süresi, ürünün dolaşımdan temizlenme süreci (antijenin interferansından kaçınmak için) ve humoral immun 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 bir yıllık izleme verileri gereklidir. Ruhsatlandırma öncesinde daha kısa süreli (en az 6 ay olmak koşulu ile) izleme verileri, referans 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 kılavuzlarına bakılmalıdır.

(10) Referans tıbbi ürün ile karşılaştırıldığında artmış immünojenisite, fayda/risk analizi bakımından bir sorun yaratabilir ve biyobenzerliğin sorgulanmasını gerektirebilir. Biyobenzer tıbbi ürün için daha düşük bir immünojenisite ise bir biyobenzer tıbbi ürün olarak kabul edilmeye engel değildir. Biyobenzer tıbbi ürüne karşı daha düşük düzeyde nötralizan antikor gelişmiş olması, çalışma popülasyonunun tümü için biyobenzer ürünün referans tıbbi üründen daha etkili olduğu anlamına gelmez. Bu nedenle, klinik çalışma protokolünde, çalışma sırasında antikor gelişmeyecek hasta alt grubunun etkililik ve güvenlilik yönünden araştırılacağının belirtilmesi tavsiye edilir. Bu alt grup analizi, bir immün yanıttan etkilenmedikleri takdirde, biyobenzer tıbbi ürün 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 23 -** (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 ile ve 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 mekanizmasını/mekanizmalarını, güvenlilik profilini, dozaj rejimini, referans ürün ile mevcut klinik deneyimi ve ilgili endikasyonda geçerli patofizyolojik mekanizma/mekanizmaları gözönünde bulundurarak hazırlanan bilimsel bir gerekçelendirme sunulmalıdır. Ayrıca immünojenisitenin, çalışılan endikasyondan / uygulama yolundan, diğer endikasyonlara ekstrapolasyonunun da gerekçelendirilmesi istenilecektir. Aşağıda belirtilen durumlarda ise ilave veriler gereklidir.

1. Referans tıbbi ürünün etkin maddesi, test edilen ve test edilmeyen terapötik endikasyonlarda farklı etkilere sahip birden fazla reseptör ile etkileşebilmektedir.
2. Etkin maddenin kendisi birden fazla aktif bölgeye sahiptir ve bu aktif bölgeler farklı endikasyonlarda farklı öneme sahip olabilmektedir.
3. Benzerliğin gösterildiği endikasyon, etkililik veya güvenlilik açısından diğer endikasyonları temsil etmemektedir. Örneğin, çalışılan endikasyon etkililik ve güvenlilik farklılıklarını biyolojik tıbbi ürünün tüm endikasyonlarında belirlemek için yeterli duyarlıkta değildir.

(3) İmmünojenisite; uygulama yolu, dozlama rejimi, hasta ile ilgili faktörler 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 farklılık olma ihtimali görünmektedir.

**Farmakovijilans**

**MADDE 24 -** (1) Ruhsatlandırma öncesindeki klinik çalışmalardan elde edilen veriler, nadir görülen yan etkileri belirlemek için genellikle yetersizdir. Bu nedenle, biyobenzer tıbbi ürünlerin klinik güvenliliği, devam eden fayda-risk değerlendirmesini de kapsayacak şekilde, onay sonrasındaki aşamada devamlılık arz eden biçimde yakın olarak izlenmelidir.

(2) Ruhsatlandırma prosedürü çerçevesinde başvuru sahibi, ilgili güncel kılavuzlara uygun olarak, farmakovijilans sistemi ve risk yönetim planının açıklamasını sunmalıdır. Risk yönetim planı, referans ürünün kullanımı ile ilişkili olan belirlenmiş ve potansiyel riskleri göz önünde bulundurmalıdır. Bu hususların pazarlama sonrasındaki takip döneminde nasıl ele alınacağını detaylandırmalıdır. İmmünojenisite, bu bağlamda özgül olarak ele alınmalıdır.

(3) Referans tıbbi ürün veya ürün sınıfına uygulanan herhangi bir özgül güvenlilik izlemesi, biyobenzer tıbbi ürünün farmakovijilans planında yeterli düzeyde ele alınmalıdır. Başvuru sahipleri, referans tıbbi ürün için var olan farmakoepidemiyolojik çalışmalara katılmaya teşvik edilir. Bununla beraber, yeni çalışmaların başlatılması gerekebilir. Referans tıbbi ürün için gerçekleştirilen risk minimizasyon aktiviteleri, ilke olarak, ayrıca biyobenzer tıbbi ürünün risk yönetim programına da dahil edilmelidir. Bu durumdan herhangi bir sapma (örn. 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, markası ve seri numarası ile ilişkili, şüpheli bir advers reaksiyon bildirimine konu olan herhangi bir biyolojik tıbbi ürünü açık bir şekilde tanımlamak için tüm uygun önlemler alınmalıdır.

**İlgili Kılavuzlar**

**MADDE 25 -** Biyobenzer tıbbi ürünlerin geliştirilmesindeki kalite, klinik dışı ve klinik konuları ele alan, EMA, FDA, DSÖ(WHO), ICH ve ISO tarafından yayımlanan, ilgili güncel kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

**Yürürlük**

**MADDE 26** -(1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı onayı ile yürürlüğe girer.

**Yürütme**

**MADDE 27** -(1) Bu Kılavuz hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.