

HEMATOLOJİDE BİYOBENZER İLAÇLAR

Prof. Dr. Muhit Özcan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Anabilim Dalı & BMT, Cebeci Hastanesi, Ankara

İnsanlar birbirine benzer, ilaçlar da. Bazen yabancı dilde doğan bir kavramı Türkçeye aktarmak gerektiğinde onu tam ve doğru tanımlayan karşılık bulmak kolay değildir. Yaklaşık 20 yıldır kullanımda olan “biyolojik yöntemler kullanılarak canlı hücrelerde(n) üretilen tedavi edici ilaçlar”-biyofarmasötikler- de buna örnek. Vücudumuzda normalde bulunan bazı proteinlerin yüksek molekül ağırlıklı kopyaları olarak tanımlayabileceğimiz bu ileri ürünler, genellikle rekombinan DNA teknolojisi gibi modern yöntemlerle üretilmekte. Bu ürünlerin üretilmeleri ile patent sürelerini doldurmaları bir anda oluverdi sanki. Doğal olarak patent süreleri dolunca jenerikleri (follow on protein products) sahne aldı. İşte bu aşamada isimlendirmek ve sonra da Türkçe karşılık bulmak gerekiyordu; biosimilar ve biyobenzer kavramları doğdu. Bunlar halef (ardıl) proteinlerdi ve seleflerine (öncül) ve ana moleküle çok benzemekle birlikte tamamen aynı değillerdi. Tipik biyoilaç küçük moleküllü kimyasal ilaçtan 100-1000 kat daha büyük olup, kimyevi ilacın iyi bilinen tek boyutlu yapısıyla kıyaslandığında üç boyutlu fragil bir yapıya sahip olduğu görülür. Kimyevi ilaçları üretmek ve yapılarını spektroskopik yöntemlerle tanımlamak kolayken, büyük protein biyoilaçların yapısını tanımlayıcı teknikler henüz yetersizdir. Peki neden biyobenzer ilaç peşindeyiz? Yanıt ekonomik olup, maliyetleri azaltma ile ilgilidir. İnsan ömrü uzuyor; bu durumda kanser sıklığı artıyor; beraberinde daha etkili ve pahalı kanser tedavisi geliyor. Sigorta sistemlerinin bir bölümü önümüzdeki yıllarda bu maliyetleri karşılayamayabilir. Jenerik-biyobenzer kullanımı önemli bir savunma sistemi. A.B.D’de jenerik ilaç kullanımında %1 oranında artış, ilaç harcamalarını yılda 1.32 milyar dolar azaltmakta. Avrupa Birliği’nde 2011 yılı itibarıyla hematoloji ve onkolojide kullanılan ve onaylanmış biyobenzerler sınıfında iki ilaç (filgrastim ve eritropoetin biyobenzerleri) mevcut olmakla birlikte çok yakın bir zamanda kronik miyelositer lösemide kullanılan imatinib ve B hücreli lenfomaların önemli bölümünde kullanılan rituksimabın da bu sınıfa katılmalarını beklemekteyiz.

G-CSF (Granülosit Kolonilerini Stimüle Eden Faktör)

G-CSF, nötrofil progenitörlerinin proliferasyonunu, proliferasyondan sonra da nötrofillere doğru olgunlaşmalarını uyaran ve olgun nötrofilleri de işlevsel olarak aktifleştiren glikozile olmuş bir polipeptiddir. Neupogen® (Filgrastim) ilk biyofarmasötik rekombinan ürünlerden biri olarak ilaç halini almıştır. Bu alandaki tüm biyobenzer ilaçların karşılaştırıldığı referans ilaç olmuştur. Çeşitli nedenlerle oluşan nötropeni süresini kısaltmak ve nötropenik ateş sıklığını ve şiddetini azaltmak için kullanılmaktadır.

XMO2 (Biograstim/Filgrastim ratiopharm/Ratiograstim/Tevagrastim), özgün G-CSF'nin 174 aminoasitli izoformunun non-glikozile benzeri olup, özgün (native) proteinde bulunmayan ek bir n terminal methionin eklentisi taşımaktadır. Ticari ürün, referans Neupogen'den pH, filgrastim konsantrasyonu ve polisorbitat 80 içeriğiyle farklıdır. Zarzio, G-CSF'nin 174 aminoasitli izoformunun E.colide üretilen non-glikozile benzeridir ve ticari ürün Neupogenden farklı olarak, tampon olarak asetat yerine glutamat içerir. Nivestim® (Pliva/Mayne filgrastim) de Zarzio gibi non-glikoziledir ve N ucunda methionil taşır. Bu ilaçların etkililik ve güvenlik analizleri de çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Farmakodinamik çalışmada bakılanlar mutlak nötrofil sayısı ve CD34+ hücre sayısı ile ilişkilidir (nötropeni süresi, nötrofil sayısı ile ilişkili AUC ölçümü vb). Sağlıklı ve hasta kişilerde de güvenlik değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu ürünler her ne kadar "onaylanma" için gerekli aşamaları geçmişlerse de henüz bunlar hakkında etkililik, güvenlik ve immunojeniklik alanlarında yanıtlanması gereken sorular bulunmaktadır. Hematoloji onkolojide "Ayşe teyzenin çamaşır suyu" reklamı önemli bir hemato-media mesajı taşımaktadır. Uzun dönem verileri belki de hiç bir alanda olmadığı kadar hematolojide önemlidir. İlk uygulamaya yanıtı %80 olan bir tedavi seçeneğinden 5 yıl sonra geride ne kadar sağ ve sağlıklı hasta kaldığı çok önemle sorulması gereken bir sorudur. 1970'lerde ışın tedavisi ile mükemmel tedavi edilen lenfomalı hastaların önemli bir bölümü 20 yıl içinde tedaviye bağlı ikincil kanserler veya kalp hastalıkları nedeniyle kaybedilmişlerdir. Bu nedenlerle biyobenzerlerde satış sonrası izleme "farmakovijilans" çok önemli olmalıdır. Bu ilaçların çocuklarda ve kök hücre vericisi olacak sağlıklı vericilerde kullanımlarında ise güvenilir rehberlere büyük gereksinim olacaktır. Buna ulaşmanın yolu da iyi tasarlanmış ve denetlenen klinik araştırmalardan geçer.

Eritropoetin Deneyimi

Biyoeşdeğer ilaç üretiminde kültür, ekstraksiyon ve saflaştırma aşamaları ürünün dimerizasyon, deamidasyon, oksidasyon, glikolizasyon modellerini ve tersiyer yapıyı değiştirebilmekte; böylece de ilaç etkililiği ve toksisitesi değişebilmektedir. Eritropoetin biyobenzeri olarak sunulan 11 molekülün analizlerinde yapısal farklılıkların gösterilmesi aslında ilk soru işaretlerini doğurmuştu. İmmunojenik olma özellikleri hakkındaki ilgi ise özellikle “eritropoetin alfa”nın özel bir formülünün kullanımının “saf eritrositer aplazi” olgularında artışa yol açtığına anlaşılmasıyla doruğa çıktı. Bu gözlemin ardından biyobenzerlere daha dikkatli bakılmaya başlandı. Saf eritrositer aplazinin, endojen eritropoetine karşı oluşan nötralizan antikorlara bağlı olarak geliştiği anlaşıldı. Bu da olasılıkla söz konusu ilacın üretim aşamasında stabilize edici olarak insan albumini yerine polisorbitat 80 ve glisin kullanılmasıyla ilişkiliydi. Bu gelişme sonucunda, 2008 yılı itibarıyla, 15 ülke biyobenzerlerin otomatik olarak orijinal ürünün yerine geçmesini yasakladı.

Heparin

Temmuz 2010’da FDA ilk düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)(enoksaparin) biyobenzerini onayladı. Heparin türevleri, hem biyofarmasötik proteinlerden hem de küçük molekülü kimyasal ilaçlardan farklıdır. Heparin türevi biyofarmasötikler ve fraksiyone olmamış (unfractionated) heparinler doğaları gereği kimyasal olarak heterojendirler ve glikozaminoglikan zincirleri boyunca ne kesin tanımlı bir monosakkarid dizilimleri ne de üronik asit ve glukozamin artıklarının tanımlı bir asetilasyon modelleri söz konusudur. Heparin böylece kendisini diğer biyofarmasötiklerden ayırt ettirici olarak, tanımlanamaz bir homojenite sergiler. Başlıca barsak mukozasındaki glikozaminoglikanların bir karışımıdır ve cinslere ve diyet kaynaklarına göre farklılıklar gösterirler. DMAH’lerin başlangıç noktası fraksiyone olmamış (unfractionated) heparinler olduğundan, onların da heterojeniteleri daha en başında başlar. Daha bu DMAH’lerin birbirlerinin yerine kullanılıp kullanılmayacağı tam olarak kararlaştırılmamışken, biyobenzer DMAH’ler alanda çok sayıda yeni tartışma çıkartacaktır.

Hekimlere özellikle kurlsızca üretilen ve lisansı olmayan kopya biyolojik ilaçlar konusunda büyük görev düşmekte; bir yandan vatandaş olarak ilaç harcamalarının azaltılmasına katkıda bulunmak, diğer yandan da asli görevi gereği hastasına doğru ve güvenilir ilacı vermek. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) biyobenzerler için onay öncesi giderek daha fazla koşulların (klinik denemeler, satış sonrası izlem programları dahil) yerine getirilmesini istiyor. Kopya ilaçlar fiyat azaltımı için büyük etki yaratıyor; sonuçta fiyat tek hedef halini alıyor ve kalite kontrol yaklaşımları ve bütçeleri giderek zayıflıyor. Daha önce bu cümle kullanılmıştı; ama şimdi hekimler cüzdandan (halkın cüzdanı, parası) ve vicdandan (halkın sağlığı) tartışmasını bu boyutuyla daha çok yapacaklar. Eminim en doğru şekilde de yapacaklardır.

KAYNAKLAR

Gascon P. Presently available biosimilars in hematology-oncology: G-CSF. Target Oncol. 2012 March; 7(Suppl 1): 29–34.

Cornes P. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. Target Oncol. Target Oncol;7(Suppl 1):57-67.

Generic drugs in USA's Medicare Part D saved beneficiaries and program \$33 billion in 2007, says new CBO study. (<http://www.thepharmaletter.com/file/98437/generic-drugs-in-usas-medicarepart-d-saved-beneficiaries-and-program-33-billion-in-2007-saysnew-cbo-study.html>)

Schellekens H (2004) Biosimilar epoetins: how similar are they? Eu J Hosp Pharm 3(8–12):81

Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. Pure red-cell aplasia "epidemic"--mystery completely revealed? Perit Dial Int. 2007;27(Suppl 2):303–7

Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM et al (2008). Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. JAMA 300:1887–96).

Jackson C. M. Biosimilars: Considerations With Low Molecular Weight Heparins
Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 8, Issue 3 March 2010 163-167