


## Dünyada son beş yıla ait biyobenzer ilaç çalışmalarının sistematik değerlendirilmesi ve çıktılar

*The systematic evaluation of biosimilar medicine studies for the last five years in the world, and the outcomes*

Burak Cem Soner 

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Faz 1 çalışmalar aday ilacın ilk defa insan ile karşılaştığı çalışmalar olması nedeni ile önemlidir. Ülkemizde yazım tarihi itibarı ile 12 adet onaylı Faz 1 merkezi bulunmaktadır. Biyoteknolojik ilaçlar tüm dünyada başarı göstermelerin yanı sıra çok ciddi bir tedavi maliyetine neden olabilmektedirler. Patent koruma sürelerinin sonlanması ile biyobenzer ilaçlar aynı pazarda yer bularak hem tedavi maliyetlerinde azalmaya hem de daha fazla kişinin ilacı ulaşabilmesine sonuç vermektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu yazıda 01.01.2017-01.06.2022 yıllarında dünyada biyobenzer ilaçlar ile yapılmış olan Faz 1, Faz 1, Faz 1-2 klinik çalışmaların sistematik değerlendirilmesi yapılmıştır. Son 65 aya ait olan bu veriler başvuru sayıları, çalışma süreleri, gönüllü sayıları ve sağlıklı gönüllü sayıları açısından ilişkilendirilerek değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** 01.01.2017-01.06.2022 tarihleri arasında toplamda kayıtlı 87 biyobenzer çalışmasında 7746 gönüllü ile çalışılmıştır. Bu gönüllülerin 4906'sı (%76,08) sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Tamamlanmış olan çalışmaların ortalama süresi 293,2 gün ve bu çalışmalara ait ortalama gönüllü sayısı 155,6'dır.

**Sonuç:** Sonuç olarak, biyobenzer ürünler ile yapılan karşılaştırmalı Faz 1 çalışmalar yüksek sayıda sağlıklı gönüllü katılımı gerektirebilen, uzun süreli, her basamağının detaylı olarak planlanması gereken çalışmalardır. Patent sürelerinin sonlanması önümüzdeki dönemde biyobenzer çalışmalarını için yeni merkezlerin aranması ihtiyacını doğuracaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Biyobenzer ilaçlar, Faz 1 merkez, klinik araştırmalar.

### ABSTRACT

**Aim:** Phase 1 studies are important because they are the first studies where the candidate drug is encountered with humans. As of the date of writing, there are 12 approved Phase 1 centers in our country. Bio-technological drugs are not only successful all over the world, but they can cause a very serious treatment cost. With the expiration of patent protection periods, biosimilar drugs find a place in the same market, resulting in both a reduction in treatment costs and more people accessing the drug.

**Materials and Methods:** In this article, a systematic evaluation of Phase 1, Phase 1, and Phase 1-2 clinical studies conducted with biosimilar drugs in the world between 01.01.2017-01.06.2022 was studied. These data belonging to the last 65 months were evaluated in terms of the number of applications, study duration, number of volunteers and the number of healthy volunteers.

**Results:** Between 01.01.2017 and 01.06.2022, 7746 volunteers were studied in 87 registered biosimilar studies. 4906 (76.08%) of these volunteers were healthy volunteers. The average duration of the completed studies is 293.2 days and the average number of volunteers for these studies is 155.6.

Sorumlu yazar: Burak Cem Soner  
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji  
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: burakcemsoner@gmail.com  
Başvuru tarihi: 02.07.2022 Kabul tarihi: 06.07.2022

**Conclusion:** As a result, comparative Phase 1 studies with biosimilar products are long-term studies that require the participation of a high number of healthy volunteers, and each step must be planned in detail. The expiration of patent periods will necessitate the search for new centers for biosimilar studies in the coming period.

**Keywords:** Biosimilar drugs, Phase 1 center, clinical trials.

## AMAÇ

Klinik ilaç araştırmaları; bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak; advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak; emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek; güvenilirliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütölen çalışmalar olarak tanımlanabilir (1). Bir ilacın gelişme sürecinde prelinik araştırmalarda aday ilacın kabul edilebilir etkinlik ve güvenilirlik verileri elde etmesinden sonra insanlar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için faz çalışmaları gerçekleştirilmektedir. Klinik ilaç araştırmaları Faz 1, Faz 2, Faz 3 ve Faz 4 çalışmalar olarak 4 farklı tasarıma sahip araştırmalar ile yürütölmektedir. İlk üç faz sonrasında yeterli kriterlerin karşılanması ile aday ilaç ruhsat başvurusunda bulunabilir. Faz 4 klinik araştırmalar ise ruhsatlandırma sonrasında yapılan klinik araştırmaları ifade eder.

Bu faz çalışmaları içerisinde Faz 1 çalışmalar aday ilacın ilk defa insan ile karşılaştığı çalışmalar olması nedeni ile ayrı bir öneme sahiptir. Faz 1 araştırmalar güvenilirlik ve organizasyon açısından klinik araştırmalar içerisinde en çok kaynak tüketen ve kompleks araştırmalar olarak tanımlanmaktadır. Bunun nedeni birden çok hastane ünitesini (Klinik araştırma merkezi, eczane, tıbbi farmakoloji vb), ilaç şirketlerini ve klinik araştırma kuruluşlarını

içeren, aynı zamanda gönüllülerin çok yoğun bir şekilde takibinin gerektiği çalışmalar olmasıdır (2). Sadece Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından onaylı, acil müdahale yapılabilmesine elverişli imkânlarla ve standartlara sahip, Bakanlık veya üniversitelere bağlı olan sağlık kurum ve kuruluşları ve araştırma-geliştirme merkezlerinde yapılabilir. Ülkemizde sınırlı sayıda olan ve oldukça yüksek öneme sahip Faz 1 merkezlerin standardizasyonu ve denetimi amacı ile TİTCK tarafından İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe de dayanılarak 21.06.2019 tarihinde “Faz 1 Klinik Araştırma Merkezleri Hakkında Kılavuz” yayınlanmıştır. Bu kılavuzun temel araştırmacı klinik öncesi çalışmalar ile bilimsel olarak yeterliliğini göstermiş olan aday moleküllerin erken klinik araştırmalarının yapılması için gerekli Faz 1 merkezlerin kurulum, devamlılık ve denetlenebilirliğini sağlamaktır. řu an için ülkemizde TİTCK tarafından onaylanmış olan 12 adet Faz 1 merkez bulunmaktadır (Tablo-1).

Teknolojinin farklı alanlarındaki ilerlemelerinin sağlık sektörüne uyarlanması ilaç hedeflerinin daha spesifik olarak tanımlanmasına katkı sağlamıştır. Bunun sonucu olarak ise hedefe yönelik olarak geliştirilen ve seçicilikleri konvansiyonel ilaçlara göre çok daha yüksek olan biyoteknolojik ilaçların geliştirilmesinin yolunu açmıştır.

**Tablo-1.** Ülkemizde onaylanmış olan Faz 1 klinik araştırma merkezleri

MERKEZ	ADRES
Ankara şehir Hastanesi Klinik Araştırma Merkezi	ANKARA
ARGEFAR- Ege ÜNİVERSİTESİ İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma- Uygulama Merkezi	İZMİR
Çam ve Sakura Klinik Araştırma Merkezi	İSTANBUL
Dokuz Eylül Üniversitesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi	İZMİR
Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Kliniđi	İZMİR
Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi	KAYSERİ
Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ana Bilim Dalı	ANKARA
Koç Üniversitesi Hastanesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi	İSTANBUL
SBÜ Adana şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi	ADANA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Faz 1 Merkezi	ANKARA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi	İSTANBUL
Selçuk Üniversitesi İyi Klinik Uygulamalar ve Araştırma Merkezi	KONYA
Yeditepe Üniversitesi AR-GE ve Analiz Merkezi	İSTANBUL

Dünyada en çok ilaç tedavisi maliyeti yaratan ve yüksek satış rakamlarına sahip olan biyolojik ilaçların patent koruma sürelerinin sona ermesi ile biyobenzer ilaçlar yavaş yavaş ilaç pazarında yerini almaktadır. Biyobenzer tıbbi ürün tanımı TİTCK tarafından yayınlanmış olan "Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz" da ruhsatlı bir biyolojik referans tıbbi ürüne yüksek düzeyde benzerlik gösteren beşerî tıbbi ürün olarak tanımlanmıştır. Kılavuzda belirtildiği ve tüm dünyada kabul edildiği üzere bu ürünün kalite, güvenlik ve etkinlik açısından oldukça benzer olması gereklidir (3). Biyobenzerlerin ilaç pazarına girmesi sonrasında ortaya çıkan fiyat rekabeti tedavi maliyetlerini düşürmekte ve belli durumlarda hastaların ilaç/tedaviye olan erişimini kolaylaştırabilmektedir.

Son yıllarda teknolojinin sağlık sektörüne daha fazla dahil olması ve tüm dünyada biyobenzerler ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik anlamında daha fazla verinin birikmesi ülkelerin sağlık otoritelerinin de tecrübe kazanmasını sağlamıştır. Önümüzdeki 10 yıl içerisinde yaklaşık olarak 120 orijinal biyolojik ürünün koruma sürelerinin sonlanacak olması biyobenzer geliştirme ve rekabet için daha fazla fırsat yaratacaktır (4). Günümüzde biyobenzer geliştirme sürecinde karşılaştırmalı Faz 1 çalışmaları aday ürünün değerlendirilmesindeki en önemli basamaklardan birisi olarak kabul edilebilir. Tüm dünyada biyoteknolojik ilaçların koruma sürelerinin tamamlanması biyobenzerler üretimlerini ve Faz 1 merkezlere olan ihtiyacın daha net belirmesini sağlamaktadır.

Bu yazıda 01.01.2017-01.06.2022 yıllarında dünyada biyobenzer ilaçlar ile yapılmış olan Faz 1, Faz 1, Faz 1-2 klinik çalışmaların sistematik değerlendirilmesi yapılmıştır

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada yaklaşık olarak son beş yıla ait clinicaltrials.gov adresine kayıt yaptırmış olan biyobenzer ilaç araştırmaları dahil edilmiştir. Araştırmaların dahil edilme kriterleri olarak biyobenzer, müdahaleli araştırmalar, erken Faz 1, Faz 1, Faz 1-2 araştırmalar ve clinicaltrials ilk kayıt tarihinin 01/01/2017-01/06/2022 tarihleri arasında olması seçilmiştir. Dışlanma kriterleri olarak ise hücre tedavileri, tıbbi cihaz tedavileri, başvuru sonrasında herhangi bir veri girişi yapılmamış olması, destekleyici tarafından sonlandırılması veya geri çekilmiş olması ve

çalışma başlangıcı sonrasında kayıt tarihi olan araştırmalar dışlanmıştır.

Son 65 aya ait olan bu veriler başvuru sayıları, çalışma süreleri, gönüllü sayıları ve sağlıklı gönüllü sayıları açısından ilişkilendirilerek değerlendirilmiştir.

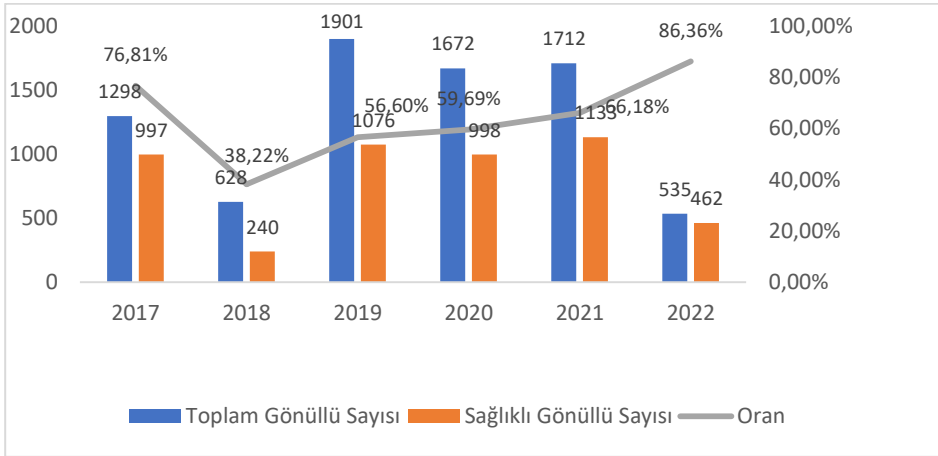
## BULGULAR

Kaynak veri olarak kullanılan clinicaltrials.com adresine belirtilen kriterler seçildiğinde toplamda 98 biyolojik ilaç çalışması kaydına ulaşılmıştır. Bu çalışmalardan bir tanesinin ise durumu bilinmemektedir, 4'ü sponsor tarafından geri çekilmiş ve 2 si ise sonlandırılmıştır. Dört çalışma ise ilk bildirim tarihleri 2017 sonrası olmasına rağmen başlangıç-bitiş tarihleri 2017 yılı öncesinde belirtilmiş olması nedeni ile değerlendirme dışı bırakılmıştır. Diğer 87 biyobenzer çalışması tamamlanmış ve devam etmekte olan çalışmalardır.

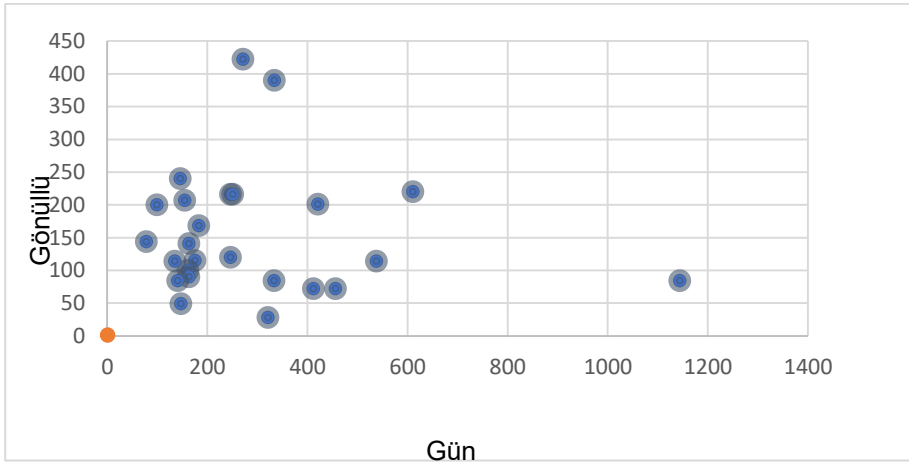
01.01.2017-01.06.2022 tarihleri arasında toplamda kayıtlı 87 biyobenzer çalışmasında 7746 gönüllü ile çalışılmıştır. Bu gönüllülerin 4906'sı (%76,08) sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Ortalama olarak her bir çalışmada 89,03 gönüllü dahil olmuştur. Her bir yıl için çalışmalara dahil olan sağlıklı gönüllü sayıları ve toplam gönüllü sayılarına ait veriler ve oranları değerlendirildiğinde 2018 yılında anlamlı biçimde düşük olmakla birlikte tüm yıllarda Faz 1 biyobenzer çalışmalarında sıklıkla sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edildiği görülmektedir (Şekil-1).

Çalışmaların ortalama tamamlanma sürelerinin değerlendirilebilmesi için 87 seçilmiş çalışmadan "tamamlandı" olarak belirtilen 25 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalara ait ortalama sürenin 293,2 gün olduğu görülmüştür. Tamamlanmış olan bu çalışmalara ait ortalama gönüllü sayısı 155,6' dır. Çalışmaya katılan gönüllü sayısı ile çalışma süresi arasında yapılmış olan korelasyon analizi gönüllü sayısı ile süresi arasında ilişki değerlendirilmiş düşük negatif ilişki görülmüştür (Şekil-2).

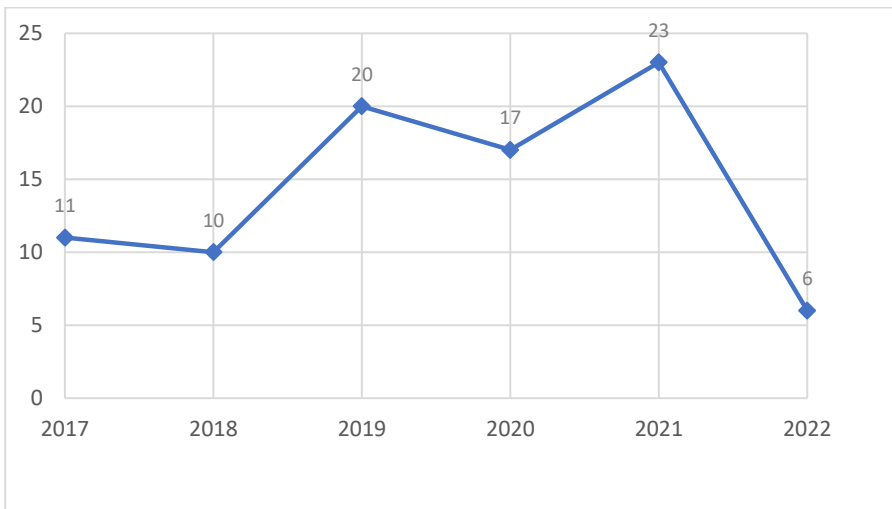
Başvuru tarihlerine bakıldığında ise yıllar içerisinde zamanla anlamlı bir artış görünmemektedir. Toplamda 87 çalışma başvurusu gerçekleşmiş olup yıllara göre dağılımları Şekil-3'de verilmiştir. 2022 yılı sadece ilk beş aylık sonuçları içermektedir.



**Şekil-1.** 01.01.2017-01.06.2022 tarihleri arasında kaydolan tüm biyobenzer çalışmalarına ait gönüllü sayıları, sağlıklı gönüllü sayıları ve Sağlıklı/Hasta gönüllü oranları.



**Şekil-2.** Elde edilmiş verilerde "tamamlandı" olarak bildirilmiş 25 çalışmanın gönüllü sayıları ve tamamlanma süreleri gün olarak verilmiştir.



**Şekil-3.** 01.01.2017-01.06.2022 tarihleri arasında kaydolan tüm biyobenzer çalışmaları. 2022 yılı sadece ilk beş aylık sonuçları içermektedir.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada biyobenzer ilaç adaylarının Faz 1 çalışmalarının gereklilikleri geriye yönelik olarak yapılmış kayıtlardan incelenerek değerlendirilmiştir. 2020-2025 yılları arasında satış rakamı 65 milyar USD olan satış rekortmeni 17 biyolojik ürünün patent süreleri sona erecektir (5). Bunun sonucu biyobenzer ilaçların da aynı pazara girebilmesi anlamına gelmektedir. Bu durum biyobenzerler konusunda tecrübeli Faz 1 merkez sayılarına olan ihtiyacın artabileceğini göstermektedir. Başvuru sayıları incelendiğinde özellikle 2020 yılındaki azalmanın nedeni olarak COVID pandemisi olarak görülebilir. Bu süreçte biyolojik ilaçlara ait belli segmentlerde çok net düşüş olduğu ve hatta biyolojik ürün kullanım rakamlarında da azalma olduğu gösterilmiştir (6). Faz 1 sayısındaki azalma, çalışmaların büyük bir kısmının sağlık gönüllüleri ile yürütülmesi nedeni ile pandemi döneminde gönüllülerin riske edilmemesi için pek çok çalışmanın ertelenmesine bağlanabilir.

Biyobenzer ilaç adaylarının onay süreci öncesinde gerçekleştirmeleri gereken Faz 1 çalışmalar konvansiyonel ilaçlar ile gerçekleştirilen Faz 1 çalışmalar tasarımı, çalışma amacı ve sonlanma parametreleri açısından çok anlamlı farklılıklar içermektedir. Biyolojik ilaçların pek çoğunun yarılanma ömürlerinin yüksek olması, gönüllülerde ilaca karşı antikor gelişimi, çalışmanın uzun sürmesi ve gönüllülerin uzun süreli tasarlanan çalışmaya bağlılığının gerekmesi biyobenzer Faz 1 çalışmalarının yürütülmesindeki zorluklardır. Bunun yanı sıra çalışma tasarımı ile ilgili merkezin destek verilebilmesi; çalışma tipi, gönüllü popülasyonu,

sonlanma noktaları, tasarımı, güvenlik farmakolojisi ile ilgili beklentileri ve takip süresi gibi belirli konularda eksikliklerin önüne geçebilmelidir.

Bu çalışmada öncelikle biyobenzer Faz 1 çalışmalarında sağlıklı gönüllü ihtiyacının temel bir gereklilik olduğu ortaya çıkmıştır. Son 65 ay içerisinde kayıtlı çalışmalar incelendiğinde toplam gönüllü sayısının %76,08'sinin sağlıklı gönüllüler olduğu görülmektedir. Tüm çalışmalarda ortalama gönüllü sayısı 89'dur. Sıklıkla 15-30 arası gönüllünün dahil edildiği konvansiyonel ilaç Faz 1 çalışmalarına göre çok daha fazla gönüllü sayısı gerektiren çalışmalar olduğu dikkat çekmektedir.

Tamamlanmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde ise ortalama süre 293,2 gün olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil olan gönüllülerin bu kadar uzun süre çalışmaya bağlı kalabilmeleri önemli zorluklardan birisidir. Araştırma merkezlerinin yüksek sayılarda gönüllü havuzuna sahip olmaları yanında ve uzun dönem takip becerileri çalışmanın tamamlanabilmesi için önemli bir parametre olarak ortaya çıkmaktadır.

## SONUÇ

Sonuç olarak, biyobenzer ürünler ile yapılan karşılaştırmalı Faz 1 çalışmalar yüksek sayıda sağlıklı gönüllü katılımı gerektirebilen, uzun süreli, her basamağının detaylı olarak planlanması gereken çalışmalardır. Patent sürelerinin sonlanması önümüzdeki dönemde biyobenzer çalışmaları için yeni merkezlerin aranması ihtiyacını doğuracaktır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarın herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu: İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=17285&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>. Erişim tarihi: 12.06.2022
2. Postel-Vinay S, Massard C, Soria JC. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak and phase 1 trials: should we consider a specific patient management? Eur J Cancer [Internet]. 2020;137:235–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.009>
3. [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/contentFile/Biyobenzer%20Kılavuzu\\_c25fed2f-d042-4622-84ec-93c0b135c1cf.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/contentFile/Biyobenzer%20Kılavuzu_c25fed2f-d042-4622-84ec-93c0b135c1cf.pdf) Erişim tarihi: 18.06.2022
4. IQVIA. *The Impact of Biosimilar Competition in Europe* (2020).
5. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/an-inflection-point-for-biosimilars>
6. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe-2021.pdf> Erişim tarihi: 16.06.2022