Faz 0 ,I, II, III ,IV
İlaç Araştırmaları ve Biyobelirteçler

Prof. Dr. Yağız ÜRESİN
Dr. Belen TERLEMEZ

İTF Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Klinik Farmakoloji Bilim Dalı
Ekim 2014

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ · İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KLİNİK ÇALIŞMA DÖNEMLERİ

Faz 0 – Preklinik Çalışmalar;

Geliştirilen ilacın deney hayvanlarında ya da insanlarda mikrodozlar halinde uygulanarak etkene verilen cevap araştırılır.

Faz 1 Çalışmalar;

İlacın farmakokinetik özellikleri, toksisitesi, biyoyararlanımı,farmakolojik etkileri az sayıda sağlıklı gönüllüde araştırılır. Bu fazın ana amacı güvenliliktir.

Faz 2 Çalışmalar;

İlacın etkili doz sınırları, klinik etkinliği,biyolojik aktivitesi, yarar ve güvenilirliği az sayıdaki hastada araştırılır. Bu aşamada optimum doz ve doz aralıkları hesaplanılır. Bu fazın ana amacı etkinlik ve güvenirliliktir.

Faz 3 Çalışmalar;

Birinci ve ikinci aşamayı geçen ilaçlar daha geniş bir populasyonda denenir ve plasebo kontrollü çalışmalarla güvenilirliği, karşılaştırmalı çalışmalarla etkinliği araştırılır. Fazın ana amacı etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin izlenmesidir.

Faz 4 Çalışmalar;

İlk 3 aşamayı geçen ilaçlar ruhsat alır ve pazara verilir. İlaç pazara verildikten sonra yapılan her türlü çalışma 4. faza aittir.

KAVRAM-KANIT ÇALIŞMALARI (PROOF-OF-CONCEPT STUDY)

- Bu klinik çalışmalar hedef nüfustaki ilaç güvenliliğini ölçmek ve doz ile hedeflenen etki arasındaki ilişkiyi, doğrudan ya da dolaylı ölçümlerle araştırmak için tasarlanmıştır.
- Bu küçük ölçekli çalışmalarda , ilacın patofizyolojik olarak uygun mekanizmalar ve klinik sonuçlar üzerinde etkili olduğunu göstermek amaçlanır.

KAVRAM-KANIT CALIŞMALARI - II (PROOF-OF-CONCEPT STUDY)

- Kavram-kanıt çalışmaları erken klinik ilaç geliştirme sürecini ifade eder. Faz 1 ve Faz 2a adlı iki döneme ayrılır.
- Faz 1; 10-20 kadar sağlıklı gönüllüye tek doz veya kısa süreli tedavi (örnegin 2 hafta) verilmesiyle yapılır. Bu fazdaki calışmaların amacı yeni ilacin istenilen ve fizyolojik olarak tolere edilebilecek bir klinik etkisi olduğunu göstermektir. (Örnegin yeni geliştirilmiş bir hipertansiyon ilacının gerçekten de kan basıncı düşürücü etkisini görmek).
- Aynı zamanda Faz I, ileriki fazlarda calışılacak olan doz değerleri hakkında rehberlik etmektedir.
- Faz I calışmalarında bazen de yeni ilacin emilimi, dagilimi, metabolize edilmesi ve atiliminin (ADME) araştırılması hedeflenir.

KAVRAM-KANIT ÇALIŞMALARI - III (PROOF-OF-CONCEPT STUDY)

- Faz IIa; genel olarak ilgili 100 kadar hastadan oluşan grupta yürütülür ve yeni ilacın arzu edilen klinik aktivite icin başarılı olduğu dozu ve uzun vadeli tedavide hastalarin tolere edebileceği uygun dozları belirlemeyi amaçlar (ilacin nihai pazarlama dozu da bu aşamada belirlenir)
- Bu noktada ilacın geliştirilmesi sürecine devam edilip edilmeyeceğine karar verilir. Eğer devam edilirse Faz IIB ve Faz III süreçlerine geçilir.

KAVRAM-KANIT ÇALIŞMALARI - IV (PROOF-OF-CONCEPT STUDY)

- Faz III; daha büyük sayıda hasta gruplarına, pazarlanan kullanım dozlarinda ve sürelerinde randomize olarak placebo ve/veya aktif ilac verilerek karşılaştırılma yapılmasını içerir. Kısa dönemli ve küçük çalışmalara nazaran daha inandırıcıdır ve istatistiksel olarak daha anlamlıdır. İlacın güvenilirliğinin piyasaya çıkmadan önce daha iyi değerlendirilmesini amaçlar.
- Ilacın etkili ve güvenli olup olmadiğina dair karar bu noktada alınır ve ilacin klinik calışmalar dışında piyasaya sürülebilmesi icin düzenleme yapan otoritelere (FDA ve EMA gibi) başvurusu yapilir.
- Klinik calışmalar, ilaç markete çıktıktan sonra da; güvenliliğinin daha da belirginleşmesi, ek doz kullanımları ve diğer ilaçlarla birlikte kullanımı gibi konularda devam eder.

Faz 1 (Klinik Farmakolojik Çalışmalar):

Genellikle az sayıda sağlıklı gönüllüde (20-80 kişide) güvenlilik ve toksisite yönünden uygun doz aralığının saptanması amaçlanır. Yaklaşık 3-6 ay süreyle özel birimlerde gerçekleştirilir. Klinik farmakolog tarafından yürütülür.

Faz 1 çalışmalar bazı durumlarda hasta gönüllüler üzerinde de yapılabilir. Bu duruma örnek olarak toksisitesi yüksek olan kanser ilaçlarıyla yapılan çalışmalar gösterilebilir.

İlacın tek dozu ile insanda ortaya çıkan etkiler belirlenirken, kademeli doz artışı ile de farklı dozlardaki toksisite aşamaları izlenmiş olur. Bu fazın ana amacı güvenilirlik araştırmasıdır.

Faz 1’de Amaç:

- Bu fazın ana amacı “güvenlilik“ tir.
- Tolere edilebilen en yüksek dozun belirlenmesi
- Doz sınırlayıcı istenmeyen etkilerin belirlenmesi,
- Doz sınırlayıcı toksisitenin belirlenmesi (*dose limiting toxicity),*
- İnsanlarda etki mekanizmasının incelenmesi,
- İlacın insandaki farmakokinetik profilinin gösterilmesi:
- Emilim, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyinde inceleme
- Faz II çalışmalar için hastalara verilecek farmasötik şeklin geliştirilmesi
- Faz II çalışmalar için güvenli doz (en iyi doz) aralığının tanımlanmasıdır.

FAZ 1 ARAŞTIRMA TÜRLERİ

Güvenlilik ve tolerabilite çalışmaları

- Tek doz
- Çoklu doz

Farmakokinetik Çalışmalar

- Doz proporsiyonalite
- ADME

Özel durumlar

- İlaç etkleşimleri
- Besin etkileşimleri
- Organ yetersizlikleri/Yaşlılar

Gönüllülerin seçilmesi:

- Genellikle erkek gönüllüler
- 18-35 yaş arası
- Hepatit & HIV gibi serolojik olayı olmayan
- Alkol bağımlılığı olmayan
- Sigara içmeyen
- Aşırı kafein ve kafeinli içecek tüketimi olmayan
- Enzim polimorfizmleri olmayan
- Stres düzeyi yüksek olmayan

İLAÇ VE BİYOLOJİK ÜRÜNLERİN KLİNİK ARAŞTIRMALARI HAKKINDA YÖNETMELİK

Resmi Gazete Tarihi: 13.04.2013 Resmi Gazete Sayısı: 28617

- **Klinik araştırma yapılacak yerler, standartları ve izin başvurusu**
- **MADDE 11 –** (1) Klinik araştırmalar, üzerinde araştırma yapılacak kimselerin emniyetini sağlamaya ve araştırmanın sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesine, takibine ve gereğinde acil müdahale yapılabilmesine elverişli ve araştırmanın vasfına uygun personel, teçhizat ve laboratuvar imkânlarına sahip olan; Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve askeri eğitim-araştırma hastaneleri dâhil üniversite sağlık uygulama ve araştırma merkezleri, üniversitelere bağlı onaylanmış araştırma geliştirme merkezleri ve Bakanlık eğitim ve araştırma hastanelerinde tercihen klinik araştırma yapmak üzere tasarlanmış yerlerde yapılabilir. **(Ek cümle:RG-25/6/2014-29041)** Bu merkezler ve hastanelerde yapılan klinik araştırmalara, gereğinde bu merkezlerin ve hastanelerin koordinatörlüğünde veya idarî sorumluluğunda olmak kaydıyla, belirtilen nitelikleri haiz diğer sağlık kurum ve kuruluşları da dâhil edilebilir.
- (2) Faz I klinik araştırmaları ve biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik çalışmaları, Kurumun onayladığı, acil müdahale yapılabilmesine elverişli imkânlara ve her biri için ayrı belirlenmiş standartlara sahip, Bakanlık veya üniversitelere bağlı olan sağlık kurum ve kuruluşları ve araştırma-geliştirme merkezlerinde yapılır.
- (3) İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu esas alınarak klinik araştırma yapılacak yerler asgari olarak;
- a) Araştırmanın niteliğine göre gerekli ve yeterli personel ve ekipmana,
- b) Araştırma ürününün niteliğine göre ürünün saklanması ve dağıtılması için gerekli yer ve imkânlara,
- c) Acil müdahale gerekebilecek durumlar da dâhil olmak üzere gönüllü için uygun bakım hizmeti verecek imkân ve donanıma,
- ç) Gönüllünün gerektiğinde daha ileri bir sağlık kurum veya kuruluşuna nakledilebilmesini mümkün kılacak yeterli imkân ve donanıma,
- d) Araştırmanın tamamlanmasından sonra klinik araştırmaya ve gönüllülere ait bilgi ve belgeleri muhafaza edebilecek yeterli imkân ve donanıma,
- (e) **(Ek:RG-25/6/2014-29041)** Kurum tarafından düzenlenen izin belgesine,
- sahip olmak zorundadır.

İLAÇ VE BİYOLOJİK ÜRÜNLERİN KLİNİK ARAŞTIRMALARI HAKKINDA YÖNETMELİK

Resmi Gazete Tarihi: 13.04.2013 Resmi Gazete Sayısı: 28617

- **MADDE 16 –** Aynı Yönetmeliğin 26 ncı maddesinin dokuzuncu fıkrası ve onuncu fıkrasının (g) bendi yürürlükten kaldırılmış, birinci fıkrası ile onuncu fıkrasının (b) bendi ve on birinci fıkrasının (b) ve (ç) bentleri aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.
- "(1) **Etik kurullar gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğinin korunması amacıyla araştırma ile ilgili diğer konuların yanı sıra gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar hakkında bilimsel ve etik yönden değerlendirme yapmak amacıyla, üyelerinin çoğunluğu doktora veya tıpta uzmanlık seviyesinde eğitimli sağlık meslek mensubu olan, iyi klinik uygulamaları ve klinik araştırmalar hakkında temel eğitim almış en az yedi ve en çok on beş üyeden oluşturulur."**
- "b) Farmakoloji alanında doktora yapmış veya bu alanda tıpta uzmanlık eğitimi almış kişi,"
- "ç) Biyofarmasötik, farmakokinetik veya farmasötik teknoloji alanında doktora yapmış eczacı,"

Faz 2 Çalışmalar (Faz 1’de sağlıklı gönüllülerde saptanan erken terapötik çalışmalar):

- Faz 2 çalışmalar, 100-200/300 arası hasta gönüllüde,faz 1’de sağlıklı gönüllülerde saptanan tolere edilebilir dozla yapılır.
- Homojen hasta grubu üzerinde ortalama 2 yıl devam eden nispeten kısa süreli çalışmalardır.
- Faz 2 çalışmalarda mutlaka klinik veya tıbbi farmakolog olmalıdır.

Faz 2’de Amaç:

- Bu fazın ana amacı ‘etkinlik ve güvenlilik’ belirlenmesidir.
- Hedef hasta grubunda ilacın terapötik endikasyondaki etkinliğini
- Etkili optimal dozu (terapötik doz aralığı),
- Yan etki profilini,
- Güvenliliğini anlamaktır

Bu çalışmalar Faz 3 çalışmalarının fizibilitesini ortaya koymak amacıyla kontrollü, randomize veya çift-kör çalışmaya dönüşürse Faz 2b (geç Faz 2) olarak adlandırılır.

Faz 3 (Yaygın Terapötik Çalışmalar)

- Faz 3 çalışmalar, 1000-3000 hasta gönüllüde üç dört yıl süren, genellikle çok merkezli, çok uluslu, randomize, çift-kör nitelikteki çalışmalardır.

- Resmi kuruluşa yeni ilaç başvurusu yapılana kadar ürünün klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin daha geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirilmesi söz konusudur.

Faz 3’te Amaç:

- Ana amaç: “etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin monitörizasyonu”dur.
- Bu fazda etkililik ve güvenlilik bakımından tedavi amacıyla kullanılan diğer ilaçlarla kıyaslama yapılabilir.

Ürün Onayı:

Faz 3 çalışmalarda yeterli veriler elde edildikten sonra ürünün ilaç olarak kullanılabilmesi için onay alınması gereklidir.

Türkiye'de yeni araştırma ilacı ile ilgili klinik çalışma ve ruhsat onayı Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından verilmektedir.

Avrupa Birliği'nde "European Medicines Evaluation Agency (EMEA)ye

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde "Food and Drug Adminstration (FDA)"a, "New Drug Application (NDA)"a başvurulması gerekmektedir.

Ürün Onayı II

- Onay süresi yaklaşık 1-1.5 yıldır.
- ABD’de FDA tarafından özellikle yeni onkoloji ilaçları ve mevsimsel çalışmalar için ‘Fast Track (hızlı geçiş)’- hızlı onay işlemi uygulanabilmektedir.

Faz 4 (Pazarlama Sonrası Çalışmalar):

- Ruhsat almış bir ilaç ile yapılan geniş amaçlı pazarlama sonrası izlem çalışmalarıdır. İlacı kullanmakta olan geniş hasta toplulukları söz konusudur.

Faz 4’te Amaç:

- Ana amacı “uzun süreli güvenilirlik” verilerinin toplanmasıdır.
- İlacın kullanımının ekonomik boyutlarının incelenmesi,
- İlacın maliyet-yarar-risk oranlarının analiz edilmesi,
- İlaçla ilgili cevaplanmamış soruların cevaplanması,
- Faz 3’te başlamış olup tamamlanmamış olan çalışmaların tamamlanması,
- Yeni ilacın etkinliğinin daha geniş hasta gruplarında gösterilmesi,
- Ender rastlanan ciddi advers olayların ve ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi,
- Yeni tedavi endikasyonları için ipuçları sağlanmasıdır.

Etik Kurul Onayı

- Faz 1, 2 ve 3 çalışmaları için Yerel Etik Kurul onayı ve bakanlık izni alma zorunluluğu vardır.

- “Ruhsatlı ilaçların kabul edilen endikasyonları üzerinde emniyeti, doz farklılıkları ve yan etkileri gibi konuları araştıran çalışmalar’ olarak tanımlanan Faz 4 çalışmalarının yapılabilmesi içinse sadece Yerel Etik Kurul onayı yeterlidir.

BİYOBELİRTEÇLER

Biological Marker (Biyobelirteç)

- Normal biyolojik süreçlerin
- Patolojik süreçlerin
- Terapötik müdahaleye farmakolojik cevapların

değerlendirilmesinde objektif olarak ölçülen, karakteristik göstergelerdir.

Clin Pharmcol Ther 69:89, 2001

Amaç nedir?

- Klinikte hastalık için risk belirlenmesi,
- Hastalığın teşhisi
- Hastalığın şiddeti
- Tedavi stratejilerinin belirlenmesi
- Hastanın tedaviye cevabının izlenmesi

AVANTAJLARI NELER?

- Klinik araştırma ortamında kullanıldığında, biyobelirteçlerle yapılan çalışmalara göre ilacın güvenli ve etkin olup olmadığı gözlemlenip, klinik sonuçlar daha kısa zamanda ve daha düşük maliyetle tahmin edilebilir.
- Erken teşhis olanağı sağlar
- Çalışmaların efektif ilerleyip doğru tedaviye yönlenmesini sağlar
- Yeni ilaç araştırılmasında faydalanılır
- Kişiselleştirilmiş tedavide gelecek vaadetmektedir

CA Altar, Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 361-364

AVANTAJLARI NELER?

- Prediktif biyobelirteçlerin kullanılabilirliği ile hasta popülasyonunda yapılan sınıflandırmalar klinik araştırmaların daha küçük popülasyonlarla yapılabilme kolaylığını sunmaktadır.
- Bütçelerin daha verimli kullanılmasını sağlamaktadır.
- Toksisite biyobelirteçleriyle olası yan etkilerin belirlenmesi sonucunda, klinik araştırmaların sayısı ve süresi azalmakta ve bu azalış ile araştırmalar için harcanan maliyet düşmektedir.

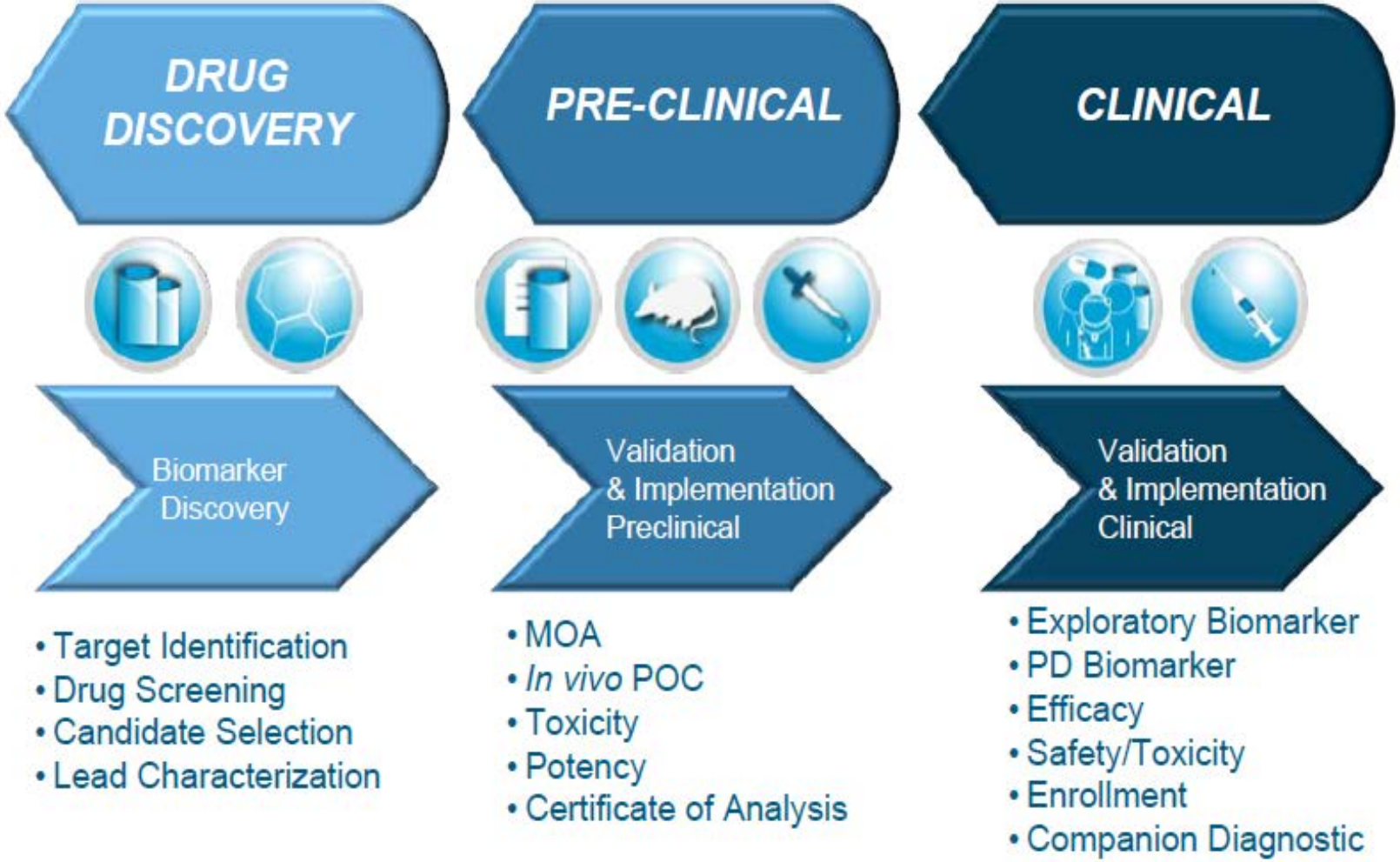
Uygunluk Araştırması

Bir biyobelirteçin uygunluk araştırması; biyobelirteçin hastalıkla biyolojik bağlantısı veya hastalığın klinik sonuçlarıyla olan bağlantısının ispatlandığı süreçtir.

Bir biyobelirteçin geçerliliğinin onaylanması; biyobelirteçin karakteristik performans kalitesinin ve özgüllüğünün ölçülmesi için yapılan tahlil ve ölçüm teknikleri sonucu olur.

Vasan RS, Circulation. 2006;113:2335-23

Use of Biomarkers in Drug Development



Klinik Biyobelirteç Örnekleri

- Proteinler ve peptidler (örn; PSA)
- Antikorlar (örn; RA)
- Hücreler (örn; bazı kanserlerde lökosit),
- Metabolitler (örn; FKU için idrarda fenilalanin),
- Lipitler (kardiyovaskuler hastalık),
- Hormonlar
- Enzim düzeyleri (HCC’de KCFT),
- RAI (Tiroid fonk.)

Horizon 2020

(A-Z) Sitemap About this site Contact Legal Notice Search English

European Commission

RESEARCH & INNOVATION

Participant Portal

European Commission > Research & Innovation > Participant Portal > Opportunities

HOME | FUNDING OPPORTUNITIES | HOW TO PARTICIPATE | EXPERTS | SUPPORT | Search PP | LOGIN | REGISTER

Horizon 2020

- Search Topics
- Calls
- Call Updates

Other EU Programmes 2014-2020

- Research Fund for Coal & Steel
- COSME
- 3rd Health Programme
- Consumer Programme

Horizon 2020 dedicated SME Instrument - Phase 2 2014

H2020-SMEINST-2-2014 Sub call of: H2020-SMEInst-2014-2015

Opening Date	03-03-2014		
Publication date	11-12-2013	**Deadline Date**	17-12-2014 17:00:00 (Brussels local time)
		Intermediate deadlines(s)	09-10-2014 17:00:00 (Brussels local time)
Total Call Budget	€220,897,600	**Main Pillar**	Industrial Leadership
Status	Open	**OJ reference**	OJ C361/9 of 11 December 2013

Topic: Clinical research for the validation of biomarkers and/or diagnostic medical devices **PHC-12-2014**

Topic Description | Topic Conditions & Documents | Submission Service

SAFE-T (**Safer and Faster Evidence-based Translation**)

-Daha Güvenli ve Daha Hızlı Kanıta Dayalı Çeviri-

- SAFE-T çalışma, kamu sağlığını iyileştirmek ve kişiselleştirilmiş ilaç tedavisinin gelişimini sağlamak için yaratıcı çalışma yöntemleri oluşturmayı hedeflemektedir.
- İlaç geliştirmede önemli zorluklardan biri hasta güvenliğidir. Sıklıkla birçok ilacın yan etkileri öngörülebilir değildir. Yüksek riskli durumlarda ciddi yan etkilerin geç tespiti sorun yaratmaktadır. Yan etkiler teşhiste ve ilaç geliştirmede önemli bir engeldir.

SAFE-T II

- SAFE-T projesi dahilinde hastaların kan ve idrarlarındaki belirteçler kullanılarak; ilaçlardan kaynaklanacak üriner, hepatobiliyer ve hematolojik yan etkilerin öngörülebilirliğinin artırılması amaçlanmaktadır. İlaç kaynaklı hasarlanmaları izlemek için duyarlı ve spesifik klinik testlerin mevcut eksikliği giderilmeye çalışılıyor.

- SAFE-T konsorsiyumu bu üç sistemin her biri için, daha spesifik, daha duyarlı ve şu anda mevcut olanlardan daha akıllı biyobelirteçleri tanımlamak, ve bu biyobelirteçlerin rutin kullanımını sağlayacak düzenlemelerin kabul edilmesini sağlamak için çalışmaktadır.

- Bu amaca ulaşmak için, konsorsiyum Avrupa ve ABD'de düzenleyici kurumlar ile yakın işbirliği içinde çalışarak ve başka konsorsiyumlar ve araştırma grupları ile bağlantılar kurmaktadır. Konsorsiyum tarafından toplanan numuneler merkezi bir veri bankasında 5 yıl süreyle saklanır.

SAFE-T KATILIMCILAR

SAFE-T participants

SAFE-T

efpia

AstraZeneca
NOVARTIS
Pfizer
Roche
Lilly
Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma
gsk GlaxoSmithKline
Boehringer Ingelheim
sanofi aventis
Almirall
AMGEN

Academia

NMI
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
CHARITÉ
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
ICCC
UCD DUBLIN
UNIVERSITY OF LIVERPOOL
The Tel Aviv Sourasky Medical Center
Universitätsklinikum Leipzig
UNIVERSITÄTSKLINIKUM AACHEN

SMEs

FIRALIS
INTERFACE EUROPE
ARGUTUS MEDICAL
EDI Immunologie

Advisors

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
FDA

Collaborators

CRITICAL PATH INSTITUTE

BIOSIMILARS

BİYOBENZERLER

- Biyobenzerler, aktif maddesi rekombinant DNA ya da kontrollü gen ekspresyon yöntemleri vasıtasıyla canlı bir organizma tarafından yapılan veya türetilmiş biyolojik tıbbi ürünlerdir.
- Biyobenzer ilaçlar halihazırda kullanım yetkisi alınmış olan başka biyolojik ilaçlara benzediği için bu isimle anılmaktadır.
- Referans ilaçla kalite, güvenlik veya etkinlik açısından anlamlı bir farklılıkları yoktur.

BİYOBENZERLER-II

- Referans ilaç hakkında güvenlik ve yetkilendirme bilgileri zaten mevcut olduğundan, biyobenzerin etkinliği hakkında gereken bilgi miktarı orijinal bir biyolojik ilaç için gereken miktardan daha azdır.

- Biyolojiklerin yüksek maliyetli üretim süreci nedeniyle, hızlandırılmış onay süreci avantajı biyobenzerlerin Avrupa'da önemli bir pazar payı kazanacağını düşündürmektedir.

- FDA 23 Mart 2010 tarihinde Başkan Obama tarafından imzalanan Hasta Koruma ve Ekonomik Bakım Yasası kapsamında biyobenzerlerin onaylama yetkisini kazanmıştır.

RUHSATLANDIRMA ve ÜRETİM

- Biyobenzerler ancak orijinal referans biyolojik ilaç verilerinin gizlilik süresi dolduktan sonra ruhsatlanabilir. Genel olarak, bu demektir ki, biyolojik referans ilacın en az 10 yıldır ruhsatlı olması gerekir.

RUHSATLANDIRMA ve ÜRETİM-II

- Avrupa Birliği 2009-10 döneminde toplam biyobenzer satışını 200 milyon dolar olarak belirlemiştir.

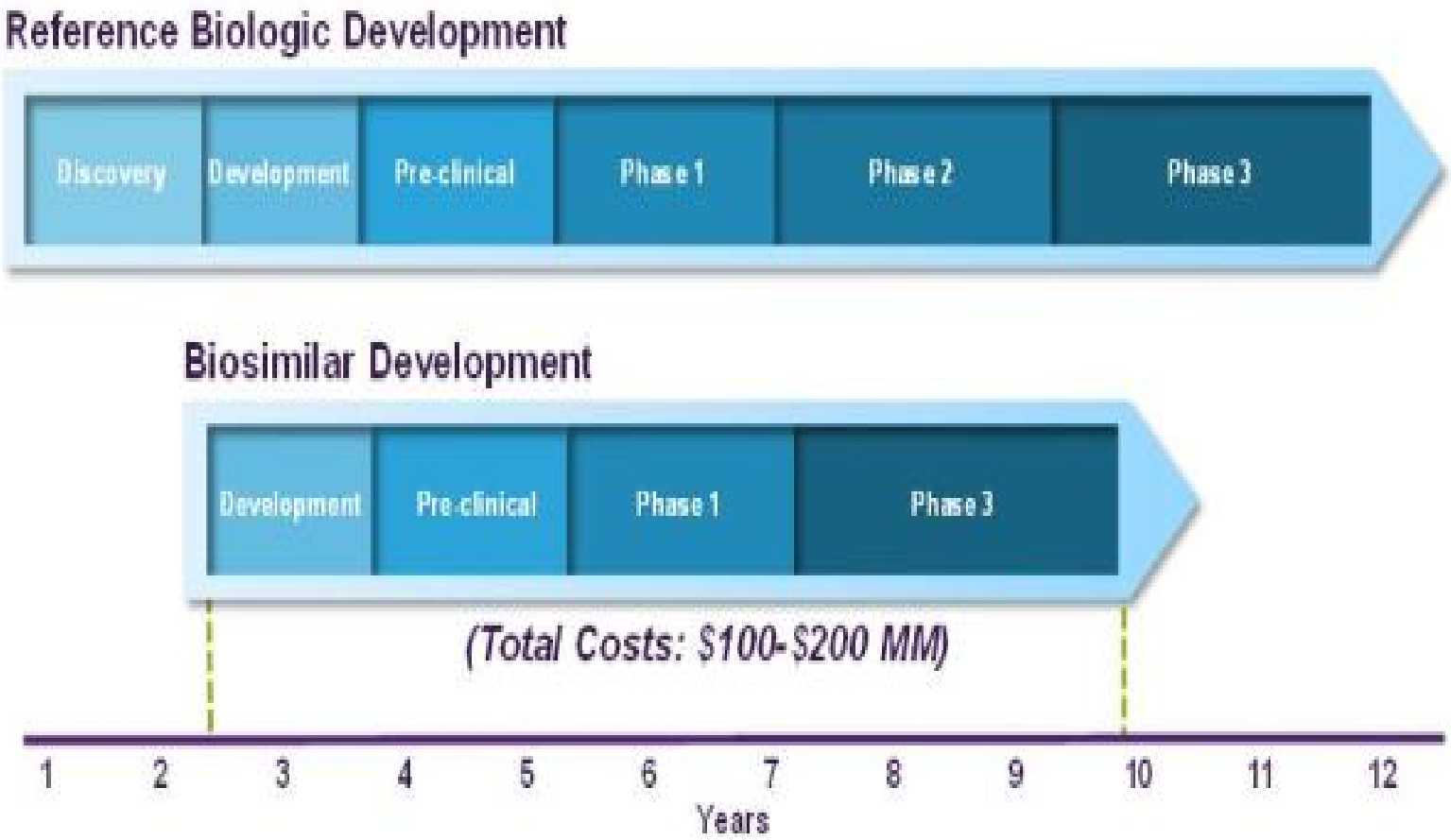
- Ancak onay sürecinin yasal zorlukları ve üretim sürecinin maliyeti biyobenzerlerin geliştirilme masrafını da arttırmaktadır; maliyet molekül başına 75-250 milyon dolara kadar çıkabilmektedir.

Table 1 Approved biosimilars in the EU[a]

Brand (generic name; date of MAA in the EU)	Company (location)	Biosimilar clinical development for each biologic type	Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) and efficacy/safety
Erythropoietin alfa			
Abseamed (recombinant human erythropoietin alfa; August 28, 2007)	Medice Arzneimittel Pütter (Iserlohn, Germany)	Reference product: Eprex/Erypo (epoetin alfa; Janssen-Cilag, Beerse, Belgium) Five PK/PD studies in healthy volunteers (four comparative; comparator: epoetin alfa and epoetin beta; single and multiple dose) One comparative pivotal therapeutic equivalence phase 3 study (comparator Erypo) in intravenous use in patients with renal anemia One supportive phase 3 noncomparative study assessing efficacy and safety in the subcutaneous treatment of chemotherapy-associated anemia (Erypo group included as a measure of internal validity)	PK/PD studies: only comparative PK/PD studies using the reference product were considered relevant. These established biosimilarity as regards PK/PD Efficacy/safety: The biosimilar development for the subcutaneous (s.c.) route could not be performed according to the EMEA guideline because, at that time, the reference product Eprex/Erypo was temporarily contraindicated in the EU for the s.c. use in chronic renal failure due to the occurrence of immune-mediated pure red cell aplasia (PRCA). Because of the lack of immunogenicity data in this clinical scenario with the biosimilar, a restriction to intravenous (i.v.) use in this population was included in the Summary of Product Characteristics (SPC). The companies committed to provide a comparative s.c. study according to EU guidance post-marketing
Binocrit (recombinant human erythropoietin alfa; August 28, 2007)	Sandoz (Kundl, Austria)		
Epoetin alfa Hexal (recombinant human erythropoietin alfa; August 28, 2007)	Hexal Biotech (Holzkirchen, Germany)		
Erythropoietin zeta			
Retacrit (epoetin zeta; December 18, 2007)	Hospira Enterprises (Hoofddorp, The Netherlands)	Reference product: Eprex/Erypo (epoetin alfa; Janssen-Cilag) Two PK studies in healthy volunteers (single dose, comparative) Two phase 3 studies (one correction phase study, one maintenance phase study), both for i.v. administration One supportive uncontrolled safety trial in cancer patients with chemotherapy-induced anemia.	PK studies were in line with EMEA guidance for biosimilar erythropoietins. PD evaluation was lacking, but the EMEA guideline on biosimilar erythropoietins was at the time of development not available Efficacy/safety: study results indicated that both biosimilar and reference product control hemoglobin levels to a similar extent. No anti-epoetin antibodies emerged during i.v. treatment. Immunogenicity of s.c. use of the biosimilar was not evaluated in patients with renal anemia and, therefore, a respective warning and restriction to i.v. use in this population was included in the SPC
Silapo (epoetin zeta; December 18, 2007)	STADA Arzneimittel (Bad Vilbel, Germany)		
Growth hormone			
Omnitrope (somatropin growth hormone; April 12, 2006)	Sandoz	Reference product: Genotropin (human growth hormone; Pfizer, Kent, UK, formerly Pharmacia) Three PK/PD studies in healthy volunteers One pivotal efficacy study (comparative, open label) with an extension study One pivotal safety study (noncomparative)	First biosimilar to be approved in the EU PK/PD: PK profiles were considered comparable. No PD evaluation was performed as requested in the EMEA guidance, but this document was not yet available at the time of clinical development Efficacy/safety: the clinical studies demonstrated similar clinical efficacy for the biosimilar and the reference product. The incidence of anti-somatropin antibodies was higher in the biosimilar group. However, these antibodies did not affect efficacy or safety of the biosimilar. Their occurrence was most likely related to the presence of an increased level of host cell proteins. After introduction of additional purification steps, antibody frequency dropped to the expected range
Valtropin (somatropin, human growth hormone; April 24, 2006)	BioPartners (Rüsselsheim, Germany)	Reference product: Humatrope (human growth hormone; Eli Lilly, Houten, The Netherlands) One PK study in healthy volunteers (comparative) One phase 3 study (randomized, double-blind) One supportive open-label uncontrolled study in women with Turner syndrome	PK/PD: PK profiles were similar for the biosimilar and the reference product. No PD markers were measured in the PK study, but some were in the phase 3 pivotal trial, which suggested similarity Efficacy/safety: the primary objective of the phase 3 study was to demonstrate noninferior efficacy, whereas for biosimilars usually therapeutic equivalence is requested. From further analyses, however, it was concluded that the biosimilar is also therapeutically equivalent to the reference product. A special feature of Valtropin is the use of yeast as an expression system. Overall, only low anti-yeast protein–antibody titers were found in patients treated with the biosimilar, which were considered not to be of clinical relevance. Furthermore, unlike bacterial cell components, yeast components have not been described to have adjuvant properties amplifying immune responses to somatropin

[a]As of July 2008; all information from the European Public Assessment Reports (http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm).

© 2008 Nature Publishing Group http://www.nature.com/naturebiotechnology


Reference Biologic Development
Discovery
Development
Pre-clinical
Phase 1
Phase 2
Phase 3
Biosimilar Development
Development
Pre-clinical
Phase 1
Phase 3
(Total Costs: $100-$200 MM)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Years

Teşekkürler