

BİYOBENZER İLAÇLAR

Biyolojik ilaçlar biyoteknolojik yöntemler kullanarak canlı organizma veya hücrelerden elde edilen ilaçlardır. Biyolojikler diye adlandırılan ürünler kapsamına direkt doğal kaynak olan canlıdan elde edilen veya biyoteknolojik yöntemler kullanılarak elde edilen biyoteknolojik ürünler de girmektedir.



» Sayfa | 10

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ GENETİK KİŞİ OKULU

Uluslararası Moleküler Biyoloji ve Genetik Kiş Okulu'nun 18.si; 26-27-28 Mart 2021 tarihlerinde online olarak gerçekleşecek. 15 farklı alanda, 75 bilim insanını katılımcılar ile buluşturacak etkinlik bilimi daha ileriye taşımayı hedefliyor.



» Sayfa | 11

CLEANROOM NEWS

2021

YAŞAM BİLİMLERİ VE TEMİZODA TEKNOLOJİLERİ GAZETESİ

SAYI - 24 | OCAK - ŞUBAT - 2021

ENDÜSTRİDEN

» Sayfa | 06

BİYOBENZER İLAÇLARDA AR-GE'DEN REGÜLASYONA

Dünya ilaç endüstrisine biyoteknolojik ilaçlar yön veriyor. Bilim ve teknolojiadaki çığır açan gelişmelerle, bitkisel ve kimyasal kaynaklı ilaç üretimi yerini hızla daha yüksek katma değerli biyoteknolojik ilaçlara bırakıyor.



DOSYA

» Sayfa | 14

BİYOBENZER İLAÇLARDA TÜBİTAK AR-GE DESTEKLERİ

Türkiye, küresel ilaç sanayi için önemli merkezlerden birisidir. Son yıllarda yerli ilaç sektörümüz biyoteknolojik ilaç geliştirme ve üretimi alanında da yerini almak adına önemli çalışmalar yapmaktadır.



ENDÜSTRİ

» Sayfa | 08

BİYOBENZER İLAÇLARIN YASAL MEVZUATLARI

Günümüzde sağlık hizmetlerine erişimin artırılmasına yönelik global odaklanma ve bilim ve teknoloji alanındaki gelişmelerle birlikte, dünyada ve ülkemizde biyoteknolojik ilaç pazarı giderek büyümektedir.



MAKALE

» Sayfa | 18

BİYOBENZERLERDE FARMAKOVİJİLAN

Biyoteknolojik ilaçların ürün geliştirme süreci esnasında ve ruhsatlandırılmadan önce spesifik immünojenite değerlendirmesi yapılması gerekmektedir.



DOSYA

» Sayfa | 15

BİYOTEKNOLOJİK İLAÇLARIN PAZAR BÜYÜKLÜĞÜ

2019 yılında Türkiye'deki biyoteknolojik ilaçların toplam pazar büyüklüğü 1 milyar 814 milyon ABD dolarına ulaşmış olup, bu değer toplam ilaç pazarının yaklaşık %23,5'ini oluşturmaktadır.



www.cleanroomnews.org



PROSIGMA
GAZETELİK
Uygulaması için
Lütfen QR Kodu
Taratınız.



SEMPOZYUM

Biyobenzer İlaçlarda ArGe'den Regülasyona Güncel Yaklaşımlar

8-9 NİSAN 2021 / Bioexpo ONLINE

ORGANİZASYON

bioexpo



KATKILARI İLE



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

TÜSEB

DESTEKLEYENLER

AIFD

İEİS
İLAÇ ENDÜSTRİSİ
İYERİMLER SENDİKASI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR DERNEĞİ

TİSD

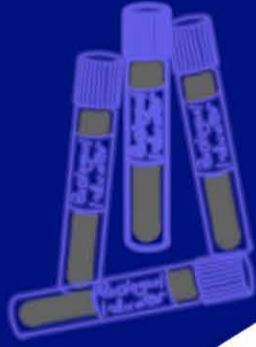
Online Kayıt: www.bioexpo.com.tr

ALTAYLAR

Test Analiz Validasyon A.Ş.

HİZMETLERİMİZ

TEMİZODA PQ
BİYOGÜVENLİK KABİNİ PQ
LAF KABİNİ PQ
HASTANE HVAC PQ
OTOKLAV PQ
ETİLEN OKSİT PQ
DEPIROJENİZASYON TÜNELİ VE KURU ISI PQ
SICAKLIK VE NEM HARİTALAMA
ETİLEN OKSİT STERİLİZASYON VALİDASYONU
BUHARLI STERİLİZASYON VALİDASYONU



📍 Malköy Mahallesi, Başkent OSB 19.Cadde No:50
Sincan/Ankara-Türkiye

☎ +90 312 544 30 00

✉ info@altaylarvalidasyon.com

☎ +90 312 544 33 99

🌐 www.altaylarvalidasyon.com

Edtör

1 yılı aşkın süredir mücadele ettiğimiz Covid-19 pandemisinin ruh sağlığı üzerinde yıkıcı bir etki yapacağını öngörmek için müneccim gerek yok sanıyorum. Hastalık ya da hastalık korkusu, sosyal izolasyon, ekonomik güvensizlik, günlük rutinin bozulması ve sevilen insanları kaybetmenin hepsi de depresyon ve anksiyete için bilinen risk faktörleri arasında. Tam da bu noktada yapılan çalışmalar da bu öngörülerini doğrular nitelikte.

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) geçtiğimiz aylarda yayınladığı bir rapor; 2019'daki örneğe kıyasla, anket yapılan 5,470 yetişkin arasında anksiyete semptomlarının üç katına ve depresyonun da dört katına çıktığını buldu. Benzer şekilde nisan ayında Boston Üniversitesi ve Johns Hopkins Üniversitesi araştırmacıları tarafın-

PANDEMİ RUH SAĞLIĞINA DA ZARAR VERİYOR!

dan yapılan iki anket de; depresif semptomların ve "ciddi psikolojik sıkıntı" yaygınlığının, 2018'de ölçülen seviyelerin üç kat üzerinde olduğunu buldu.

Ancak dikkat çeken bir diğer konu ise; bu çalışmalarda en çok etkilendiği görülen grupların bazıları, önceden var olan ruh sağlığı sorunları olan insanlar, düşük gelirli ve Covid-19 geçiren ya da bu hastalıktan ölen bir yakını olanlardı. Üç ankette de beklenmedik bir şekilde genç yetişkinlerin büyük zarar gördüğü bulundu.

CDC'nin anketinde, 18-24 yaş arası insanların yüzde 62.9'u bir anksiyete ya da depresif bozukluk bildirdi ve bu insanların dörtte birlik bir bölümü pandemiyle ilişkili stresle başa çıkmak için daha fazla ilaç ve alkol kullandığını ve dörtte biri de önceki 30 gün içinde

"intiharı ciddi şekilde" düşündüğünü söyledi. Scientific American dergisindeki bu orijinal makaleyi Bilimoloji sitesi ele almış. Bu detaylar oldukça değerli. İçinde bulunduğumuz bu zor günlerin geçeceğini düşünmek sanıyorum hepimiz için önemli. Sağlıklı bir uyku, evde de düzenli egzersiz ve dengeli yeme içme alışkanlıklarımızın devam ettirilmesi de neredeyse şart.

Unutmayalım ki kitlesel travmaları doğuran temel sebep; bu doğru alışkanlıklardan vazgeçmek. Daha ne kadar sevdiğimizize sarılmadan yaşarız bilinmez ama hepimizin bu yeni normale uyum sağlaması gerekiyor; öyle değil mi?

Sevgiler...

ECEM KOÇER | EDITÖR

KONUK

Edtör

Değerli Okuyucular,
CleanroomNews'in bu sayısında sizleri biyobenzer ilaçların önemli konularında aydınlatmaya çalıştık.

Bugün bilindiği gibi dünya sağlık otoritelerinin ve farklı kaynaklarında paylaştığı gibi dünya ilaç teknolojisinde biyoteknolojik ilaçların yeri çok önem kazanmış ve son on sene içinde de çok daha hızlı bir büyüme kaydederek ciddi hastalıkların tedavisinde umut ışığı olmaya devam etmektedir. Yine biyoteknolojik ilaç ana başlığı altında değerlendirilen ve referans ürünün bir benzeri olan biyobenzer ilaçlarda artan bir şekilde çeşitli hastalıkların tedavisine sunulmaktadır.

Biyoteknolojik ilaç üretiminin temeli olan biyolojik sistemler ve canlı organizmaların kullanılması ve bunun sonucunda üretilen terapötik proteinler ve diğer biyoteknolojik ilaç molekülleri önemli hastalıkların tedavisinde devrim niteliğinde gelişmelere neden olmuştur. Özellikle bu sistemlerin kullanılması ile ölçek büyütülmesi ile biyolojik moleküllerin hızlı ve etkili bir şekilde üretilmesi mümkün kılınmıştır. Watson-Crick'in DNA modelini tanımlaması ve Alexander Fleming'in Penisilin bulması bu teknolojinin her ne kadar kilometre taşları sayılsa da İnsan Genom Projesinin hayata geçmesi neticesinde insan

gen haritasının çıkarılması ile de tedavi ve gen ilişkisi kavramları sonucu rekombinant DNA teknolojisi tedavide çığır açmış ve ilaçta Ar-Ge çalışmalarında bir devrim yaşanmıştır. Böylece protein yapısında karmaşık yapıları moleküllerin geliştirilmesini ve büyük miktarlarda üretilebilmesini mümkün hale getirmiştir. Biyoteknolojik ilaçlar modern tıpta önemli kullanım alanı bulmuş ve başta kanser olmak üzere, kalp-damar hastalıkları, bağışıklık sistemi hastalıkları, endokrin sistem hastalıkları, romatizmal hastalıklar, ve özellikle enzim yetmezliği veya yoksunluğu ile gelişen birçok nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan kimyasal sentez ile üretilen ilaçlara karşı üstünlük sağlamıştır. Dünyaya ilaç pazar payı olarak değerlendirilecek olursa Farmasötik Biyoteknoloji ilaçları her yıl dünya pazarında gerek inovatör gerekse biyobenzer ilaçların yenilerinin de ruhsatlandırılması ile hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Yaklaşık dünyada geliştirilmekte olan yeni ilaçların %40'a yakını biyoteknolojik ilaçlardır. Bu veriler ışığında biyoteknolojik ilaçların konvansiyonel ilaçlara karşı pazar payının önümüzdeki dönemde giderek ar-

tacağı net olarak görülmektedir. Dünya ilaç harcamaları 2018 yılında 1,2 trilyon dolara ulaşırken 2020 yılı itibari ile bu artış daha da ivme kazanmıştır. Biyoteknoloji ilaçları bu değerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Önümüzdeki dönemde de biyoteknolojik ilaç pazarının diğer konvansiyonel ilaçlara göre daha hızlı artarak toplam pazar içindeki payını ciddi şekilde artırması beklenmektedir. Özellikle önemli hastalıkların tedavisi ve teşhislerinde kullanılan Monoklonal antikorlar başta olmak üzere rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen terapötik protein bazlı biyobenzer ilaçlar bu dilim içinde ciddi bir önceliğe sahip olduğunu görmekteyiz. Biyobenzer ilaçların üretim prosesleri, karakterizasyon, yapı aydınlatması, pre-klinik ve klinik çalışmaları, farmakovijilansı ve know-how fikri mülkiyet hakları gibi konuların ayrı ayrı değerli bölüm yazarları tarafından ele alındığı bu sayıyı zevkle okumanız ümidi ile...

PROF. DR. ALİ DEMİR SEZER

KONUK EDITÖR

PANEL

7 Nisan 2021

Öncelik; Biyogüvenlik

"Biyorisk Yönetimine Giriş"

"Biyogüvenlik ve Biyolojik Madde Üretimi"

"Biyoemniyet"

"Yüksek Güvenlikli Laboratuvarlar"

ORGANİZASYON

TEMİZODA
TEKNOLOJİLERİ
DERNEĞİ

online
bioexpo

Online Kayıt: www.bioexpo.com.tr

CLEANROOMNEWS

SAYI / 24 OCAK - ŞUBAT 2021

**Sahibi ve Sorumlu
Yazı İşleri Müdürü**
Süleyman GÜLER

Yayın Yönetmeni
Taner YEDİKARDAŞLAR

Danışma Kurulu
Deniz ALKANAT
Selin ARSLANHAN
Dr. Burak BİRKAN
Prof. Dr. Melih BULUT
Tunga ELTETİK
Ahmet GÖKŞİN
Metin KENTER
Prof. Dr. Işıl AKSAN KURNAZ
Doç. Dr. Ayhan ONAT
Prof. Dr. Cengizhan ÖZTÜRK
Tim SANDLE
Alper SARI
Prof. Dr. Ali Demir SEZER
Haşim SOLMAZ
Dilek SUNAR
Namık YENER

Editör
Ecem KOÇER
ecem@prosigma.net

Grafik Tasarım
Gülten KARADENİZ

Kurumsal İletişim

AKDENİZ
TANITIM

Akdeniz Tanıtım AŞ
Tel: 0 216 455 75 88
Fax: 0 216 456 96 83
info@cleanroomnews.org

Reklam
Havva ONKAR
reklam@cleanroomnews.org

Abone
abone@cleanroomnews.org

Yayına Hazırlayan
PROSIGMA
TANITIM | TASARIM | EKİP
www.prosigma.net

İdare Merkezi
Oğuzlar Mah. 1374 Sok No : 2/4
Balgat -ANKARA
Tel: 0 312 342 22 45
Faks: 0 312 342 22 46
info@prosigma.net

Yayın Türü
Yerel Süreli

Cleanroom News Gazetesi
Akdeniz Tanıtım A.Ş. - Prosigma Tanıtım ortak yayınıdır.

www.cleanroomnews.org

Basım Yeri
MERKEZ OFİS : Anadolu Bulvarı
Meka İş Merkezi No:5 Kat:7 Gimat
Yenimahalle / ANKARA
FABRİKA : Çınar Mah. Çankırı Bulvarı
No:108 Akyurt / ANKARA
Tel: (0312) 397 16 17 Fax: (0312) 397 03 07
www.basakmatbaa.com

Basım Tarihi
ŞUBAT 2021 - Ankara
Ücretsizdir. İki ayda bir yayınlanır.

Cleanroom News Gazetesinde yayınlanan yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Reklamlar reklam verenlerin sorumluluğundadır.

Ürün tanıtımı sayfalarında yayınlanan ürün bilgileri, ilgili firmaların sunumları olup üretici firma sorumluluğundadır.



BIYOBENZER İLAÇLARDA AR-GE'DEN REGÜLASYONA

SAVAŞ MALKOÇ
İLAÇ ENDÜSTRİSİ İŞVERENLER SENDİKASI
GENEL SEKRETERİ

Dünya ilaç endüstrisinin bugününe ve geleceğine biyoteknolojik ilaçlar yön veriyor. Bilim ve teknolojiye çığır açan gelişmelerle, bitkisel ve kimyasal kaynaklı ilaç üretimi yerini hızla daha yüksek katma değerli biyoteknolojik ilaçlara bırakıyor.

Hem dünyada hem ülkemizde biyoteknolojik ilaç pazarının hızla büyüdüğünü görüyoruz. Nitekim bu ürünlerin dünya ilaç pazarındaki payı 2012 yılında yüzde 20 iken bugün yüzde 30'lara ulaşmış durumda. Oranın 2025 yılında yüzde 35 seviyesinde gerçekleşmesi bekleniyor. Ülkemizde de benzer bir durum söz konusu. 2012 yılında yaklaşık yüzde 15 olan Türkiye biyoteknolojik ilaç pazarının payı 2020 yılında yüzde 25 seviyesine ulaştı. Önümüzdeki 5 yılda ülkemizde bu ürünlerin pazar payının dünyadaki artışa paralel şekilde bir artış göstererek yüzde 30 olacağını öngörüyoruz.

Yüzyıllı aşkın geçmişi olan, köklü ve güçlü ilaç endüstrimizi bu büyük dönüşümün gerisinde bırakmamız düşünülemez elbette. Mevcut durumda, ülkemizin hala bu ürün grubunda büyük oranda dışa bağımlılığının devam ettiğini görüyoruz. Bir an önce bu ürünlerin ülkemizde daha fazla geliştirilmesi, üretilmesi ve ihraç edilmesini sağlayacak ekosistemin ve iş birliği ortamının oluşturulmasını; hastaların bu ilaçlara erişimini kolaylaştırmak, endüstrimizi küresel rekabet içinde söz sahibi oyuncuların birisi konumuna taşımak ve dış ticaret açığını azaltarak ülke ekonomisine kayda değer bir katkı sağlamak açısından zorunlu görüyoruz.

Bu kapsamda İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS) olarak bu alanda endüstrimizin yetkinliğini ve rekabet gücünü artırmak, ilerleme için ihtiyaç duyulan mevzuat ve iş birliği ortamını tesis etmek amacıyla 2016 yılı sonunda Türkiye Biyoteknolojik İlaç Platformunu kurduk. Platformumuz çok kısa sürede kamu nezdinde görüşlerine başvurulmuş ve dikkate alınan bir yapı olarak kabul gördü. Kamu ile toplantılar ve ortak projeler yapmaya başladık. Bugün Platformumuzun İEİS üyesi olan

ve olmayan toplam 23 üyesi bulunuyor. Tüm bu üyelerin ortak özelliği ise biyoteknolojik ilaçların geleceğini gören ve bu kapsamda da elini taşın altına koyan, yatırım yapan firmalar olmasıdır.

Nitekim, firmalarımızın bir süredir biyoteknoloji alanına ciddi yatırımlar yaptığını görebiliyoruz. Endüstrimizin bu alanda aldığı teşvik belgesi tutarı 1,1 milyar dolara ulaşmış durumda. Üstelik üye firmalarımızın bu alandaki yatırımları yurt içiyle sınırlı değil, dünyanın önde gelen biyoteknoloji firmaları ile stratejik ortaklıklar kuruyor, biyobenzer ilaç geliştirmek ve üretmek için yoğun şekilde çalışıyorlar.

Bugün Türkiye'de ruhsatlı 114 marka altında 256 formda referans biyoteknolojik ve 25 marka altında 846 formda biyobenzer ilaç bulunuyor. Biyobenzer 7 markanın tüm formlarından oluşan 29 adet ilacın üretimi ülkemizde yapılıyor. Bu kapsamda firmalarımızın orta vadede hedefi 2024 yılına kadar 2 adet referans biyoteknolojik, 39 adet biyobenzer, 1 adet biyoüstün ilacın ülkemizde üretimini gerçekleştirmesi olarak belirlenmiş durumda.

Ar-Ge, yüksek katma değerli ve ileri teknolojiye dayanan yapısıyla ilaç endüstrimizin olmazsa olmazı. İlaç endüstrisi dünyada Ar-Ge harcaması en yüksek sektör konumunda. Bu kapsamda üye firmalarımız, ülke ve dünya koşulları ne olursa olsun büyük bir azimle, daima ileri teknolojileri geliştirme ve yenilikçi ürünler sunma hedefiyle hareket ediyor, birçok farklı alanda inovatif faaliyetler göstererek yeniliğe yatırım yapıyor, Ar-Ge faaliyetlerine ayırdıkları payı her geçen yıl artırıyorlar. Nitekim, 2010 yılında 4 adet olan akredite Ar-Ge merkezi sayımız bugün itibarıyla 33'e ulaşmış durumda ve bu merkezlerde yaklaşık 1.450 kişi istihdam ediliyor. İlaç Ar-Ge harcaması, 2010 yılındaki 92,1 milyon TL düzeyinden %360 artışla 2019 yılında 423,8 milyon TL'ye ulaştı.

Biyoteknoloji, sektörümüz ve ülkemiz için hayati öneme sahip bir konu. Ancak her dönü-

şümde olduğu gibi bu alanda da bazı eksiklerimiz, engellerimiz mevcut.

Öncelikle biyoteknolojik ilaç alanında oluşturulacak mevzuatın ülkemizin ihtiyaçlarına uygun şekilde kurgulanması bu alanda başarılı olmamızda kritik önemde. Mevzuatımızda, halk sağlığı ve bilimsellikten ödün verilmeyen, bu ürünlerin pazara sunulma sürelerinin mümkün olduğunca kısa tutulması sağlanmalıdır. Nitekim, ülkemizin rekabet ettiği ülkelerde biyoteknoloji alanındaki hızlı gelişimin bu şekilde sağlandığını görmekteyiz. Aksi takdirde, ürünlerimizin pazara sunulmasında yaşanacak gecikmeler küresel anlamda pazar payı almamızı engelleyerek ciddi fırsat maliyetleri ortaya çıkaracaktır. Bu kapsamda kamu yetkililerimizle sık sık bir araya geliyor, ülkemizin bu alanda gelişimini sağlayacak mevzuat ortamının oluşturulmasında etkin rol oynuyoruz.

Bir diğer önemli sorunumuz biyoteknoloji alanının farklı kurumlar tarafından yönetiliyor olması. Söz konusu koordinasyon eksikliği bir aşamada destek gören ürünlerin başka aşamada mevzuat, kaynak ve öncelik anlamında engellerle karşılaşmasına sebep oluyor. Bu durum hem bu alanda endüstrimizin gelişimini sektöre uğrattırıyor hem de ülke kaynaklarının plansız kullanımına yol açıyor. Kurumlar arası koordinasyonsuzluğu gidermek üzere, bu alanın yönetiminin tek bir yapıda toplanması büyük önem taşıyor.

Biyoteknolojide yapılan yatırımlar büyük hacimli, ileri derece teknoloji yoğun yatırımlardır. Bu alandaki güçlü rakiplerimizle rekabet edebilmek için kamu otoritelerimizin yatırımlarımıza daha etkin destek sağlamasına ihtiyaç duyuyoruz. Bugüne kadar verilen fiziki yatırım teşvikleriyle endüstrimiz çok ciddi yatırımlar yaptı, yapmaya da devam ediyor. Ancak kamu teşvik sistemi büyük oranda vergi indirimi ve muafiyetlerine dayandığı için endüstrimiz açısından yeterli olmamaktadır. Üretilen ürünlerin hızlıca pazara sunulmasındaki engellerin yatırımın geri dönüşünü

önemli ölçüde geciktirmektedir. Dolayısıyla bundan sonrası için vergisel teşviklerin yanında, nakit finansal desteklerin sağlanması büyük ölçekli ve sürekli yatırım gerektiren biyobenzer ürünler alanında hızlanmamızı destekleyecektir. Öte yandan bugün dünyada gen teknolojiye dayalı tedaviler konuşuluyor. Bu alanlara yatırım yapmaya da şimdiden başlamamız gerektiğini düşünüyoruz.

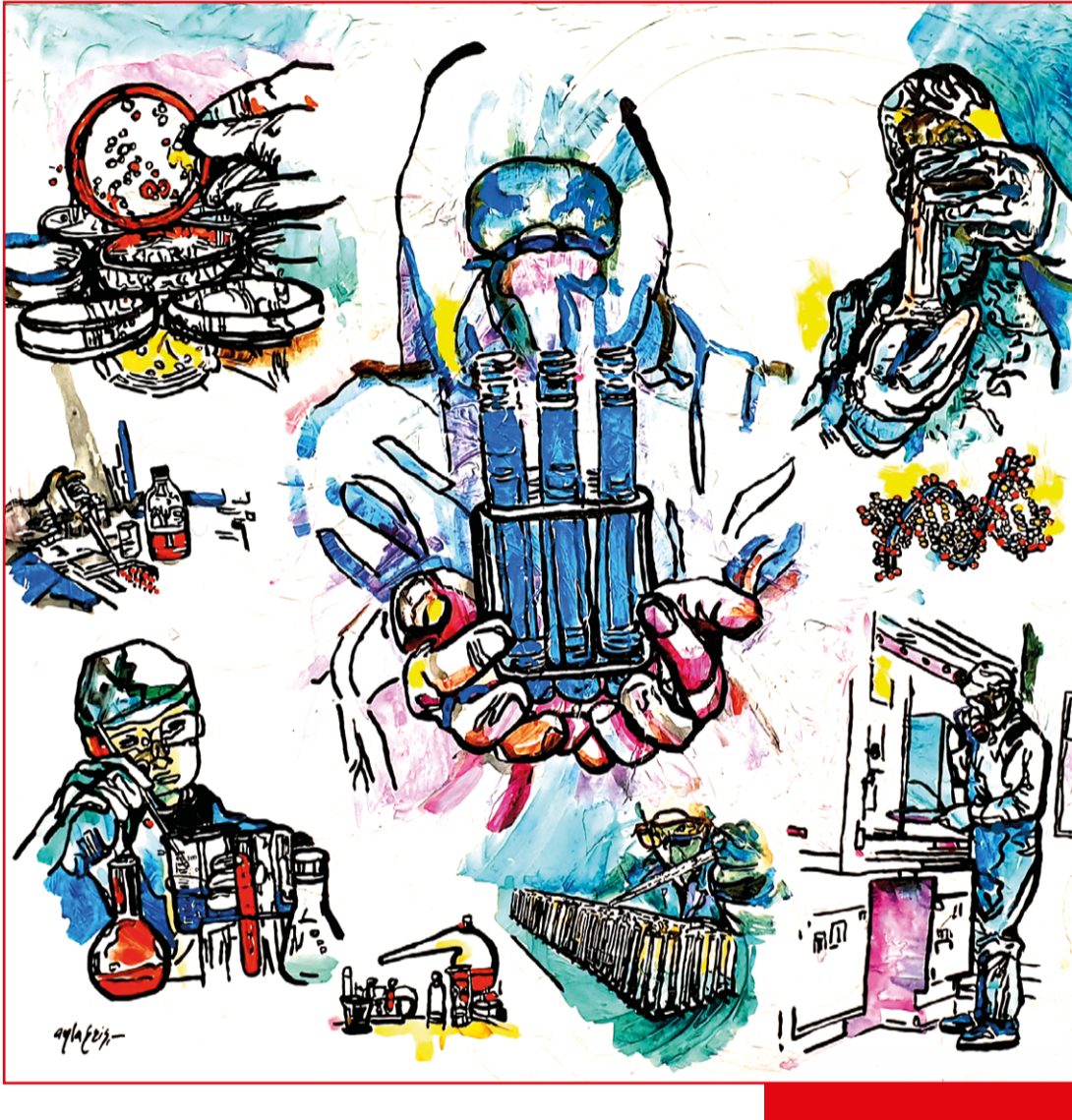
İlaç sektöründe başarılı olmamızın anahtarlarından birisi de nitelikli insan gücü. Çalışmalarımız ilerledikçe iş gücü ihtiyacımız da artıyor. Üniversitelerimizden en büyük beklentimiz ülkemiz ve endüstrimiz için bilim insanı yetiştirmeleri. Üniversite-sanayi iş birlikleri tüm dünyada Ar-Ge'nin tetikleyicisi konumunda. Bu alanda ilerlemiş ülkelere baktığımızda katma değerlerin birçoğunun üniversite-sanayi iş birliği ile ortaya çıktığını görüyoruz. Bu kapsamda, İEİS olarak uzun zamandır bu alandaki iş birliklerinin güçlendirilmesi için yoğun çaba gösteriyoruz. Ar-Ge ve insan kaynakları alanlarında Ankara, Ege, Gazi, Hacettepe, İstanbul ve Marmara üniversiteleriyle iş birliği protokollerini imzaladık. Gelecek dönemde iş birliklerimize farklı üniversitelerle devam edeceğiz.

Bu husustaki bir diğer önemli konu da yurtdışındaki beyin gücünü ülkemize çekecek mekanizmaları yaratmak. Bu alanda da kamu ve endüstri olarak hızla çalışmamız gerekiyor. Kamu ve özel sektör olarak iş birliği içinde ortak adımlar atmamız gerektiğini değerlendiriyoruz.

Türkiye ilaç endüstrisinin biyoteknoloji atılımını ancak bütüncül bir bakış açısıyla ve tüm aktörlerin katkısıyla sağlam temeller üzerinde yükseltebiliriz. Bu kapsamda İEİS olarak biyoteknolojinin gelişiminin önündeki engellerin kalkması ve ülkemizin bu alanda hak ettiği yere ulaşması için kararlılıkla faaliyetlerimizi sürdürüyoruz.

ANAHTAR TESLİMİ BİYOTEKNOLOJİ TESİSLERİ İÇİN DENEYİMLİ VE GÜVENİLİR İŞ ORTAĞINIZ İNŞEL

Biyolojik tıbbi madde ve ürünlerin üretimi, kullanılan biyolojik materyaller ve işlemler nedeniyle bazı özel önlemler gerektirmekte olduğundan, tesis tasarımı, yapımı ve kurulan sistemlerin validasyonu, konuyla ilgili geniş bilgi birikimi ve deneyim sahibi olunmasını zorunlu kılmaktadır. İNŞEL uzun yıllardan beri bu alanda deneyim kazanmış bir firma olarak ve uzman kadrosu sayesinde, tasarımdan başlayarak, yapım, işletmeye alma, kalifikasyon, validasyon ve eğitim dahil projenin tüm safhalarında profesyonel nitelikte hizmet verebilmekte ve tüm aşamaları içerecek şekilde anahtar teslimi tesisler kurmaktadır.



BİYOTEKNOLOJİK TESİSLERİN TASARIMI

İNŞEL yaptığı tasarım çalışmaları sırasında, proses akışı ve kontaminasyon risklerini dikkate alarak ürünlerin özelliklerine göre gereken tüm önlemleri almaktadır. Böylelikle, ürünlerin üst düzeyde güvence sağlayan bir ortamda işlem göreceği ve tamamen yasal mevzuata uygun imalat tesisleri tasarlanmaktadır.

GMP kurallarına göre, tesis tasarımı, proseslerin yapısına ve yapılan risk değerlendirmesi sonuçlarına bağlı olarak aşağıdaki örnekleri verilen birçok önlemin alınması gerekmektedir:

- ▶ Üretim, depolama ve kontrol alanlarının ve proses akışının biyolojik yükü ve kontaminasyon risklerini en aza indirecek şekilde tasarlanması
- ▶ Materyal, personel, ürün, ekipman ve atık akışlarının uygun şekilde planlanması
- ▶ Uygun temizoda sınıflandırması yapılması
- ▶ Canlı hücrelerle yapılan işlemlerin bu amaçla ayrılmış alanlarda yapılması
- ▶ Patojenlerle çalışılan alanlar için uygun biyogüvenlik seviyesinin (BSL-3 veya BSL-4) belirlenmesi ve buna göre gerekliliklerin yerine getirilmesi
- ▶ Birden fazla ürünün üretiminde, çapraz kontaminasyonun önlenmesi hedefiyle, tek-kullanımlık malzeme kullanılması, işlemlerin özel kapalı sistemlerde yapılması, yeni bir ürüne geçmeden önce gereken temizlik ve dekontaminasyon yöntemlerinin uygulanması, prosese komşu alanlarda çevrenin mikrobiyel olarak izlenmesi, ürün, ekipman ve malzemelerin kendi alanı dışına çıkışının uygun prosedürlere göre gerçekleştirilmesi ve kampanya şeklinde üretim yapılması
- ▶ İklimlendirme (HVAC) sistemlerinin uygun şekilde dizayn edilmesi ve üretilmesi, gerektiğinde, riskler dikkate alınarak, alana özgü ve %100 taze havalı klima santralleri kullanılması
- ▶ Proses için gereken yardımcı sistemlerin uygun şekilde seçilmesi
- ▶ Temizoda yapısal bileşenlerinin (Duvar, zemin, tavan, malzeme kapısı vb.) doğru seçilmesi
- ▶ Sıvı atık drenaj ve dekontaminasyon sistemlerinin kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon risklerini en aza indirecek şekilde tasarlanması

BİYOTEKNOLOJİK TESİSLERİN İŞLETMEYE ALINMASI VE VALIDASYONU

Biyoteknolojik proseslerin beklenen kalite ve etkinlikte ve hasta için güvenli ürünleri tutarlı ve sürekli olarak ortaya çıkarması için tesisin ve proseslerin validasyonunun yapılması hem çok önemlidir ve hem de yasal bir zorunluluktur. Validasyona yönelik faaliyetlerin tesisin tasarımı safhasında mümkün olduğu kadar önce başlatılması gereklidir. İNŞEL, bu konuda müşterilerine destek olmakta ve tüm süreci kapsayacak şekilde aşağıdaki hizmetleri vermektedir:

- ▶ GMP kurallarına göre tesis için gerekli olan, Validasyon ve Kalifikasyon Ana Planları, Kullanıcı Gereksinim Spesifikasyonları, prosedürler, risk analizleri ve risk değerlendirmeleri, kalifikasyon protokol ve raporları vb. kalite dokümanlarının hazırlanması konusunda eğitim ve destek
- ▶ Kurulumunu yaptığı ve ürün kalitesi üzerinde doğrudan etkili olmayan veya etkisiz (soğutma sistemi, ısıtma sistemi, elektrik sistemleri vb.) sistemlerin işletmeye alınması ve ilgili test raporlarının hazırlanması
- ▶ Kurulumu yapılan ve ürün kalitesi üzerinde doğrudan etkili olan (HVAC, otomasyon sistemi, proses gazları, soğuk odalar vb. kritik) sistemlerin kalifikasyonunun (IQ-Kurulum Kalifikasyonu ve OQ-Operasyonel Kalifikasyonu) yapılması ve ilgili kayıtların oluşturulması
- ▶ Otomasyon (Bina Yönetim) Sistemlerinin GMP ve GAMP (Good Automated Manufacturing Practice) gerekliliklerine göre validasyonu (IQ-Kurulum Kalifikasyonu ve OQ-Operasyonel Kalifikasyonu) ve bu kapsamda gerekli dokümanların hazırlanması
- ▶ Kurulumu yapılan ekipman ve sistemlere yönelik olarak kullanıcı ve bakım ekibinin eğitilmesi
- ▶ GMP eğitimleri verilmesi
- ▶ GMP denetimleri için hazırlık eğitimi verilmesi

İNŞEL Yapı ve Teknik Donatım Sistemleri Ltd. Şti.

İçerenköy Mahallesi, Şehitler Camii Sokak, No: 4
34752 Ataşehir - İstanbul / Türkiye
Tel: +90 216 573 09 35 Faks: +90 216 573 09 96
info@inselltd.com • inselltd.com

Bu bir ilandır.

insan, çevre ve yüksek teknoloji için

Anahtar Teslimi Tesislerde Güvenilir iş ortağınız

İNŞEL



BIYOBENZER İLAÇLARDA AR-GE'DEN REGÜLASYONA

OP. DR. SAMİ TÜRKÖĞLU
TÜRKİYE İLAÇ SANAYİİ DERNEĞİ
GENEL SEKRETER

[TİSD olarak, ilgili resmi ve akademik kurumlar ile endüstride Ar-Ge ve biyoteknoloji çalışmalarının desteklenmesi konusunda iş birliği yapmak en önemli faaliyet alanlarımızdandır.](#)

Biyoteknolojik ilaçlar üretimleri ile ülkemizde ihtiyaç duyulan, öncelik taşıyan, ulusal ve uluslararası düzeyde yüksek katma değeri olan ilaçları içermektedir. Son 30 yılda biyoteknolojik ilaçların insan sağlığı üzerinde çok büyük bir etkisi olmuştur. 80'li yıllarda piyasaya çıkan insülin ve büyüme hormonu preparatlarından sonra 90'lı yıllarda monoklonal antikorlar, rekombinant aşılarda, daha sonra gen tedavisi ürünleri ve hücre tedavilerinin gündeme gelmesiyle biyoteknolojik ilaçların toplam pazardaki payı giderek artmıştır. Türkiye'de biyoteknolojik ilaçların reçeteli ilaç pazarı içerisinde değer bazındaki payı 2020 yılında yaklaşık %25'tir.

2022 yılında en üst sıradaki 100 ilacın çok büyük bir kısmının biyolojik ürünler olacağı tahmin edilmektedir. Şu anda tedavi edilemeyen pek çok hastalığın patofizyolojisi anlaşıldıkça bu yenilikler tedavide daha çok yer bulacaktır.

Türkiye, dünyada biyoteknolojik ilaç regülasyonlarını erken adapte eden ülkelerin başında gelmesine rağmen, biyoteknolojik ilaç üretiminde maalesef çok arka sıralarda yer almaktadır.

Biyoteknolojik ilaç üretiminin ülkemizde gerçekleştirilmesi, geleceğimizin en önemli stratejik planlarından birisidir. TİSD olarak, ilgili resmi ve akademik kurumlar ile endüstride Ar-Ge ve biyoteknoloji faaliyetlerinin desteklenmesi konusunda işbirliği yapmak en önemli faaliyet alanlarımızdandır. Bu alandaki çalışmalarımıza 2000'li yıllarda başladık. Önceliğimiz, biyoteknolojik ürünlerin Türkiye'de geliştirilmesi ve rekabetçi maliyetlerle üretilmesi. Bu alandaki yerel üretimin artırılması halinde, hastaların biyoteknolojik ürünlere

erişimi kolaylaştıracak, kamu sağlık bütçelerinin daha verimli kullanılması ve ilaç ithalatına bağlı dış ticaret açığının azaltılması gibi olumlu gelişmeler hayata geçecektir.

Biyoteknolojik ilaçlar için Proje Destek Programları, On Birinci Kalkınma Planı (2019-2023) kapsamında da bu amaçla aşağıdaki maddelere yer verilmiştir:

2.2.1.2.2. İlaç ve Tıbbi Cihaz b. Politika ve Tedbirler

364. Kalkınma Planının Biyoteknolojik ilaçlar gibi yüksek teknoloji gerektiren alanlar başta olmak üzere Ar-Ge, üretim, nitelikli insan kaynağı ve mevzuat konularında ülkemizde gerekli ekosistem oluşturulacaktır.

364.3. Kimyasal, bitkisel, biyolojik ve radyofarmasötik (nükleer) hammaddelerin üretimine yönelik altyapı geliştirilecektir.

364.4. Biyoteknolojik ilaçlara yönelik Ar-Ge faaliyetlerinin artırılması amacıyla, altyapı ve yetkinliklerin geliştirilmesi sağlanacaktır.

Ülkemizde biyoteknolojik ilaç üretimi yatırımları sadece yerli firmalar tarafından yapılmaktadır.

Biyoteknolojik ürünlerin hammaddesi kimyasal kaynaklı değil canlı organizma olduğu için bu ürünlerin hem geliştirilmesi hem de üretilmesi önemli bir inovasyon, teknoloji birikimi ve yatırım gerektirmektedir.

Biyoteknolojik üretim teknolojisine ve ürünlerine sahip, Türkiye'de yaklaşık 30 yıldır biyoteknolojik ilaç satış/pazarlama faaliyeti yürüten hiçbir yabancı firma ülkemizde biyoteknolojik ilaç hammadde yatırım girişimi yapmamıştır. Biyoteknolojik ilaç üretimi yatırımları sadece yerli firmalar tarafından yapılmaktadır.

Sosyal Güvenlik Kurumu-Kamu Hastaneleri Birliği-Genel Sağlık Sigortaları gibi kurumların yerel hammadde üreticilerine pozitif ayrımcılık yapması 2023 Stratejik Biyoteknoloji hedefine ulaşabilmesi ve özel sektörün yatırımlarının devamı için şarttır.

Biyobenzer ve referans biyoteknolojik ilaçların etkin maddesi temelde aynı biyolojik

madde olmakla beraber, üretim metodlarından dolayı bazı küçük farklılıklar gösterebilmektedirler. Onay süreci sırasında biyobenzer ve referans biyoteknolojik ilacın söz konusu değişkenlik ve diğer farklılıklarının, etkinliği ve güvenliği etkilemiyor olduklarının ispatlanması istenir.

Türkiye pazarında ruhsatlı biyobenzer ürünler, absiksımab, adalimumab, enoksaparin sodyum, epoetin alfa, filgrastim, infliksımab, insülin glargine, rituksımab, rekombinant insan epidermal büyüme faktörü, rituksımab, somatropin, trastuzumab içeren ürünlerdir. Türkiye'de üretimi olanlar; enoksaparin sodyum, epoetin alfa, filgrastim, infliksımab ve insülin glargine olup biyobenzer ürünlerin sayısının önümüzdeki dönemlerde hızla artması hedeflenmektedir.

Sermaye yatırımı gereken bu yerelleştirme projelerinin başarısı, firmaların üzerindeki finansal yükün kamu iş birliği ile en aza indirilmesi ile gerçekleştirilebilir.

Bu kapsamda yapılması gerekenler; yerli üretilen ürünler için kamu alım garantisinin sağlanması, pazara hızlı çıkılması için hızlandırılmış onay prosedürlerinin uygulanması; ürün fiyatlarındaki sürekli düşüş maliyetlerin satış fiyatına eşit olmasına neden olduğu için, anlaşma süresince ürün fiyatlarının sabit tutulması, ihale düzenlemelerinin yapılması şeklinde sıralanabilir.

Yerli üretim yatırımı yapan firmalara yerli klinik çalışma yapılması şartı ile klinik çalışmalarda kullanılan referans ürün ve diğer klinik çalışma kalemlerinde destek sağlanması da önemli destek kalemlerinden biridir.

Mevzuatla ilgili düzenleme önerileri

Biyoteknolojik ilaçlar için uygulanacak mevzuatın ülkemizin ihtiyaçlarına özel oluşturulması gerekmektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından halen yürütülen düzenlemelerin devamı ve iyileştirilmesi biyoteknolojide güçlü bir ülke olmamız için elzemdir.

Ayrıca,

Yurtiçi biyoteknolojik üretim yatırımı yapan firmaların dosyalarına en yüksek önceliğin verilmesi

Özellikle yerel üretim yatırımı yapan firmalara fiyatlandırma konusunda taahhüt sağlanması

Yurtdışı fiyatlandırma konusunda Türkiye fiyatlarının referans olarak alınması riskine karşı firmalar ile stratejik plan yapılması

Ruhsatlandırma sürecini hızlandıracak farklı alternatif mevzuat kurallarının yazılmasında güncel ve gelecekteki teknolojik ve bilimsel verilerin göz önüne alınması,

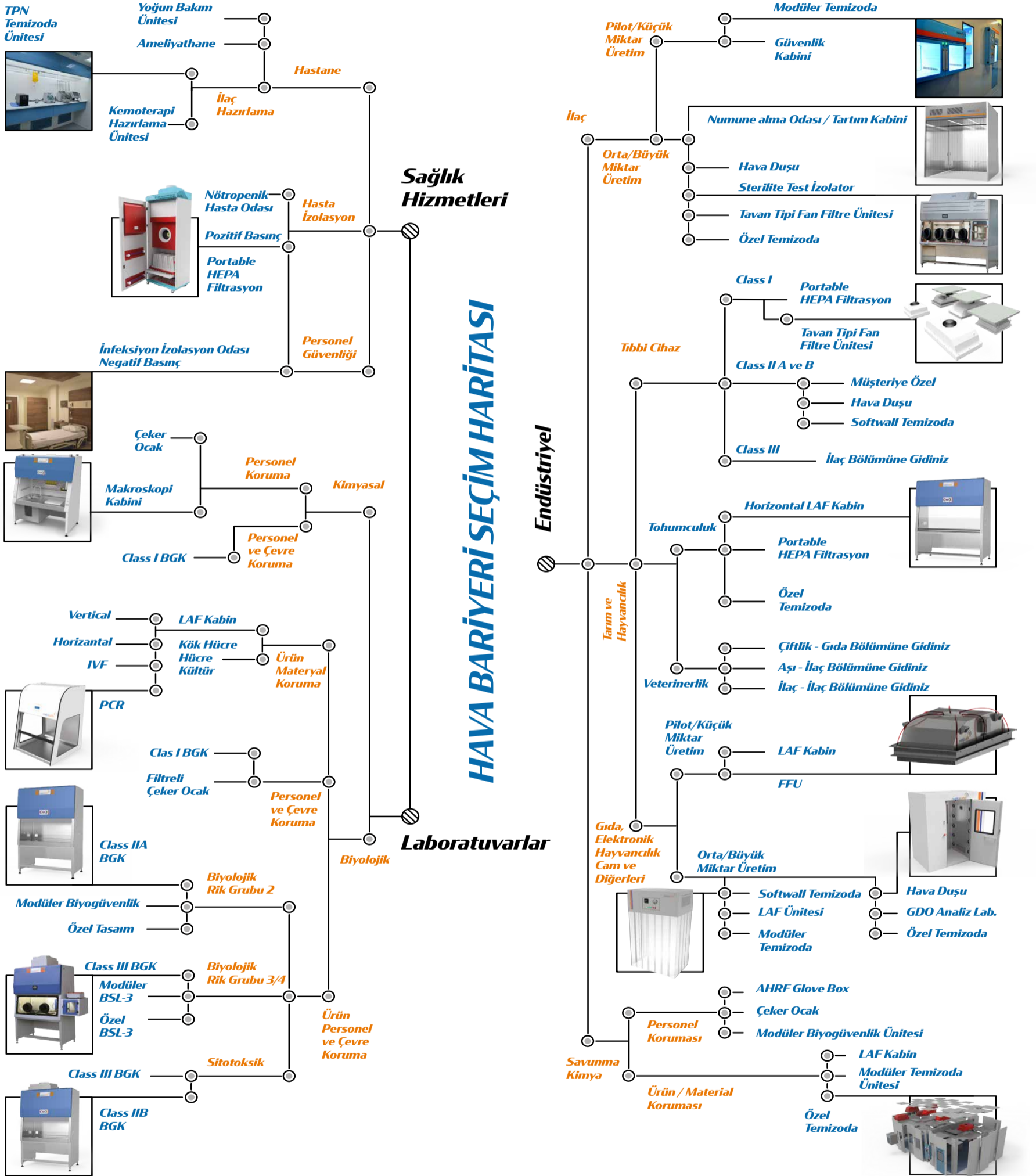
gibi düzenlemeler sektörümüzün bu alandaki faaliyetlerini destekleyecektir.

AR-GE alanında yapılabilecek destekler

İlaç şirketleri biyoteknolojik ilaçlardaki büyümeyi ve potansiyeli dikkate alarak bu alandaki Ar-Ge çalışmalarını hızlandırmıştır. AR-GE merkezlerimizdeki tüm çalışmalarımızın uzun süreli sosyal güvenlik ve vergi muafiyeti desteklerinin devam edilmesi, her türlü ekipmanın vergiden muaf olması gibi teşvikler firmaların bu alandaki çalışmalarının sürekliliği için önem taşımaktadır.

TİSD olarak biyoteknolojiye geleceğin olmazsa olmaz teknolojilerinden biri olarak görüyoruz. Biyoteknolojik ilaç üretiminde başarılı olmak için öncelikle Türkiye'ye biyoteknoloji ekosistemini kurmamız gerektiğine inanıyoruz. Bu sistemin en önemli değeri ise insan kaynağı. Şu anda ülkemizde bulunmayan ve biyoteknolojik ilaç üretimini bilen kalifiye insan yetiştirmek için verdiğimiz eğitimler çabalarımızın büyük bir kısmını oluşturuyor.

Firma	Hammadde Üretim Yatırımı
Firma 1	Yok
Firma 2	1000 Lt
Firma 3	Yok
Firma 4	Yok
Firma 5	500 Lt
Firma 6	Yok
Firma 7	Yok
Firma 8	Yok
Firma 9	Yok
Firma 10	Yok
Firma 11	2000 Lt
Firma 12	Yok
Firma 13	600 Lt
Firma 14	Yok



BİYOBENZER İLAÇLARIN YASAL MEVZUATLARI

AV. ŞAFAK HERDEM

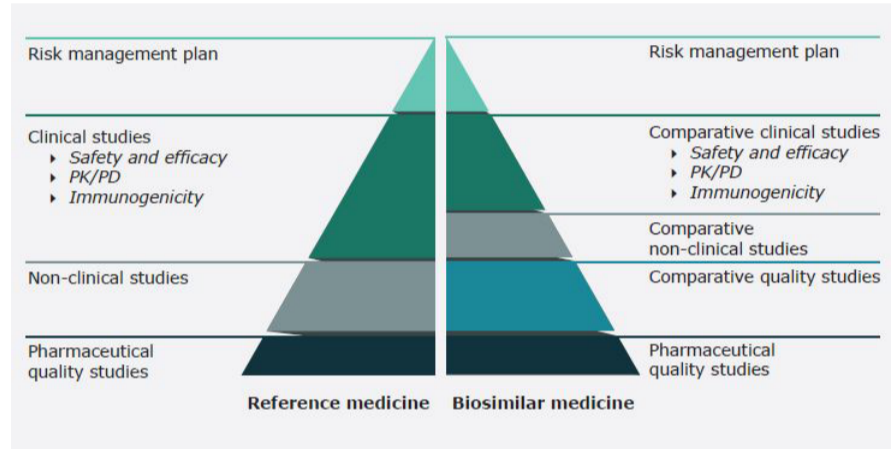
Sağlık sektörünün sacayakları olan medikal teknolojiler, ilaç ve biyoteknoloji alanlarında Avrupa Patent Ofisi'ne (EPO) 2019 yılında yapılan patent başvuruları, tüm alanlar içerisinde ilk onda yer almaktadır.



Source: EPO, Statistik 27.1.2020

Biyolojik ürünler, global sağlık otoritelerince farklı tanımlara sahip olmakla birlikte, mikroorganizma, bitki hücresi veya hayvan hücresi gibi canlı bir sistemde biyoteknoloji yoluyla üretilen ve karakterize edilmesi genellikle küçük moleküllü ilaçlardan daha zor olan genellikle büyük, karmaşık moleküllerdir. Günümüzde sağlık hizmetlerine erişimin artırılmasına yönelik global odaklanma ve bilim ve teknoloji alanındaki gelişmelerle birlikte biyolojik ilaç pazarının büyük kısmını oluşturan patentlerin yakın zamanda sona erecek olmasının da etkisiyle, dünyada ve ülkemizde biyoteknolojik ilaç pazarı giderek büyümektedir. 2018 yılında yaklaşık 2 milyar Amerikan Doları değerinde olan Çin biyobenzer pazarının 2025 yılına kadar yılda %20-25 büyüyerek 8 milyar Amerikan Doları sınırını aşması, 2018 yılında 200 milyon Amerikan Doları değerinde olan Türkiye biyobenzer pazarının ise yılda %10-15 büyüyerek 500 milyon Amerikan Doları değerine ulaşması öngörülmektedir.

sürülmüş olan bir referans biyolojik ilaca benzer olduğu karşılaştırılabilirlik çalışmaları ile kanıtlanmış tıbbi ürün olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik ilaçların doğal değişkenliğinin ilacın çalışma şeklini veya güvenliğini etkilememesini sağlamak için üretim aşamasında sıkı kontroller öngörülmüş olup bu sıkı kriterlerin benzer şekilde biyobenzer ilaçlara da uygulanmasını gerektiren regülasyonlar mevcuttur. Bu kapsamda biyobenzerlerin geliştirilmesi büyük ölçüde karşılaştırılabilirlik çalışmalarına dayanmaktadır ve referans ürün ile biyobenzer arasında nitelik, güvenlik ve etkililik açısından önemli bir fark olmaması aranmaktadır.



Biyobenzerlerin Avrupa Birliği'nde kullanım için piyasaya sürülmesi, son onay Avrupa Birliği Komisyonu tarafından yapılmak suretiyle merkezi onay sistemine tabi olup kural olarak karşılaştırılabilirlik çalışmalarına Avrupa İlaç Dairesi (EMA) tarafından ruhsatlandırılmış tek bir referans ürün esas alınmaktaysa da klinik araştırmaların tekrarından kaçınmak için Avrupa Birliği dışında ruhsatlandırılmış bir ürünün re-

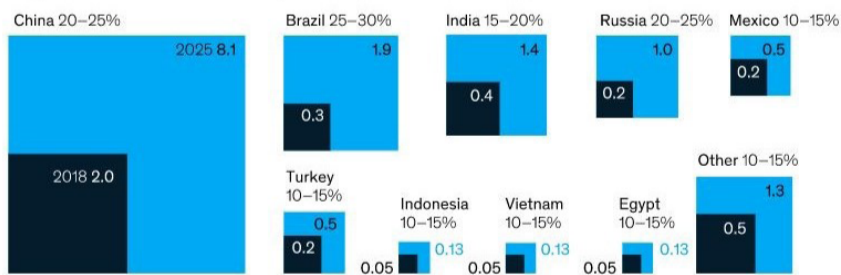
ferans biyoterapötik ürün ile benzer biyoterapötik ürünün değiştirilebilirliği, etiketleme ve reçete bilgileri gibi hususların ise ulusal düzenleyici otoritelere belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir.

2009 tarihli Biyolojik Fiyat Rekabeti ve İnovasyon Yasası (BPCI Act) ile Amerika Birleşik Devletleri'nde biyobenzer olduğu veya Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı bir biyolojik ürünle değiştirilebilir olduğu ortaya koyulan biyolojik ürünler için kısıtlanmış bir ruhsatlandırma yolu oluşturulmuştur. Bu kapsamda biyobenzer, referans biyolojik ürünle güvenlilik, saflık

dan 2015 yılında biyobenzerlerin araştırılması, geliştirilmesi ve değerlendirilmesi için ilkeleri, referans ürünlerin kullanım yöntemini, farmasötik, klinik olmayan, klinik çalışmalar ile bunların değerlendirilme yöntemini ortaya koyan bir rehber yayımlanmış olup yakın zamanda biyobenzerlere ilişkin yaygın olarak ele alınan referans ilaç, karşılaştırılabilirlik gibi konularda rehberler yayımlanmıştır. Buna göre biyobenzer, halihazırda CFDA tarafından ruhsatlandırılmış orijinal ürünle aynı aminoasit yapıya sahip olan ve kalite, güvenlik ve etkililik açısından benzer biyoterapötik ürün olarak tanımlanmaktadır. FDA ve EMA yaklaşımlarından farklı olarak CFDA dışında bir kurumca onaylanan biyolojik ürünlerin, yahut CFDA onaylı bir biyobenzerin ise tek başına referans ürün olarak kullanılması mümkün değildir. İlaveten, biyobenzerlerin ruhsatlandırılma başvuruları yeni ilaç başvuruları ile aynı yöntemde tabi olup başvuruda ürünün biyobenzer olduğunun belirtilmesi gerekmektedir.

Türkiye'de sağlık alanındaki pek çok mevzuat gibi, biyobenzerlere ilişkin düzenlemeler de Avrupa Birliği regülasyonları ile paralellik arz etmektedir. Bu kapsamda 2001/83/AT sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler Hakkındaki Avrupa Parlamentosu ve Konsey Direktifi'ne uyumlu olarak hazırlanan ve 2005 yılında yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'ne dayanılarak, Benzer Biyolojik Tıbbi Farmasötik Ürünlerin Ruhsatlandırma Kriterlerini belirlemek amacıyla 2008 yılında Biyobenzer Tıbbi Ürünlerle İlişkin Kılavuz ("Kılavuz") yürürlüğe konulmuştur. Bu kapsamda biyobenzer ilaç, konusaltı biyolojik referans bir ilaca benzerlik gösteren ilaçlara verilen ad olarak tanımlanmakta, referans biyolojik tıbbi ürünün ise idari, kalite, ve klinik verileri de kapsayacak şekilde tam başvuru ülkemiz dışında ilgili otoriteye yapılmış ruhsatlı bir ürün olması aranmaktadır.

Projected biosimilar-market size, \$ billion, year-on-year market growth, 2018–25, annual % increase



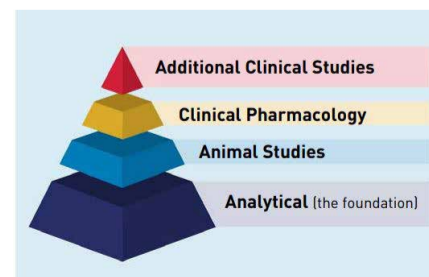
Jenerik ilaçlar, orijinal bir kimyasal ilaç etken maddesinin eşdeğeri veya birebir kopyası iken biyolojik kaynakların doğası gereği ve her üreticiye özgü üretim sürecinden dolayı, biyobenzer ve referans biyolojik ilaç arasında bazı farklılıklar oluşabilmektedir. Nitekim global sağlık otoritelerinin biyobenzer ve referans ürün tanımları, ruhsatlandırma süreci, eşdeğerlik ve isimlendirme yaklaşımı farklılık gösterebilmektedir.

Avrupa Birliği regülasyonlarında benzer biyolojik uygulamalar temelini 2001/83/AT sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler Hakkındaki Avrupa Parlamentosu ve Konsey Direktifi ile 726/2004/AT sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Koşullu Ruhsat Hakkındaki Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü'nden almakta olup ayrıca bu kapsamda pek çok rehber yayımlanmıştır. Bu kapsamda biyobenzer ilaç, Avrupa Ekonomik Alanı'nda piyasaya

referans alınması da söz konusu olabilmektedir. Avrupa Birliği ve EMA yaklaşımında değiştirilebilirlik, aynı klinik etkiye sahip olması beklenen bir ilacı başka bir ilaçla değiştirme olasılığını ifade etmekle bu, bir referans ürünü biyobenzerle (veya tam tersi) değiştirmek veya bir biyobenzerini diğeriyle değiştirmek anlamına gelebilmektedir. Biyobenzerler bakımından değiştirilebilirliğe izin verilmesi, ulusal düzeyde yapılacak regülasyona tabidir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından da biyolojik standardizasyon çalışmaları kapsamında Biyobenzerlerin Değerlendirilmesine İlişkin Rehber yayımlanmış olup benzer biyoterapötik ürün ruhsatlandırılmasına ilişkin kararları destekleyen kanıt standardının, ürünlerin halk sağlığı amaçları için kabul edilebilir kalite, güvenlik ve etkililik düzeylerinin karşılanması için yeterli olma-

ve etkinlik açısından klinik olarak anlamlı farklılıkları olmadığı ortaya koyulan biyolojik ürün olarak tanımlanmaktadır. Referans ürünün ise güvenliğini ve etkililiğini göstermek için gerekli tüm verileri ve bilgileri içermesi gereken bağımsız bir başvuru ile FDA tarafından onaylanmış olması gerekmektedir. FDA tarafından onaylanmamış bir referans ürün esas alınması durumunda biyobenzer, FDA onaylı benzer referans ürün ve ABD dışında ruhsatlandırılmış referans ürün arasında üçlü karşılaştırmalı çalışma yapılması mümkündür. Karşılaştırmalı veriler, ürünlerin ayrıntılı analitik (yapısal ve işlevsel) karakterizasyonu ve karşılaştırması ile başlayan aşamalı bir şekilde oluşturulmakta ve değerlendirilmektedir (Görsel 4). Dolayısıyla, biyobenzerin FDA onaylı referans üründen klinik olarak anlamlı farklılıkları olmadığını gösteren bir üretici, referans ürünle aynı klinik olmayan ve klinik verilerin tam profilini oluşturmak yerine FDA'nın referans ürün için gerçekleştirdiği güvenlilik ve etkililik tespitine dayanabilecektir. Değiştirilebilir ürünler bakımından sağlanması gereken başka kriterlerin yanı sıra biyobenzerin herhangi bir hastada referans ürünle aynı klinik sonuçları üretmesinin beklendiği ortaya koyulmalıdır. Bu kapsamda, değiştirilebilir ürünlerin reçete eden yetkilinin inisiyatifi dışında birbirleriyle değiştirilmesi mümkündür.



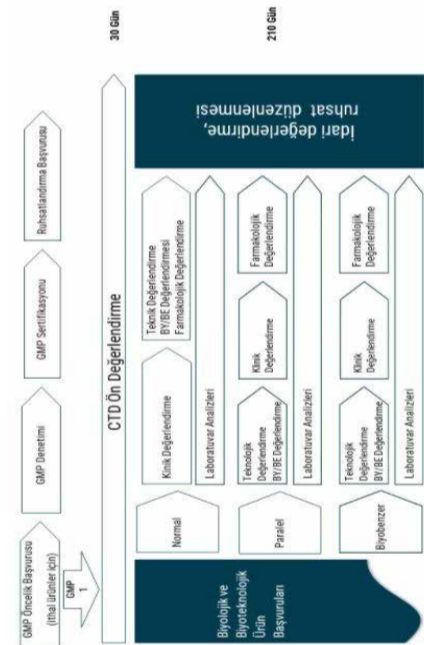
Çin Gıda ve İlaç Dairesi ("CFDA") tarafın-

Açıklandığı üzere FDA ve EMA, klinik olmayan in vivo çalışmaların ve klinik çalışmaların kapsamını azaltmak maksadıyla biyobenzerler bakımından aşamalı bir yaklaşım benimsemektedir. Ancak, fizyokimyasal, biyolojik ve klinik olmayan in vitro verileri içeren önceki adım(lar)da elde edilen kanıtların yeterli düzeyde olması aranmaktadır. Karşılaştırılabilirlik bakımından CFDA de önce analitik, sonra klinik olmayan ve ardından klinik çalışmalar yapılmasını öngören aşamalı bir yaklaşım benimsemektedir. Kılavuz uyarınca, biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerin karmaşıklığına bağlı olarak biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırılmasında jenerik yaklaşımın uygun olmadığı, kalite güvenlik ve etkinlik açısından karşılaştırılabilirlik çalışmaları yapılması gerektiği belirtilmiş olup bu kapsamda ruhsat dosyası hazırlanmasında farklılıkları ortaya koyan tabloya yer verilmiştir.

	Klasik Eşdeğer Ürün	Biyobenzer Ürün	Yeni Ürün (Tam Dosya)
Kalite	"Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri" Referans ürünüle karşılaştırılması	"Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri" Referans ürünüle kapsamlı olarak karşılaştırılması	Tam ve Bağımsız ürünün dosya bilgileri
Klinik Öncesi		Kısıtlı program, molekülün farmasölojik etkiğine bağlı olarak toksisite çalışması (4 hafta), Lokal tolerans, PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik)	Klinik Öncesi Tam çalışma
Klinik		Faz I: PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik) Faz II çalışması gerekmektedir Gerekliğinde her bir endikasyonda faz III çalışması Risk Yönetim Planı	Faz I Faz II Tüm endikasyonlardaki faz III çalışması Risk Yönetim Planı

Çin regülasyonlarında biyobenzerlerin isimlendirilmesine ilişkin bir düzenlemeye yer verilememekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği'nde ise hastaların rekabetçi ve güvenli bir biyobenzer pazarından yararlanmalarını sağlamak amacıyla isimlendirme konusunda gereklilikler regüledir. Örneğin Avrupa Birliği regülasyonları kapsamında tüm biyolojik ilaçların klinik kullanım sırasında ve tedarik zincirinin tüm seviyelerinde ürün ve parti izlenebilirliğini sağlamak adına, biyobenzerlerin etken madde adı ile birlikte bir de ticari veya marka adı kullanılarak isimlendirilmesi gerekmektedir. Kılavuz uyarınca da, biyobenzer ilaçlar sadece ticari ismi, görünüş ve ambalajlama özellikleri açısından biyolojik referans ilaçlardan farklılık göstermektedir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nca (TİTCK) biyobenzerlerin ruhsatlandırılmasında EMA veya FDA uygulamalarına benzer şekilde aşamalı bir yöntem izlenmektedir (Görsel 6). İlaveten, 2001/83/AT sayılı beşeri tıbbi ürünler hakkındaki Avrupa Parlamentosu ve Konsey Direktifi ile 726/2004/AT sayılı beşeri tıbbi ürünler için koşullu ruhsat hakkındaki Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü'ne uyum çalışmaları kapsamında TİTCK resmi internet sitesinde taslak Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ve taslak Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz yayımlanmış olup bu mevzuat henüz yürürlüğe girmemiştir.



Görüldüğü üzere düzenleyici otoritelerin çoğu biyobenzer ilaçların ruhsatlandırılması için kısıtlanmış yöntemleri tercih etse de biyobenzerleri piyasaya sunmaya hazır hale getirmenin kendine has zorlukları bulunduğu ortadadır. İlaveten, referans ürünle değiştirilebilirlik ve karşılaştırılabilirlik bakımından detaylı regülasyon ve kriterler nedeniyle biyobenzerlerin referans ürünleriyle terapötik eşdeğerler olarak değil, terapötik alternatifler olarak rekabet etmesi gerekmektedir.

Başvurular

- ▶ Chen Y., Lehmann A., & da Silva, J. S. What's next for biosimilars in emerging markets? Erişim tarihi 03.01.2021. McKinsey&Company: <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/whats-next-for-biosimilars-in-emerging-markets>
- ▶ WHO. Expert Committee on Biological Standardization Sixtieth Report Annex 2: Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Erişim tarihi 03.01.2021. https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1

- ▶ EMA. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1.) Erişim tarihi 03.01.2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
- ▶ EMA. (2019) Biosimilars in the EU Information Guide for Healthcare Professionals.
- ▶ İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz 07.08.2008.
- ▶ Kumar R, Sigala S, Malgarini RB, Pimpinella G, Pani L, et al. (2015) Biosimilars: Regulatory Status and Implications across the World. J Pharmacovigilance S3: 002.
- ▶ FDA. Biological Product Definitions.
- ▶ FDA. Biosimilar Product Regulatory Review and Approval.
- ▶ TİTCK. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Taslağı. Erişim tarihi 03.01.2021. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/beseri-tibbi-urunler-ruh-satlandirma-yonetmeliği-taslağı-27122018172955>

- ▶ TİTCK. Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz Taslağı. Erişim tarihi 03.01.2021. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/biyobenzer-tibbi-urunler-hakkında-kılavuz-taslağı-27122018173016>
- ▶ EPO. Patent Index 2019 Statistics at a Glance. Erişim tarihi 09.01.2021. [http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/BC45C92E5C077B-10C1258527004E95C0/\\$File/Patent_Index_2019_statistics_at_a_glance_en.pdf](http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/BC45C92E5C077B-10C1258527004E95C0/$File/Patent_Index_2019_statistics_at_a_glance_en.pdf)
- ▶ FDA. Biosimilars. Erişim tarihi 03.01.2021. <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>
- ▶ TİTCK. İlaç Ruhsatlandırma. Erişim tarihi 03.01.2021. <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanları/ilac/ilac-ruhsatlandırma>

Av. Şafak HERDEM

HERDEM Avukatlık Bürosu kurucu ortağı olan Şafak Herdem, yurtiçinde ve yurtdışında özellikle savunma sanayi, yenilikçi teknolojiler ve uluslararası ticaret alanlarında hukuki danışmanlık hizmetleri vermekle, Bilgi Üniversitesi'nde de öğretim görevlisidir. Uluslararası Barolar Birliği ve Amerikan Barolar Birliği üyelikleri de bulunan Herdem'in aynı zamanda Savunma Sanayi Hukuku adında bir de eseri bulunmaktadır.



Validation & Monitoring Solutions

TrackSense® LyoPro

Revolutionize your Freeze Drying Process





- The most compact data logger for lyophilization
- Live data logging
- More than 100 loggers in one study
- Fits all vial sizes from 2R to 100R as well as custom vials
- Battery-operated storage with a capacity of 100,000 samples
- Easy to handle and place in the process
- FDA, ISO9001 and GAMP compliant



KVS Kaya Validasyon Sistemleri

Global Expertise with Local Reach

Kaya Validasyon Sistemleri
www.kvs.com.tr

BİYOBENZER İLAÇLAR

PROF. DR. ALİ DEMİR SEZER

MARMARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANI

Değerli okuyucular sizleri bu sayıda editörlüğünü yaptığım ve alanında uzman öğretim üye ve katılımcılarla birlikte ilaç sanayinin güncel konusu olan Biyobenzer ilaçlar hakkında bilgilendirmeyi amaçladık.

Biyolojik ilaçlar biyoteknolojik yöntemler kullanarak canlı organizma veya hücrelerden elde edilen ilaçlardır. Avrupa İlaç Ajansının (EMA) tanımına göre biyolojik ilaç, etken maddesi niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimyasal biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş üründür. Bu tanım altına biyolojikler diye adlandırılan ürünler kapsamına direkt doğal kaynak olan canlıdan elde edilen veya biyoteknolojik yöntemler kullanılarak elde edilen biyoteknolojik ürünler de girmektedir.

Diğer bir ifade ile;

Biyolojikler (Biologics)

Biyoteknoloji kullanarak canlı organizma veya hücrelerden elde edilen ilaçlardır.

Biyolojikler (Biologics, Biologicals)
Biyofarmasötikler (Biopharmaceuticals)
Biyolojik Tıbbi Ürünler (Biologic Medicinal Products)
Terapötik Biyolojik Ürünler (Therapeutic Biologic Products)

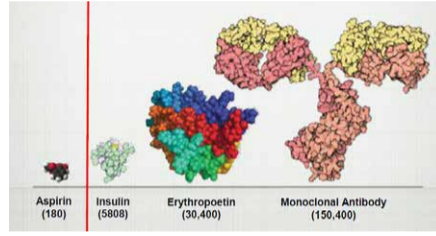
Biyolojik kaynaklardan elde edilen ürünler:
Biyoteknolojik ürünler:

Bu ürünler;

- İmmünojenik ürünler (aşı, anti serum ve allerjenler),
- Kan ürünleri,
- Rekombinant DNA teknolojisi prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde, transforme memeli hücreleri de dahil olmak üzere biyolojik olarak aktif proteinlerdeki kodlayan genlerin kontrollü ekspresyonu, hibridoma ve monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünler,
- İleri tıbbi tedavi ürünleri,
- Etkin maddenin doğrudan kendisinden türetilmediği reaktifler; kültür ortamı dana fetüs serumu, katkı maddeleri vb.

Biyolojik İlaçla Küçük Moleküllü İlaç Arasındaki Farklar Nelerdir?

- Konvansiyonel ilaçlara göre kompleks yapıdaki moleküllerdir (protein ve peptidler)
- Canlı dokularda üretilirler
- Biyofiziksel ürünlerdir
- Tanımlamak için farklı analitik metod ve cihazlar gerekir
- İmmünojeniktirler



Biyobenzer ilaç ise ruhsatlandırılmış referans tıbbi ürüne "benzer" yeni bir biyolojik tıbbi ürün olarak tanımlanmaktadır. Biyobenzer; Benzer = referans biyolojik ürün ile karşılaştırılabilir veya benzer etkinliğe ve güvenilirlik profiline sahip üründür. Yine EMA tanımına göre biyobenzer ürünlerin etkin maddeleri, ilgili biyolojik referans ilaçların benzeridir. Biyobenzer ve biyolojik referans ilaçlar genel olarak aynı güçte aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanılır. Biyobenzer ilaçlar biyoşeydeğer değillerdir. Biyobenzer ilaçlar sadece ticari ismi, görünüş ve ambalajlama özellikleri açısından, biyolojik referans ilaçlardan farklılık göstermektedirler.

EMA tanımına göre;

- Bir biyobenzer ürün, onaylanmış biyolojik tıbbi ürüne benzer olan üründür.
- Biyobenzer tıbbi ürünün aktif maddesi, biyolojik referans tıbbi ürünlerden birisine benzerdir.
- Biyobenzer tıbbi ürünün ismi, görünüş ve ambalajı referans materyelden farklıdır.
- Farklı inaktif maddeler içerebilir. Kısaca, geçerli kurumlarca tanınmış bir referans ürünle analitik ve klinik karşılaştırılabilirliği takiben onaylanan biyofarmasötik ürünü tanımlamak için kullanılmıştır.

Biyobenzerler Aynı Olabilir Mi?

- Üretim süreçlerindeki değişikliğe bağlı olarak mikroheterojenite kaçınılmaz.
- Ürün serileri arasında farklılık vardır mıdır?
- Mikroheterojenite benzemezlik oranını artırabilir mi?

Yukarıdaki temel sorular çok önemlidir. Zira biyobenzer ilaçlarda biyoteknolojik ilacın bir bölümünü oluşturdukları için temel materyal canlıdır ve gerek Ar-Ge safhaları gerekse de scale-up dediğimiz üretim sırasında ölçek büyütme safhalarında otoritenin belirlediği sınırlarda mikroheterojenite kaçınılmazdır.

Analitik Yöntemler

Biyobenzerlerde kalite, güvenlik ve etkinlik parametreleri çok önemlidir. Zira üretilen terapötik proteinin kalitesi etkinlik ve güvenliği etkiler. Bu nedenle bir biyoteknolo-

Amino Acid Sequence	Glycan Analysis	Physicochemical Properties/Purity
Peptide Mapping by LC-ESI-MS/MS, MALDI-MS/MS, UV	Monosaccharide Content	Amino Acid Analysis – Content and Composition
Quantitative PTM Analysis (Deamidation, oxidation, glycation...)	Sialic Acid Content	Extinction coefficient/ UV VIS - Quantity
Disulfide Bridging analysis	Glycan Mapping –MALDI, HPAEC or NP-HPLC	IEF gel/cIEF – Charge Variants
N/O-Glycosylation Site determination	Linkage Analysis GC-MS	SDS-PAGE/cSDS - Size
N/C-terminal sequencing MALDI ISD	Glycopeptide mapping	RP-HPLC/IEC-HPLC - Purity
Intact molecular weight MALDI or LCESI		CD - Conformation
N-terminal sequencing by Edman		SEC-MALLS/AUC - Aggregation 2D PAGE - Purity
		Western Blot - Specificity
		Fluorescence - Conformation

jik ilacın biyobenzer olduğu klinik ve klinik öncesi bazı testler ile teyit edilip saptanmalıdır. Klinik öncesi ve analitik metodların kullanılması ile protein yapısının bire bir referans ilaçla aynı olduğunun in vitro koşullarda sağlanmasının ardından biyobenzerin otoritelerce gerekliliğe göre pre-klinik testler ile klinik öncesi değerlendirilmesi gerekir. Bu safhalardan geçen biyobenzer Faz çalışmalarına tabi tutulur ve biyobenzerler için Faz 1 ve Faz 3 çalışmaları önemlidir. Faz1'deki çalışmaların temel amacı güvenliğinin araştırılmasıdır. Bu nedenle ilacın farmakokinetik özellikleri, biyoyararlanımı, toksisitesi, farmakolojik etkileri az sayıda sağlıklı gönüllüde araştırılır. Faz3 'de ise Faz 2'ye oranla daha çok sayıda hasta grubunda ilacın etkisi araştırılır. Burada amaç plasebo kontrollü çalışmalarla güvenliliği, karşılaştırmalı çalışmalarla etkinliği araştırmak aynı zamanda yan etkilerin izlenmesidir.

Biyolojik Ürünler İçin Farklı İki Yaklaşım

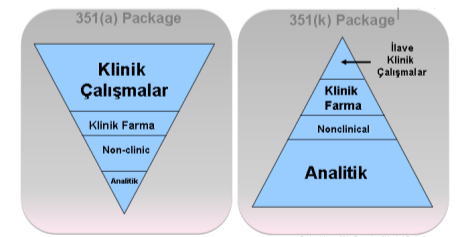
Referans ürün yerine tedavi esnasında biyobenzer ürün kullanılması EMA biyobenzerlerin ve orijinal biyolojik ilacın birbiri yerine kullanılması hakkında herhangi bir bağlayıcılık gündeme getirmemiştir.

Nitelik	Metodlar
Birincil yapı (Peptid haritası, aminoasit dizi analizi), immünojenite site (immünoasay)	IE, HPLC, jel elektroforez
Etkinlik	Hücre bazlı biyoasay, gen ekspresyon biyoasay, ADCC, CDC
Konformasyon	Yalın uzak UV sınırlar Dikromizm Spektroskopisi, Fourier Dönüştürme İnfrarad Spektroskopisi, X-ray kristalografi, Diferansiyel Taramalı Kalorimetri
Glikozilasyon	Monosakkarit konpozisyon analizi, oligosakkarit profili, CE, LC-MS, MS/MS, ESI, MALDI-TOF
Polimerizasyon	MS ile peptid haritalama
Trunkasyon	SE-HPLC, jel elektroforez, AUC,
Glikasyon	MS ile peptid haritalama, RP-HPLC
Pegilasyon	HPLC, CE
Aggregasyon	SE-HPLC, jel elektroforez, ısıp varlığı, AUC
Oksidasyon	MS ile peptid haritalama
Deaminasyon	Kapiller IEF, MS ile peptid haritalama, CEX-HPLC, C-terminal lizinin yanlı katılma a
Konak Hücre Proteinleri	ELISA, DNA, endotoksin
Bağlanma	Hücre denemeleri, spektroskopisi, ELISA
Biyolojik Aktivite	Hücre denemeleri, hücre kültürleri

Biyolojiklerin Kalite, Etkinlik ve Güvenlik Değerlendirme Metodları

Fakat biyobenzer ile orijinal ürün arasındaki tekrarlanan değişimler immünojeniteyi artırma riskinde beraberinde getirebilir. Dolayısı ile genel görüş biyofarmasötiklerde otomatik yer değiştirmesi hekim reçetesi olmadan uygulanmamalıdır şeklindedir.

Sonuç olarak biyolojik kaynaklı farmasötiklerin yapılarının ve türevlerinin kompleks olması nedeni ile üreticiler açısından üründe farklılıklar yaşanabilmektedir. Bu farklılıkları saptamak zaman alan pahalı yöntemlerle yapılabilmektedir. Biyobenzerlerin tedavi sırasında birbiri yerine kullanılması veya yer değiştirmesi çeşitli sorulara beraberinde getirmektedir. Biyobenzerlerin kullanımıyla oluşabilecek etkinlik ve güvenlik problemlerinin saptanabilmesi için farmakovijilans gereklidir.



Derived from: Sida From Joe Miller, J.D., M.S., Regulatory Counsel, CDER, FDA
Bio IP Counsel, Conference April 17, 2012



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ GENETİK KULÜBÜ KIŞ OKULU

Istanbul Üniversitesi Genetik Kulübü İÜ-GEN, Üniversitemizdeki Fen Fakültesi bünyesinde 2003 yılından beri faaliyet gösteren ve kurulduğu tarihten itibaren aktif çalışmaları olan bir öğrenci kulübüdür. Kulübümüz okulumuzun bilim meraklılarının toplanma, konuşma, tartışma, öğrenme ve eğlenme ortamı olmuştur. Kurulduğundan beri süregelen deneyim aktarımıyla Türkiye'nin en köklü genetik kulüplerinden birisidir.

Bu sene online olarak 2. sini düzenleyeceğimiz BioPeak Biyogirişimcilik Zirvesi ile bu alanda birbirinden değerli biyogirişimcilerimizi; girişimcilik, teknoloji ve

inovasyon konularıyla ilgilenen üniversite öğrencileriyle buluşturuyor, akademi dışındaki alanlara yönelmek için ne yapılmalı, nelere dikkat edilmeli, gelecekte bizi ne bekliyor gibi soruların cevaplarını alıyoruz. Türkiye'nin ilk ve tek öğrenci tabanlı biyogirişimcilik zirvesi olan BioPeak, biyogirişimlerin daha geniş kitlelerce tanınmasını amaçlıyor. Bu etkinliğimiz sayesinde üniversite öğrencilerine biyogirişimcilik ekosistemini bu alanın en iyilerinden dinlemelerini, tanışmalarını ve iş birliği ortamı oluşmasını sağlıyoruz.

İÜGEN kulübünün kuruluşuyla birlikte başlayan Moleküler Biyoloji ve Genetik

Kış Okulu etkinliği, önce ulusal çapta, 2008 yılından itibaren yurt dışından bilim insanlarının davet edilmesi ile etkinliklerini uluslararası çapta gerçekleştirmeye başlamıştır. Türkiye'de Nobel Ödüllü bir konuşmacının konuk olduğu öğrenci kulübü tarafından düzenlenmiş ilk kongredir. Kış okulumuzun ana teması "Moleküler Biyoloji ve Genetik alanındaki en son gelişmeler" olmakla beraber, katılımcılarımızı temel düzeyde bilgilendirmeyi amaçlıyoruz. Katılımcılarımız lise düzeyinden üniversite öğretim görevlilerine kadar uzanan bir portföye sahip ortalama 1000 katılımcılı bir kongredir. Her yıl

olduğu gibi bu yıl da, yurt içi ve yurt dışı davetimizi kabul etmiş çeşitli konularda bilimsel çalışmalarına devam eden bilim insanlarıyla dopdolmuş geçen Uluslararası Moleküler Biyoloji ve Genetik Kış Okulu'nun 18.sini düzenliyoruz. 26-27-28 Mart 2021 tarihlerinde online olarak gerçekleşecek, 18.Uluslararası Kış Okulumuzda, Biyoformatikten astrobiyolojiye, adli tıptan bitki genetiğine kadar uzanan 15 farklı alanda, dünyanın çeşitli bölgelerinden alanında uzman 75 bilim insanımızı katılımcılarımızı buluşturarak bilimi daha ileriye taşımayı hedefliyoruz.

18. Kış Okulumuzda bizlerle olacak hocalarımızdan bazıları;

Sentetik Biyoloji: Prof. Douglas Kell- Liverpool University, UK

Adli Tıp: John M. Butler, MD - National Institute of Standards and Technology, USA

Astrobiyoloji: Amanda Garcia, Ph.D - Arizona University, USA

İmmunoloji: Prof. Shizuo Akira -Osaka University, Japan

Biyoformatik: Prof. Janet Thornton -European Institute of Bioinformatics, UK

Fizyoloji: Prof. Axel Brunger, Stanford University, USA

Epigenetik: Prof. Roderick H. Dashwood, Texas University, USA

Nörobiyoloji: Prof. Müge Yemişçi, Hacettepe Üniversitesi

Biyoteknoloji: Ass. Prof. Demet Cansaran Duman - Ankara Üniversitesi

Viroloji: Prof. Koray Ergunay, Hacettepe Üniversitesi

Öğrenci kulüpleri, biz öğrenciler için çok önemli iletişim ağları oluşturuyor. Geleceğin bilim insanları olacak bizlerin birbirimizi yakından tanımamızı hem de çalışmalarını takip ettiğimiz hocalarla ve girişimcilerle birebir tanışma fırsatı sağlıyor. Kurulan bu bağlar sayesinde öğrenci hayatı bittiğinde iletişime geçebileceğimiz güvenli kapılar sağlıyor bununla da kalmıyor iş ortamına girdikten sonra olası bir kriz anında kulüpte edindikleri kriz yönetimi tecrübelerine, ekip yönetimi yaptığı sırada kulüpteki ekip yönetim tecrübelerine ve ister girişimci ister akademisyen olsun çalışmalarına yatırımcı desteği alması gereken aşamada kulüpteki sponsorluk görüşmeleri tecrübelerine dayanabiliyor. Yani aslında kulübümüzün bir öğrenciye en büyük katkısı deneyim oluyor. İstanbul Üniversitesi Genetik Kulübü İÜGEN olarak daha çok insana bilimi ulaştırmak dileğiyle.



COVID-19 İLE MÜCADELE İLERİ TEKNOLOJİ GELİŞTİRİYOR

İTÜ ARI Teknokent ve Petrol Ofisi işbirliği ile COVID-19'a karşı yürütülen mücadele, konu ile ilgili teknoloji geliştiren girişimlerin desteklenmesi ile devam ediyor. İlk aşamada, siperlik, entübasyon kutusu, dalgıç maskesinden sağlık personeli için PPG maske, koruyucu tulum, UVC ışık ile oda, hava sterilizasyon üniteleri gibi ürünler geliştirilerek, üretim ve dağıtımları sağlanmaya başlanmıştır.

İTÜ Çekirdek'in #FightCOVID19 çağrısına yanıt veren girişimciler arasından, Petrol Ofisi yönetiminin birebir katılımı ile değerlendirme sürecinden geçen 11 girişim seçilerek desteklenmeye başlandı. İTÜ ARI Teknokent ve Petrol Ofisi işbirliği ile geliştirilen, üretimi desteklenen girişimler arasında; COVID-19 ve olası farklı pandemilerle mücadelenin yanı sıra geleceğe ilişkin değişen iş ve sosyal yaşam koşullarına önemli katkı sağlayacak teknolojiler de yer alıyor.

Bu teknolojilerin, çoğu Türkiye'de ilk ve hatta bazılarının dünyada bir benzeri bulunmuyor. Aynı zamanda Türkiye'nin teknoloji ve yaratıcılık potansiyelini de ortaya koyan bu projeler, dünyadan da büyük ilgi ve talep topluyor. Geliştirilen

bu teknolojilerin Türkiye ve dünyada, insan sağlığı ve yaşam standartlarında yapacağı geliştirmelerin yanı sıra ekonomik anlamda da katma değeri yüksek katkı sağlaması bekleniyor.

COVID-19 mücadelesi kapsamında desteklenen yeni projeler arasında;

- Solunum ve vücut ısısını anlık takip edebilen elektronik maskeler,
- Hâlihazırda kullanılanlardan daha hızlı, dakikalar içinde sonuç verecek farklı test cihazları,
- Uzaktan takip edilebilen hızlı ve otomatik çoklu ateş ölçer,
- Paraların anlık ve temassız dezenfektasyonu,
- Nefes testi ile COVID-19'un vücutta yarattığı hasarın tespiti,
- Medikal oksijen flowmetrelerin otomatik çalışması ve uzaktan takibi,
- COVID-19'u geçirmiş kişilerin koronaya karşı antikor durumunu belirleyecek pratik, kolay, hızlı test kitleri ve pandeminin yayılmasını engelleyebilecek burun spreyi
- COVID-19'un yol açtığı kronik problemlerin hafifletilmesi,
- Cafe, kuaför gibi küçük işletmelerden, AVM, fabrikalar gibi büyük yer-

lerin yoğun girişimlerinde kullanılabilecek, küçük, ekonomik, hızlı yüz tanıma ve ateş ölçer,

- UVC ışık teknolojisi ile yüzey ve hava dezenfeksiyon robotları gibi yerli ve milli teknolojiler yer alıyor.

İTÜ ARI Teknokent bünyesinde yer alan ve dünyanın en iyi 5 üniversite girişimcilik merkezi arasında kabul edilen İTÜ Çekirdek, "İTÜ Çekirdek'te Geliştir, Dünyayı İyileştir" sloganı ile #FightCOVID19 çağrısı yaparak, pandemi ile doğrudan mücadele başlatmıştı. İTÜ Çekirdek'in, pandeminin ilk döneminde girişimcilere yönelik yaptığı bu çağrıya, Türkiye akaryakıt sektörü lideri Petrol Ofisi de 'tam destek' ile yanıt vererek, COVID-19 ile başlatılan mücadeleye dahil olmuştu. Petrol Ofisi bu desteği, İTÜ Çekirdek'in girişimcileri tarafından koronavirüs ile mücadele kapsamında yürütülen projelerin geliştirilmesini, üretilmesini ve dağıtılmasını kapsıyor.

Ayrıntılı bilgiye
<https://www.bsha.com.tr/covid-19-ile-mucadele-ileri-teknoloji-gelistiriyor/> adresinden ulaşılabilir.

BIYOTEKNOLOJİK VE BİYOBENZER İLAÇLARIN DÜNYADAKİ VE TÜRKİYE'DEKİ PAZAR GELİŞİMLERİ

DEVİRİM DEMİR DORA
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

Biyoteknolojik ilaçlar, ulusal ve uluslararası kılavuzlarda biyolojik ilaç kapsamında değerlendirilen, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak canlı organizmalarda üretilen peptit/protein yapısında ürünler olup; yüksek kimyasal moleküllerden üretim yöntemi, boyut, stabilite ve immünojenisite açısından farklılıklar gösterir. Biyofarmasötikler olarak da adlandırılan biyoteknolojik ilaçlar sitokinler, enzimler, hormonlar, kan veya plazma ürünleri, immünojenik ürünler, monoklonal antikorlar, gen ve hücre tedavisi ürünleri ve peptit terapötikler olarak gruplandırılabilir (1-3).

Biyoteknolojik ilaçlar, dünya ilaç endüstrisinin en hızlı gelişen ve yeni yöntemler geliştirmeye açık olan yenilikçi alanıdır. Ticari ürün olarak biyoteknolojik ilaç üretimi, ilk kez 1982 yılında insülin ile başlamış olup; şirketlerin ilaç portföyleri, yüksek teknoloji ürünlerine doğru kaymaktadır. Günümüzde özellikle kanser, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, nörolojik hastalıklar, hematolojik hastalıklar, nadir hastalıklar gibi birçok hastalığın tedavisi için proteinler, enzimler, çeşitli hedef moleküllere yönelik geliştirilmiş monoklonal antikorlar, gen ve hücre tedavisi ürünleri gibi hastaların yaşam süresini ve kalitesini artıracak katkıları sağlayan çeşitli yenilikçi ürünler geliştirilmeye devam etmektedir.

Biyoteknolojik ilaçların patent sürelerinin dolmaya başlamasıyla birlikte ilaç endüstrisinde orijinal ilaçların biyobenzerleri de geliştirilmeye başlanmıştır. Biyobenzer ilaçlar, ruhsatlı biyolojik referans ilaçlara benzer olarak geliştirilen ürünlerdir. Bir ilacın biyobenzer olarak onaylanabilmesi için kapsamlı bir karşılaştırılabilirlik çalışmasına dayalı olarak, kalite, güvenilirlik ve etkinlik bakımından referans ilaca yüksek düzeyde benzerliğinin gösterilmesi gerekmektedir. Biyobenzerliğin gösterilmesi sürecinde yasal otoritelerin kabul ettiği ulusal ve uluslararası kılavuzlardaki gereklilikler sağlanmalıdır (4-8).

ilaçların etkili, güvenli ve kaliteli olduğunu garanti etmek için dünya çapında regülasyonların uyumlaştırılmasını amaçlayan Uluslararası Uyum Konseyi (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH) 1990 yılında ABD, Avrupa Birliği ve Japonya ilaç otoriteleri tarafından kurulmuştur ve şuan tüm dünyada ilaç regülasyonlarını yayımlamaktadır. Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) 27 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla aralarında ABD (FDA), Avrupa Birliği (EMA), Japon-

ya (PMDA), İsviçre (Swissmedic), Kanada (Health Canada), Singapur (HSA), Güney Kore (MFDS), Çin (MNPA), Tayvan (TFDA), Brezilya (Anvisa) gibi ilaç otoritelerinin yer aldığı söz konusu Konseye tam üye olarak kabul edilmiştir. Ülkemizde onaylı tüm biyoteknolojik ve biyobenzer ilaçlar ICH standartlarını karşılamak zorundadır (9). Geliştirilen ürünlerde kalite, güvenilirlik ve etkinliğin ICH standartlarında olması bir biyobenzerin dünya pazarındaki konumunu etkilemektedir.

Son yıllarda, dünya ilaç pazarında biyoteknolojik ilaçların payı giderek artmaktadır. Tüm dünyada toplam ilaç pazarının yaklaşık %70'ini konvansiyonel ilaçlar, %30'unu biyoteknolojik ilaçlar oluşturmaktadır. EvaluatePharma'nın dünyadaki 500 büyük ilaç firmasının verilerini kullanarak gerçekleştirdiği analize göre, 2019 yılında 910 milyar \$'lık toplam reçeteli ve OTC ilaç satışlarının %29'unu biyoteknolojik ilaçlar oluşturmaktadır. Biyoteknolojik ilaçların pazar payının önümüzdeki beş yıl içinde %35'e çıkacağı tahmin edilmektedir (Şekil 1) (10, 11). Pazardaki büyüme beklentisinin temel nedenlerinden birisi patent koruma süresi dolmak üzere olan çok sayıda referans biyoteknolojik ilacın biyobenzerlerinin pazara girecek olmasıdır (Şekil 2) (12).

IMS (Intercontinental Marketing Services) verilerine göre Türkiye; Çin, Brezilya, Meksika, Güney Kore, Hindistan ve Rusya ile birlikte gelişmekte olan yedi pazardan birisi olarak değerlendirilmektedir. Türkiye ilaç sektörünün 2018 yılında küresel satış hacmi 17. sırada bulunmakta, 2022 yılında ise 15. sıraya yükselmesi beklenmektedir (13).

Biyobenzer ilaç üretimi günümüzde Çin, Hindistan, Güney Kore gibi gelişmekte olan ülkelerde yoğunlaşmış olup, dünyadaki biyobenzer pazar dağılımı Kuzey Amerika, Latin Amerika, Avrupa, Asya Pasifik, Orta Doğu ve Afrika bölgelerini kapsamaktadır. Avrupa en büyük pazar hacmine sahiptir (Şekil 3) (14).

Dünyada biyobenzer pazarındaki ürün endikasyonları kronik hastalıklar, kanserler, otoimmün hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, kan hastalıkları, büyüme hormonu eksikliği ve diğerleri olarak sınıflandırılabilir. Bu endikasyonlarda kullanılan ve dünya pazarında yer alan terapötik biyobenzer ürünler ise rekombinant glikozillenmiş proteinler (monoklonal antikorlar, eritropoetin ve diğerleri), rekombinant glikozillenmemiş proteinler (insülin, granülosit koloni stimüle edici faktör, rekombinant

insan büyüme hormonu, interferonlar) ve rekombinant peptitlerdir (14).

Dünyada olduğu gibi Türkiye ilaç pazarında da biyoteknolojik ilaçlar stratejik önem taşıyan ürün grupları arasında yer almaktadır. Ülkemizde biyoteknolojik ilaç pazarı, satış değeri bazında sürekli bir büyüme göstermektedir. Biyoteknolojik ilaçlar, reçeteli ilaçların %17,2'sini oluşturarak 2019 yılında 7 milyar TL'ye ulaşmış ve 29,4 milyon kutu satış gerçekleşmiştir (Şekil 4). 2019 yılı itibarı ile Türkiye'de referans biyoteknolojik ilaç pazarı değeri 6,4 milyar TL'ye, biyobenzer ilaç pazarı 624,4 milyon TL'ye ulaşmıştır (Şekil 5) (15).

Sandoz tarafından geliştirilen Omnitrope (Somatotropin) adlı ürün EMA tarafından 2006 yılında onay alan dünyadaki ilk biyobenzer ilaçtır. FDA ilk kez 2015 yılında Sandoz tarafından geliştirilen Zarxio (Filgrastim) adlı ilaca biyobenzer onayı vererek biyobenzer ilaçlar için ilk onay sürecini başlatmıştır. Biyobenzer ilaçların kullanımını Amerika Birleşik Devletleri'nde daha yavaş olsa da, Avrupa Birliği ülkelerinde son yıllarda hızla artmıştır. Haziran 2020 itibarıyla EMA tarafından onaylanan biyobenzer sayısı 66, FDA tarafından onaylanan biyobenzer sayısı 27'dir. Ülkemizde ise 2009 yılından itibaren biyobenzer ilaçlara kullanım onayı verilmektedir. Türkiye biyoteknolojik ilaç pazarı toplamda 139 marka altında 342 form ilaçtan oluşmaktadır. Söz konusu ilaçların 114 marka altında 256 formu referans biyoteknolojik ve 25 marka altında 86 formu biyobenzer ilaçlardan oluşmaktadır (16).

Türkiye'de absiksimab, adalimumab, enoksaparin sodyum, epoetin alfa, filgrastim, infliksimab, insülin glargine, rekombinant insan epidermal büyüme faktörü, rituksimab, somatotropin, trastuzumab içeren biyobenzer ürünler ruhsatlandırılmış olup, bunlardan Türkiye'de üretimi olanlar; enoksaparin sodyum, epoetin alfa, filgrastim, infliksimab ve insülin glargine etkin maddelerini içermektedir. Ülkemizde onay alan biyobenzer ürünler Tablo 1'de görülmektedir (1).

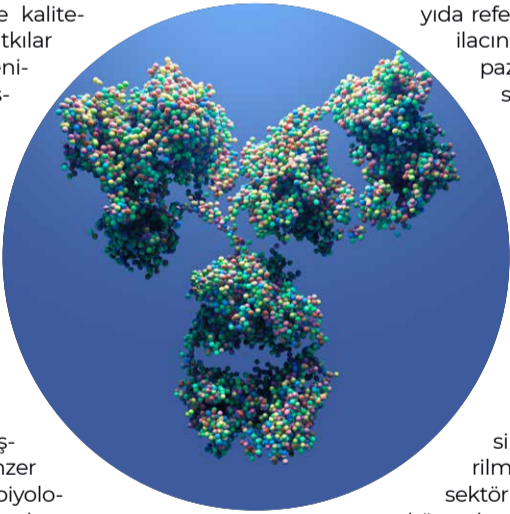
Biyoteknolojik ürünlerin patent sürelerinin dolmasıyla birlikte ilerleyen dönemlerde ülkemizde onay alan biyobenzer ürünlerin sayısının artması beklenmektedir. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası'nın 2018 yılı raporunda, 2024 yılına kadar 2 adet referans biyoteknolojik, 39 adet biyobenzer, 1 adet biyoüstün ilacın ülkemizde üretiminin gerçekleştirilmesi için hazırlıkların yürütüldüğü bildirilmiştir. İthalatına bağımlı olduğumuz bu ürünlerin ülkemizde geliştirilmesi ve üretilmesi sadece hastaların bu ilaçlara erişimini kolaylaştırmayacak, aynı zamanda dış ticaret açığını azaltarak ülke ekonomisine de kayda değer bir katkı sağlayacaktır (17).

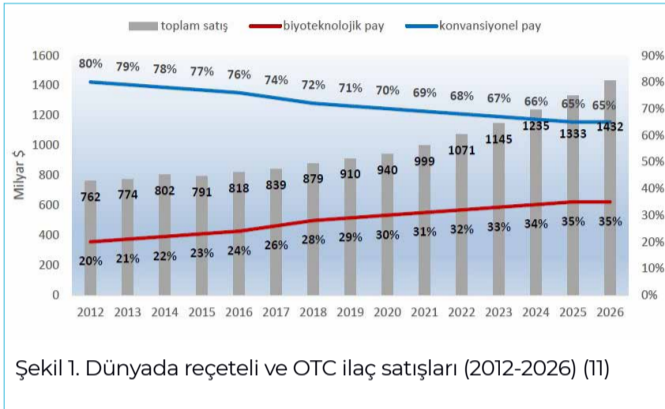
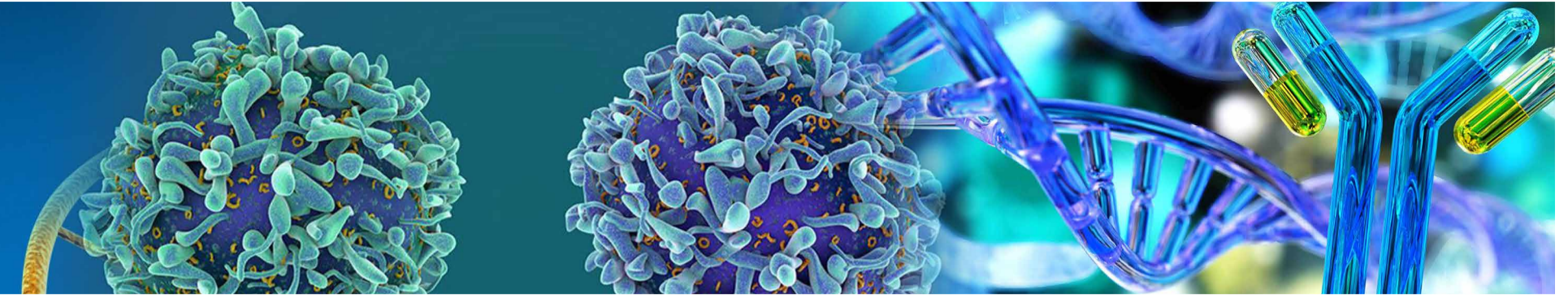
Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ilaç endüstrisinin geleceğine yön verecek olan alan farmasötik biyoteknolojidir. Ül-

kemizde farmasötik biyoteknoloji alanının gelişmesi sağlanarak bu alanda yetişmiş insan gücü artırılmalı, farmasötik biyoteknoloji alanındaki Ar-Ge faaliyetleri geliştirilerek, ilaç endüstrimize katkı sağlanmalıdır.

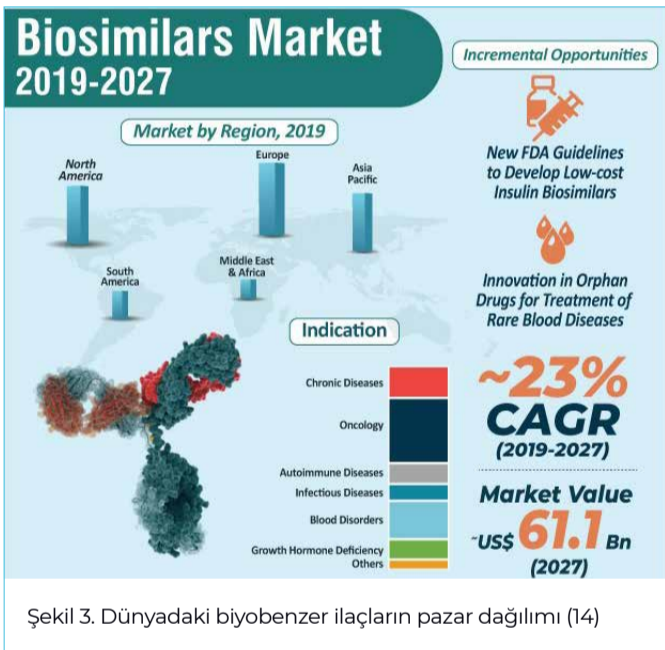
REFERANSLAR

1. Biyoteknolojik İlaçlar: Biyolojik ve Biyobenzer İlaçların Üretimi, Kalitesi, Preklinik-Klinik Çalışmaları ve Güvenliliği, Alper İskit, Devrim Demir-Dora, İrfan Çiçin, Levent Kılıç, Cem Ar, Sedat Kırız, Semra Sarıbaş, Saner Basım Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti., Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği, 1. Basım, Eylül 2020, ISBN: 978-625-40034-4-8
2. Sorularla Biyoteknolojik ve Biyobenzer İlaçlar. Sadi Özdemir, İrfan Çiçin, Devrim Demir Dora, Ceyda Korucu Nazlı, Ed: İrfan Çiçin, Güneş Tıp Kitapevleri 2017. ISBN: 978-975-277-697-5
3. Demir-Dora D. Biyofarmasötik Ürünlerin Geliştirilmesinde Biyobelirteçler. Türkiye Klinikleri J Pharmacol- Special Topics 2017; 5(2):75-83.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Biyobenzer İlaçlara İlişkin Kılavuz, 07.08.2008.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Biyobenzer İlaçlar Hakkında Kılavuz Taslağı. 30.05.2017, <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/biyobenzer-tibbi-urunler-hakkinda-kilavuzu-taslagi-27122018173016> (Erişim: 20.11.2019)
6. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/247713/2012 Rev1), 22 May 2014.
7. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1), 23 October 2014.
8. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product, Guidance for Industry. April 2015.
9. www.ich.org (Erişim: 15.01.2020)
10. EvaluatePharma World Preview 2020, Outlook to 2026
11. T.C. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Sanayi ve Verimlilik Genel Müdürlüğü, Sektörel Raporlar ve Analizler Serisi, İlaç Sektörü Raporu, 2020
12. <http://www.wednesdayupdate.com/expected-patent-expiry-of-biological-products-in-europe-2018-2027/> (Erişim:15.01.2020)
13. T.C. Ticaret Bakanlığı, İhracat Genel Müdürlüğü, Sektör Raporları, İlaç ve Eczacılık Ürünleri Sektörü Raporu, 2020
14. <https://www.transparencymarketresearch.com/biosimilars-market.html> (Erişim:15.01.2020)
15. <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari> (Erişim: 15.01.2020)
16. İEİS, Türkiye İlaç Pazarı, Ocak-Eylül, 2020
17. İEİS, Türkiye İlaç Sektörü Raporu, 2018

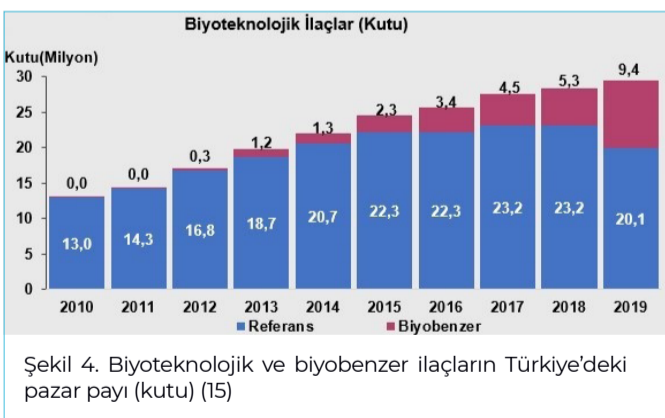




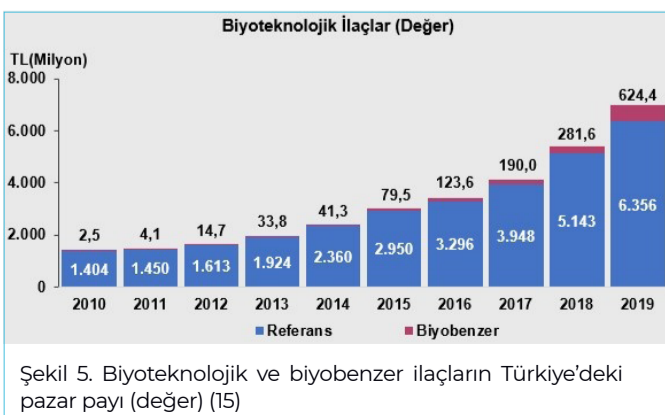
Şekil 1. Dünyada reçeteli ve OTC ilaç satışları (2012-2026) (11)



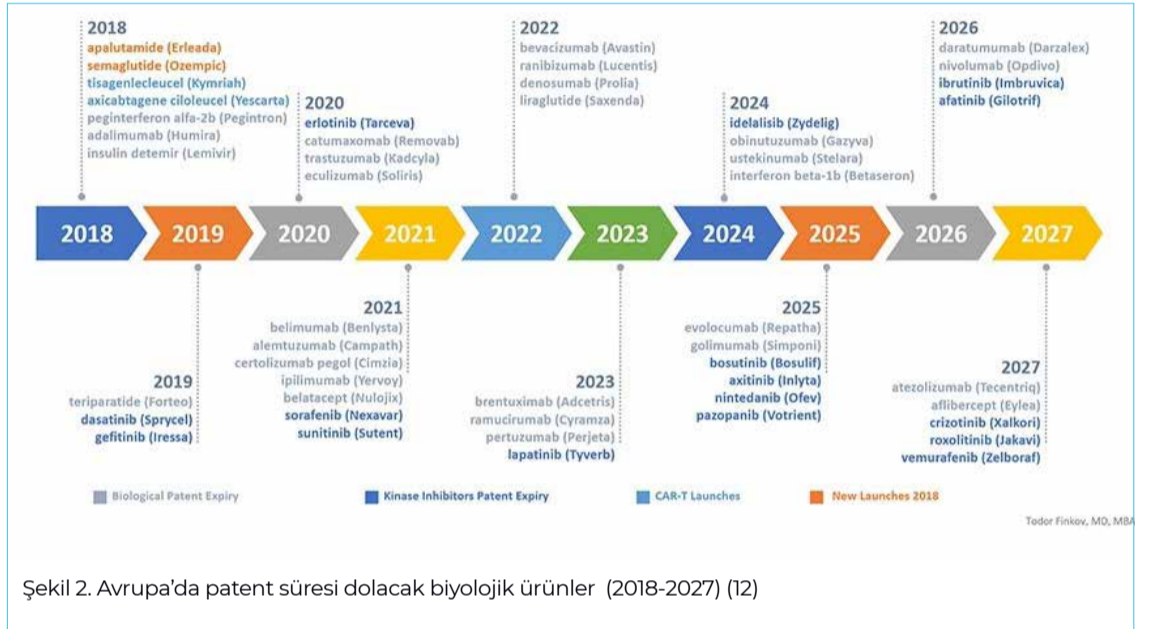
Şekil 3. Dünyadaki biyobenzer ilaçların pazar dağılımı (14)



Şekil 4. Biyoteknolojik ve biyobenzer ilaçların Türkiye'deki pazar payı (kutu) (15)



Şekil 5. Biyoteknolojik ve biyobenzer ilaçların Türkiye'deki pazar payı (değer) (15)



Şekil 2. Avrupa'da patent süresi dolacak biyolojik ürünler (2018-2027) (12)

Tablo 1. Türkiye'de onaylanmış biyobenzer ilaçlar (2009-2020) (1)

Ürün	Etkin Madde	Üretim Yeri	Ruhsat Tarihi
Epobel	Epoetin Zeta	Almanya	2009
Leucostim	Filgrastim	Güney Kore	2009
Eporon	Eritropoietin alfa	Güney Kore	2011
Omnitrope	Somatropin	Avusturya	2011
Clotinab	Absiksimab	Güney Kore	2012
Oksapar	Enoksaparin sodyum	Türkiye	2012
Enox	Enoksaparin sodyum	Türkiye	2013
Dropoetin	Epoetin alfa	Türkiye	2013
Epoplus	Epoetin alfa	Küba	2013
Remsima	İnflksimab	Türkiye	2014
Tevagrastim	Filgrastim	Meksika	2015
Fraven	Filgrastim	Türkiye	2016
Glarin	İnsülin Glarjin	Türkiye	2016
Basaglar	İnsülin Glarjin	Fransa	2016
Binocrit	Epoetin alfa	Almanya	2016
Redditux	Rituximab	Hindistan	2018
Canhera	Trastuzumab	Hindistan	2018
Amgevita	Adalimumab	ABD	2018
Zirabev	Bevacizumab	ABD	2020



Dr. Öğr. Üye. Devrim DEMİR DORA

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Biyoteknoloji Anabilim Dalı
Gen ve Hücre Tedavisi Anabilim Dalı
devrimdemirdora@akdeniz.edu.tr

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesidir. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezundur. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nden 2004 yılında 'Farmasötik Biyoteknoloji Doktora' derecesini almıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nda Biyoteknolojik/Biyobenzer Ürünler için danışman öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Biyoteknolojik/biyobenzer ilaçların üretimi ve ruhsatlandırılması, biyofarmasötiklerin formülasyonu, ileri tedavi tıbbi ürünleri, gen tedavisi tıbbi ürünleri için nükleik asit taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi araştırma alanlarıdır.

BİYOBENZER İLAÇLARDA TÜBİTAK AR-GE DESTEKLERİ

BAŞUZMAN ARAŞTIRMACI- DR. BERTAN KORAY BALCIOĞLU

TÜBİTAK MARMARA ARAŞTIRMA MERKEZİ
GEN MÜHENDİSLİĞİ VE BİYOTEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

İMMÜNOGENETİK LABORATUVARI

"Türkiye, küresel ilaç sanayi için önemli merkezlerden birisidir. Özellikle konvansiyonel ilaç üretimi konusunda yetkin bir ülkedir. Üretilen ilaçlar yurt dışında satılmakta ve ülkemizdeki birçok firma uluslararası arenada güçlü bir şekilde ülkemizi temsil etmektedir. Son yıllarda yerli ilaç sektörümüz biyoteknolojik ilaç geliştirme ve üretimi alanında da yerini almak adına önemli çalışmalar yapmaktadır. Biyoteknolojik ilaç üretimine girişimizin gecikmesinin başlıca sebebi olarak, biyoteknolojik ilaç geliştirmek için köklü bir altyapı değişikliğinin gerekliliği ve biyoteknolojik ilaçlar konusunda tecrübeli personel eksikliği gösterilebilir.

8 Eylül 2004 tarihinde, Bilim ve Teknoloji Yüksek Kurulu (BTYK)'nın Ar-Ge'nin teşvik edilmesi amacıyla yaptığı 10. toplantısında, Türkiye Bilim ve Teknoloji Stratejisi belirlenmiştir. Bu kapsamda Türkiye Araştırma Alanı (TARAL) programları oluşturularak Ar-Ge çalışmalarının, Türkiye'nin ihtiyaçlarına yönelik, odaklı bir şekilde yürütülmesine karar verilmiştir. Bununla birlikte, Ulusal Bilim ve Teknoloji Politikaları 2003-2023 Strateji belgesinin yayınlanmasıyla, sağlık, yaşam bilimleri ve biyoteknoloji alanlarında yetkinlik kazanılmasına, yüksek teknolojiye dayanan tedavi sistemlerinin geliştirilmesine ve üretimine, araştırma kapasitesinin artırılmasına yönelik ilk adımlar atılmıştır. Türkiye'nin Vizyon 2023 hedefleri arasında biyoteknoloji alanının girmesiyle, TÜBİTAK koordinatörlüğünde birçok destek programı açılmıştır. İlaç sektörünün biyobenzer ilaç geliştirme çalışmaları kapsamında faydalanabileceği TÜBİTAK Teknoloji ve Yenilik Destek Programları Başkanlığı (TEYDEB), Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) ve Kamu Kurumları Araştırma ve Geliştirme Projelerini destek programları ile ilgili özet bilgiler aşağıda sunulmuştur. Daha detaylı bilgilere TÜBİTAK'ın web sayfasından ulaşılabilir.

TÜBİTAK ULUSAL DESTEK PROGRAMLARI

1501 - TÜBİTAK Sanayi Ar-Ge Projeleri Destekleme Programı (KOBİ'ler için)

KOBİ'lerin, araştırma, teknoloji geliştirme ve yenilikçilik faaliyetlerinin desteklenmesini amaçlayan bir destek programıdır. Yılda iki kere çağrıya çıkan programda bütçe sınırı bulunmamakla beraber, en fazla 36 ay desteklenmektedir.

<https://www.tubitak.gov.tr/tr/destekler/sanayi/ulusal-destek-programlari/icerik-1501-tubitak-sanayi-ar-ge-projeleri-destekleme-programi>

1503 - Proje Pazarları Destekleme Programı

Üniversite, araştırma ve özel sektörün bir araya gelerek aktif katılım sağladıkları, işbirliği olanaklarına ortam oluşturulmasına yönelik düzenlenen etkinliklerdir.

<https://www.tubitak.gov.tr/en/funds/industry/national-support-programmes/content-1503-rd-project-brokerage-events-grant-programme>

1505 - Üniversite-Sanayi İşbirliği Destek Programı

Üniversite-Sanayi İşbirliği Destek Programı kapsamında, TÜBİTAK ile beraber Müşteri Kuruluş (özel sektör kuruluşu) tarafından finanse edilip, üniversite, kamu araştırma merkezi veya enstitüsü tarafından ise yeni bir ürün geliştirilmesi veya mevcut bir ürünün iyileştirilmesi için destek verilmektedir.

<https://www.tubitak.gov.tr/tr/destekler/sanayi/ulusal-destek-programlari/icerik-1505-uni-versite-sanayi-isbirligi-destek-programi>

1507 - TÜBİTAK KOBİ Ar-Ge Başlangıç Destek Programı

KOBİ'lerin, ülke ihtiyaçları ve ulusal hedefleri doğrultusunda daha rekabetçi olmalarını sağlamaya yönelik bütçe esaslı çağrı destek programıdır. Yılda 2 kez çağrı açılmaktadır.

<https://www.tubitak.gov.tr/tr/destekler/sanayi/ulusal-destek-programlari/icerik-1507-tubitak-kobi-ar-ge-baslangic-destek-programi>

1511 - TÜBİTAK Öncelikli Alanlar Araştırma Teknoloji Geliştirme ve Yenilik Destek Programı (Teknoloji Odaklı Sanayi Hamlesi Programı)

Ülkemizin öncelikli alanlarında hedef ve ihtiyaç odaklı, izlenebilir sonuçları olan proje başvuruları TÜBİTAK ve KOSGEB tarafından desteklenmektedir. Teknoloji Odaklı Sanayi Hamlesi Programı kapsamında sunulan Ar-Ge projeleri de 1511 programı kapsamında desteklenmektedir. Kritik öneme sahip ve geleceğe yönelik umut vaat eden ürünlerin üretimi için üretim kapasitesinin geliştirilmesine yönelik desteklerdir.

Proje limitlerinin çağrı duyurusunda belirtilen destek programında destek oranı, büyük ölçekli kuruluşlar için %60, KOBİ'ler için %75 olarak uygulanmaktadır.

Özel sektörün yer alabileceği ve TEYDEB 1511 destek programına benzer bir program ise

ARDEB 1003 programıdır. Her iki programın karşılaştırmalı tablosuna TÜBİTAK internet sayfasından ulaşılabilir.

<https://www.tubitak.gov.tr/tr/destekler/sanayi/ulusal-destek-programlari/icerik-1511-tubitak-öncelikli-alanlar-arastirma-teknoloji-gelistirme-ve-yenilik-p-d-pteknoloji-odakli>

1512 - Teknogirişim Sermayesi Desteği Programı (BiGG)

BiGG, girişimcilerin iş fikirlerini hayata geçirmesine destek veren bir programdır. Girişimcilerin, teknoloji ve yenilik odaklı iş fikirlerinin ürüne dönüştürülmesine kadar olan süreçte faaliyetlerine destek verilebilmektedir. Program kapsamında girişimcilik eğitimi verilmekte, ayrıca sanayi deneyimi olan rehberler eşliğinde teknik, ticari ve idari konularda destek verilmektedir.

<https://www.tubitak.gov.tr/tr/destekler/sanayi/ulusal-destek-programlari/icerik-1512-teknogirisim-sermayesi-destegi-programi-big>

1514 - Girişim Sermayesi Destekleme Programı (Tech-InvesTR)

Hazine ve Maliye Bakanlığı ile TÜBİTAK'ın ortak yürüttüğü Tech-InvesTR Destekleme Programı, ülke ekonomisine katma değer sağlayabilecek KOBİ'lerin geliştirdikleri ürün ve teknolojilerini ticarileştirme süreçlerine destek vermektedir.

<https://tubitak.gov.tr/tr/destekler/sanayi/ulusal-destek-programlari/icerik-1514-girisim-sermayesi-destekleme-programi-tech-investr>

1601 - Yenilik Girişimcilik Alanlarında Kapasite Artırılmasına Yönelik Destek Programı

Özel sektörün Ar-Ge faaliyetlerine destek verilip, etkin ve verimli sonuçlar elde edilmesini sağlamaya yönelik bir programdır.

<https://tubitak.gov.tr/tr/destekler/sanayi/ulusal-destek-programlari/icerik-1601-yenilik-girisimcilik-alanlarinda-kapasite-artirilmasina-yonelik-dp>

SAYEM-Sanayi Yenilik Ağ Mekanizması

SAYEM çağrısı, Teknoloji Hazırlık Seviyesi 5 (THS 5) ve üzeri seviyedeki teknolojiler kullanılarak ürün veya ürün grubu geliştirilmesi konularında destek vermektedir.

<https://tubitak.gov.tr/tr/destekler/sanayi/ulusal-destek-programlari/icerik-sayem-sana>

yi-yenilik-ag-mekanizması

TÜBİTAK 1007 Kamu Kurumları Araştırma ve Geliştirme Projelerini Destekleme Programı

1007 Destek Programı kamu kurumlarına yönelik açılmış bir program olmakla beraber kamu, özel kuruluş ve üniversite işbirliğini teşvik ederek bir ürün geliştirilmesi ve akabinde üretilmesi için sağlanan bir destek programıdır. Ülkemizde Biyobenzer ilaç geliştirilmesini ve üretilmesini destekleyen ilk program olmuştur.

<https://www.tubitak.gov.tr/tr/destekler/akademik/ulusal-destek-programlari/icerik-1007-kamu-kurumlari-arastirma-ve-gelistirme-projelerini-dp>

NİTELİKLİ PERSONEL İÇİN DESTEK PROGRAMI

TÜBİTAK BİDEB 2244 Destek programı

Özel sektörde daha fazla araştırmacı istihdam edilmesini teşvik etmek amacıyla, doktora öğrencilerine yönelik burs ve özel sektöre yönelik istihdam desteği sağlanmaktadır.

<https://www.tubitak.gov.tr/tr/burslar/lisansustu/egitim-burs-programlari/icerik-2244-sanayi-doktora-programi>

TÜBİTAK ULUSLARARASI DESTEK PROGRAMLARI

1509 - TÜBİTAK Uluslararası Sanayi Ar-Ge Projeleri Destekleme Programı

Uluslararası ortaklık araştırma geliştirme projelerini desteklemektedir. Türkiye'de bulunan özel sektör kuruluşlarına özgün teknolojilerin geliştirilmesinde, teknoloji transferi sağlanması konularında destek verilmektedir.

<https://tubitak.gov.tr/tr/destekler/sanayi/uluslararasi-ortakli-destek-programlari/icerik-1509-tubitak-uluslararasi-sanayi-ar-ge-projeleri-destekleme-programi>

AR-GE İNDİRİMİ

Özel sektörün, özellikle de KOBİ'lerin, Ar-Ge konularında TÜBİTAK tarafından desteklenmesinin yanı sıra T.C. Hazine ve Maliye Bakanlığı da Ar-Ge İndirimi uygulayarak Firmaların Ar-Ge yapmasını teşvik etmektedir.

<https://www.tubitak.gov.tr/tr/destekler/sanayi/sanayi-tesvikleri/icerik-tc-maliye-bakanligi-ar-ge-indirimi>

BIYOTEKNOLOJİK İLAÇLARIN PAZAR BÜYÜKLÜĞÜ

DR. ÜMİT DERELİ
ARAŞTIRMACI İLAÇ FİRMALARI DERNEĞİ
(AIFD) GENEL SEKTERİ

2019 yılında Türkiye'deki biyoteknolojik ilaçların toplam pazar büyüklüğü 1 milyar 814 milyon ABD dolarına ulaşmış olup, bu değer toplam ilaç pazarının yaklaşık %23,5'ini oluşturmaktadır.

"Yeni bir ilaç geliştirmek 10 ilâ 15 yıl sürmekte, ortalama 2,6 milyar USD'ye (başarısızlık maliyetleri dahil) mal olmakta ve başarı potansiyeli bulunan 10.000 molekülden 1 veya 2'si nihai olarak bir ilaca dönüşebilmektedir. IQVIA'nın bir çalışmasına göre, dünya genelinde halihazırda geliştirilme aşamasında olan en değerli 20 ilacın 15'ini biyolojik ilaçlar oluşturmaktadır."

Üretiminde biyoteknolojik yöntemlerin kullanıldığı biyolojik ilaçlar, yaklaşık 30 yıldır özellikle onkoloji, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar ile solunum sistemini etkileyen birçok hastalığın tedavisinde devrim niteliğinde değişim yaratarak önemli katkılar sağlamış, hastaların yaşam süresini ve kalitesini arttırmıştır. Ayrıca biyolojik ilaçlar, ilaç endüstrisinin en hızlı gelişen ve yeni yöntemler geliştirmeye açık olan yenilikçi alanı olmuştur. 1982 yılında insülin ile başlayan biyoteknolojik ilaç üretimi çeşitli hormonlar, enzimler, kan veya plazma ürünleri, immünojenik ürünler, gen-hücre tedavisi ürünleri ve sağlık harcamaları açısından çok ciddi önem taşıyan monoklonal antikorlar ile devam etmiştir. Biyolojik ilaçlarla bağlantılı olarak son yıllarda ortaya çıkan önemli bir kavram "biyobenzer ilaç"tır. Biyobenzerler orijinal / referans biyolojik ürünlerin patent süresi dolduktan sonra üretilen benzer versiyonlarıdır. Biyobenzer ilaçlar, orijinal ilaçlarla biyolojik ürün anlamında benzer fakat özde, aynı değildir. Biyobenzer ilaçların geliştirilmesi, bilimsel açıdan ve ruhsatlandırma süreçleri açısından önemli bir konu olmuştur.

Olağanüstü hızla ilerleyen bilimsel gelişmelerin ilaç geliştirilmesi ve günlük tıp uygulamalarına yansımaları görmektedir. Biyoteknolojik yöntemler, klinik ve epidemiyolojik açıdan pek çok ciddi hastalık için yeni tedavilerin geliştirilmesini mümkün kılarken, nüfusun artan sağlık ihtiyacına da çözümler üretilebilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle tüm dünyada önem kazanan ileri teknolojinin, tedavilerin ve genel anlamda tıbbin geleceğini şekillendirmesi de kaçınılmazdır. Artık kişiye özgü tedaviler üzerinde çalışırken, biyolojik sistemler kullanılarak üretilen büyük ve kompleks moleküller ölümcül ve kronik hastalıklarda insanlara tedavi umudu olmaktadır.

Bilindiği gibi ilaç endüstrisi küresel çapta en yoğun Ar-Ge faaliyetine sahip sektördür. İlaç Ar-Ge çalışmaları uzun vadeli, yüksek risk taşıyan, büyük yatırımlardır. Yeni bir ilaç geliştirmek 10 ilâ 15 yıl sürmekte, ortalama 2,6 milyar USD'ye (başarısızlık maliyetleri dahil) mal olmakta ve başarı potansiyeli bulunan 10.000 molekülden 1 veya 2'si nihai olarak bir ilaca dönüşebilmektedir. IQVIA'nın bir çalışmasına göre, dünya genelinde halihazırda geliştirilme aşamasında olan en değerli 20 ilacın 15'ini biyolojik ilaçlar oluşturmaktadır.

Biyolojik ilaçlar kimyasal ilaçlarla karşılaştırıldığında; üretim, klinik geliştirme, işleme ve dağıtım maliyeti yüksek, yani pahalı ilaçlardır. Bu nedenle biyobenzer ilaçların geliştirilmesindeki temel neden orijinal ilaçlara göre benzer etkinlikte ve güvenilirlikte olan daha düşük maliyetli ilaçlar geliştirmektir. Maliyet avantajı öncelikli geliştirme nedeni olmakla beraber, biyobenzer ilaçların geliştirilmesinin araştırma-geliştirme sürecini olumlu etkilediği ve ikinci kuşak ürünlerin gelişimine katkıda bulunduğu da dikkate alınmalıdır. Bu olumlu hedeflere karşılık, biyobenzer ilaç-

ların üretimi, klinik öncesi ve sonrası çalışmaları ve ruhsat sonrası izlemi, geleneksel kimyasal ilaçlardan çok farklıdır ve özel kriterler gerektirir. Günümüzde EMA, FDA ve özellikle diğer ilaç otoritelerinin klinik çalışmaların standartlarına ve gerekliliklerine yaklaşımı tek biçim olmayıp biyolojik ve biyobenzerler konusundaki dünyada ve ülkemizde süren, özellikle etkinlik ve güvenilirlik konularında, tartışmaların ana sebebidir.

Biyolojik ve biyobenzer ürün geliştirme sürecinde yer alan kilometre taşları, bu ürünleri geliştirmenin her evresinde yapılması gereken çalışmalar, takip edilmesi gereken önemli parametreler ve yeni ürünün ruhsat sonrası izlemi çok önemlidir.

Başarı ile biosentez edilen, fizikokimyasal olarak karakterize edilen, in vitro ve in vivo hayvan modellerinde test edilen biyolojik ürünün son evrede insanlar üzerinde klinik çalışmalar ile denenmesi, etkinlik ve güvenilirliğinin gösterilmesi için gereklidir. Günümüzde eksiksiz yapılan bir klinik çalışmanın maliyeti toplam ilaç geliştirme maliyetinin %60-70'ini bulabilmektedir. Biyobenzer ürünlerin güvenilirliğini ve etkinliğini kanıtlamak için tek başına kalite verileri yeterli değildir. Kompleks ve büyük moleküllü biyolojik ürünlerde etkinliğin ve güvenilirliğin kanıtlanması için karşılaştırmalı klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Biyobenzer ürün geliştirme süreci, moleküle özgü uyarılma (tailoring), ayarlama (fitting), karşılaştırma (comparison) ve doğrulama (confirmation) aşamalarından geçerek adım adım ilerleyen bir süreçtir. Dünya çapında saygın ruhsatlandırma otoriteleri, klinik öncesi ve klinik verileri de kapsayan; farmakokinetik, farmakodinamik, immünojenisite ve etkinlik gibi klinik parametreler özelinde yeterli benzerliğin gösterilmesine olanak sağlayan "kanıt bütünlüğü" yaklaşımıyla biyobenzerliğin değerlendirilmesi gerektiğini kabul etmektedirler.

Türkiye ilaç harcamalarının önemli bir kısmını teşkil eden ve önümüzdeki yıllarda payının gittikçe artması beklenen biyolojik ve biyobenzer ilaçların Türkiye'de dünya standartlarında ve kalitesinde geliştirilip üretilmesi, bu alanda teknolojik birikim yaratılması ve yenilikçi ürünlerle ülke ekonomisine katkı sağlanması ilaç endüstrisinin amacıdır. Orijinal biyolojik ve öncelikle biyobenzer ürünün sadece Türkiye ile sınırlı kalmayıp yurt dışında da pazarlanabilmesi için uluslararası kılavuzlarda tanımlanmış olan Faz 1 (güvenlilik, farmakokinetik), Faz 3 (etkililik- yan etkilerin takibi) çalışmaları yapılmış olmalı ve GMP koşullarına uygun üretilmiş olmalıdır.

Tüm dünyada toplam ilaç pazarının neredeyse %30'u ise biyoteknolojik ilaçlara aittir. Biyolojik ürünlerin payı son 5 yılda %22'lerden %30'lara ulaşarak ortalamanın çok üzerinde bir büyüme sergilemiştir.

Dünyadaki gelişmelerle uyumlu şekilde Türkiye'de de biyolojik ürünlerin payı giderek artmaktadır. Biyoteknolojik ilaçlar 2018 yılında 1,1 milyar ABD doları ile reçeteli ilaç pazarı içerisinde yaklaşık %17,6'lık bir paya sahip olmuştur. 2019 yılında Türkiye'deki biyoteknolojik ilaçların toplam pazar büyüklüğü 1 milyar 814 milyon ABD dolarına ulaşmış olup, bu değer toplam ilaç pazarının yaklaşık %23,5'ini oluşturmaktadır. Biyoteknolojik ilaçlar, gen terapisi, kişiselleştirilmiş tıp ve ileri



tedavi uygulamalarına yönelik ilaçlar, Türkiye ve Türkiye'deki hastalar için önemli fırsatlar sunacaktır.

Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği olarak tüm bu konulardaki detayları netleştirip, referans kaynağı niteliğinde bir eser oluşturmak istedik. Derneğimizin koşulsuz desteği ile gerek kaynak gerekse kavram boyutlarında sunduğu akademisyenlerin özgün araştırmaları ve bilimsel özgürlüğü temel alan emeklerinin eseri olan Biyoteknolojik İlaçlar Kitabı hazırlandı. Bu kitap ile gündemdeki bu önemli konuda sağlıklı bir tartışma ortamına katkıda bulunmaktan büyük memnuniyet duyuyoruz. Biyolojik ve biyobenzer, ilaçların üretimi ve güvenliği gibi konuları içeren esere biyoteknolojikilaclar.net adresinden ücretsiz olarak erişilebildiğini bu vesileyle hatırlatmak isterim.

Dr. Ümit Dereli

Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği
(AIFD) Genel Sekteri

Dr. Ümit Dereli Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra Genel Cerrahi alanında uzmanlaşmış ilaç ve tıbbi cihaz sektörlerinde yurtiçinde ve yurtdışında üst düzey yöneticilik yapmıştır. Dr. Dereli, Araştırmacı Tıp Teknolojileri Üreticileri Derneği'nin (ARTED) kuruluşunda aktif rol almış olup, derneğin Genel Sekreterlik görevini üstlenmiştir. Dr. Dereli 2015 yılından bu yana Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AIFD) Genel Sekreteri görevini yürütmektedir.

temizoda
marketi

güvenilir çözüm ortağınız ...

- kıyafet
- kıyafet (tek kullanımlık)
- eldiven
- ayakkabı
- bez
- swabs
- mop sistemleri
- dezenfeksiyon sistemleri
- dezenfektanlar
- ekipmanlar (masa, sandalye,...)
- ıslak - kuru süpürgeler
- kırtasiye (defter, kalem, bant...)
- danışmanlık
- eğitim



www.temizodamarketi.com

Tel: 0216 573 0935 / İçerenköy mh. şehitler camii sk. no:4 ataşehir - istanbul / faks: 0216 573 0996

BIYOBENZER İLAÇLARIN KLİNİK ARAŞTIRMALARI

PROF. DR. AHMET AKICI
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

Kaynağı ne olursa olsun tıbbi amaçla kullanılacak tüm ilaçlar keşif, araştırma ve geliştirme işlemleri sırasında pre-klirik ve klinik çalışmalara tabidir. "Araştırma ürün(ler) için klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak; advers olay/reaksiyonlarını tanımlamak; emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek; güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmalara **klirik araştırmalar/denemeler** (clinical trials) adı verilir. Klinik araştırmaların evrensel standartlar çerçevesinde tüm ilaçlar için geçerli genel özelliklerinin yanı sıra biyolojikler gibi kritik bazı ilaçlara özgü ilave özellikleri de bulunur. Biyolojik ürünlerin benzerlerini ilgilendiren klinik araştırmaların daha iyi anlaşılabilmesi için bu yazıda öncelikle ilaç klinik araştırmalarının genel niteliklerine dair özet bilgilere yer verilmiş, daha sonra biyolojik ürünleri ilgilendiren tanımlara ve biyobenzerler özelinde konunun ayrıntısına değinilmiştir.

İLAÇ KLİNİK ARAŞTIRMALARININ BAŞLICA ÖZELLİKLERİ

Yenilikçi bir ilaca ait klinik araştırma sürecinin ruhsat alıncaya kadar ortalama 10 yıllık bir süreye ve yüksek miktarda bütçeye ihtiyacı vardır. Biyoteknoloji alanındaki ilaç araştırma maliyeti konvansiyonellerinkine göre çok daha yüksektir. Covid-19 pandemisi örneğinde olduğu gibi özel koşullar ve teknolojik imkanlar söz konusu sürenin kısaltılmasına fırsat yaratabilmektedir. Onbinlerce adaydan şanslı olan birinin belirlendiği ilaç klinik araştırmaları oldukça sıkı bilimsel, teknik, idari ve etik kurallara bağlı yürütülen, birbirini takip eden 4 aşamadan oluşur. Fazların herbiri kendinden önceki aşamanın sonuçları üzerinde plan dahilinde ilerler. Araştırmalar olabildiğince randomize kontrollü biçimde tasarlanır. Klinik ilaç araştırmaların ilki olan **Faz 1'**, ilaç adayının ilk kez insanda denendiği aşamadır. Özel koşullarda ve sağlıklı gönüllü kişilerde (sağlığının katılımı uygun olmadığı hallerde hastada) yapılır. Gönüllünün ilaca dayanıcını, insandaki öncül farmakokinetik özelliklerini, sistemler üzerine farmakolojik etkilerini, akut istenmeyen etkilerini saptamayı amaçlar. Genelde 100 kişiyi aşmayan küçük gruplarda, acil müdahaleye uygun donanımlı, onaylı klinik araştırma özel birimlerinde yapılır. Takiben **Faz 2** diye nitelendirilen ve ilgili endikasyonda ilk kez sınırlı sayıda gönüllü hasta (yaklaşık 100-500 kişi) üzerinde

yaşanan, fizibilite araştırmasına geçilir. Terapötik doz sınırları, klinik etkililik, güvenlilik, hastalık halinde farmakokinetik özellikler ve bu koşullardaki klinik toksisite araştırılır. Ardından çok sayıda gönüllü hasta üzerinde (çoğu kez binler ile ifade edilen sayılardaki hastada), çoğu durumda çok uluslu ve çok merkezli olarak geniş katılımı yürütülen Faz 3 araştırması yapılır. Bu araştırmalar ile elde edilen tespitler ışığında, başarılı olan ilaç adayı, ilgili ülke otoritesine (örn. Avrupa'da Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Türkiye'de Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)) bu talebini ruhsat başvurusu şeklinde iletir. Başvurusu otoriteye uygun bulunan, onaylanan ilaç adayı, "orijinal ilaç" vasfını kazanır. Bu yeni ilaç, otoritelerce tam dosya ile ruhsatlandırılmış bir tıbbi ürün olduğu için referans ilaç olarak adlandırılır. Yeni ilaç, onaylandığı endikasyon(lar) ve pozolojide ilgili hastaların kullanımı için piyasaya sunulur. Öte yandan ilacın ruhsat alması/pazarda bulunması klinik araştırma sürecini sona erdirmeyen pek çok bilgiye erişme imkanı sunduğu için Faz 4 klinik araştırmaları, ilacın olgunlaşmasında, evriminde, piyasada kalmaya devam etmesinde belirleyici roller üstlenir. Faz 4 araştırmaları ve bunların özel bir bölümünü oluşturan farmakoepidemioloji araştırmaları, ilacın pazarda yer almasını sürdürme gerekçelerine kanıt sağlar. Öncesine göre zaman baskısından sıyrıldığı için şimdiye kadar önceliklendirilememiş klinik araştırma verileri Faz 4 ile elde edilebilir.

Referans ilaçların patent süreleri dolduğunda eşdeğerleri/jenerikleri ortaya çıkar. Jenerik ilaçların referans ilaçtan olası farklılıklarının klinik bakımından ağırlıklı biyoyararlanım odaklı oluşabileceği varsayılır. Biyolojiklerin sahip olmadığı bu avantajlı yaklaşım sayesinde konvansiyonel ilaçların jenerikleri preklirik bazı temel verilerini ve biyoeşdeğerlik çalışmalarını (karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışması) otoriteye sunarlar. Takiben bunların düzenleyici otoriteler tarafından kabul görmesi kaydıyla eşdeğer ilaçlar olarak pazarda yerlerini hızla alırlar. Biyoeşdeğerlik, "farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilişinden sonra biyoyararlanımlarının ve böylece etkilerinin hem etkililik, hem güvenlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak

derecede benzer olmasıdır". Biyoeşdeğerlikle ilgili standartlar ve düzenlemeler dünyada 1990'lı yılların başında başlatılmıştır. Türkiye, 1999 yılında konvansiyonel jeneriklerin biyoeşdeğerlik çalışmalarını zorunlu kılmıştır. Bu çalışmalar az sayıdaki sağlıklı gönüllülerde yapılır. Bu sınırlı araştırmalar sayesinde eşdeğer ilaçların pazara katılma süreci kısaltılmakta ve maliyetleri önemli miktarda azalmaktadır. Biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik, ve Faz 1 klinik araştırmaları otoritenin onayladığı, acil müdahaleye uygun belirli standartlara sahip sağlık kuruluşlarında yapılır. Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarında ve Faz 4'ler hariç diğer klinik araştırma fazlarında sigortalama zorunludur.

BIYOBENZER İLAÇ KLİNİK ARAŞTIRMALARININ ÖZELLİKLERİ

Biyolojik tıbbi ürün, "etkin madde(ler) biyolojik bir kaynaktan üretilen/saflaştırılan, kalitesi, imalat süreci ve kontrolleri fizyokimyasal ve biyolojik testlerle birlikte gösterilen tıbbi üründür. Bu ilaçların klinik araştırmaları da yukarıda tanımlanan klasik klinik araştırmalar çerçevesinde sürdürülür. Referans biyolojik ilaçların patent süreleri dolunca benzerleri geliştirilir ve tabii oldukları zorunlu araştırma verilerini sunarak pazardaki yerlerini alırlar. Ruhsatlı referans biyolojik bir ilaca yüksek düzeyde benzerlik gösteren ürün olarak da bilinen biyobenzer ilaç, daha açık tanımla, ruhsatlı bir referans biyolojik ürüne fizyokimyasal, in vitro ve in vivo biyolojik özellikleri açısından benzerliği gösterilmiş olan ve etkililik, güvenlilik, immünojenite açısından klinik çalışmalarla benzer olduğu gösterilmiş olan üründür. Biyolojik tıbbi ürünlerin ve biyobenzerlerinin sayısı, çeşitliliği ve konvansiyonel ilaçlara göre kullanım oranları giderek artmaktadır. Biyolojik ürünlerin büyük ve karmaşık yapıları, çok aşamalı ve hassas üretim süreçleri, immünojenite potansiyelleri vb. kritik özellikleri küçük moleküllü konvansiyonel ilaçlardan farklılık gösterdiğinden, biyobenzerler konvansiyonel jenerik ilaçlar gibi işlem görmezler. Bunun için referans biyolojikler ile karşılaştırılabilirlik çalışmaları yoluyla kalite, güvenlilik ve etkililik niteliklerindeki benzerliklerin ortaya koyulması gerekir. Bu sayede referans ile biyobenzer arasındaki rezidüel belirsizliklere doyurucu cevaplar aranır. Konvansiyonel ilaçlarınkilerle karşılaştırıldığında söz konusu belirsizliklerin giderilmesi için biyoeşdeğerlik araştırmalarının yapılması

yeterli olmadığından, biyolojik ilaçların benzerleri geliştirilirken Faz 1 ve duruma göre Faz 3 klinik araştırmalarına ihtiyaç duyulur. Referans biyolojik tıbbi ürünün primer yapısı biyobenzer geliştirilirken birebir aynı olsa da farklı üreticilerin üretim sürecindeki çeşitli farklılıklar ürünlerin sekonder, tersiyer ve kuartern yapılarının farklılaşma ihtimalini doğurur. Bu olası farklılıklar ve yol açabileceği sorunlar ilave klinik araştırma ihtiyacını gerekli kılar.

Referans biyolojik ilacın ve biyobenzerinin ruhsatlandırılmalarına giden yol, her ikisinde de farmasötik kalite çalışmaları ile başlar. Referansla bunu preklirik çalışmaları, etkililik ve güvenlilik, farmakokinetik ve farmakodinamik, immünojenite"yi de içeren Faz 1, 2 ve 3 şeklindeki klinik araştırmalar ve risk yönetimi planı izler. Biyobenzerde bu sıralama, araya giren hacimli "karşılaştırmalı kalite çalışmaları" dışında referans biyolojik ilaçtakiyle neredeyse aynı sırayı takip eder. Biyobenzerlerde klinik araştırmalar arasında ayrılan esas kısım, Faz 2'ye gereksinim duyulmamasıdır.

Adları aynı olsa da biyobenzerlerin Faz 1 ve Faz 3 klinik araştırmaları referansın klinik araştırmalarınınkinden bazı yönleriyle temelde ayrışır. Biyobenzerlerde referansla arasındaki rezidüel belirsizliklerin giderilmesi amacıyla odaklı hareket edileceğinden, orijinal bir biyolojik ilaç geliştirilirken bu fazlardan beklenenler ile biyobenzerlerinin çalışmalarından beklenenler aynı değildir. Birisinde yepyeni bir ürüne ait müstakil klinik veri üretimine, diğerinde ise referans benzerlik özelinde olası mikroheterojenite kaynaklı farklılıklara ilişkin kısmi veri üretimine odaklanılır. Bu hassas noktaya yeterince dikkat edilmezse, gerçek hedeften uzaklaşan taleplerle karşılaşılabılır, klinik araştırmaların her türlü yükü gereksiz yere artabilir ve biyobenzerlerin pazarla buluşturulmasında güçlükler yaşanabilir.

Biyobenzerler için yapılan Faz 1 klinik araştırmalar orijinal ilaca ait olandaki "ilk kez ilacın insanda denendiği, klasik doz kestiriminde bulunulan" araştırmalar değildir. Referansla karşılaştırılabilir farmakokinetik ve farmakodinamik veri üretirler. Bu araştırmalar farmakokinetik ve farmakodinamik sonuçların gerekliliklerini karşılayacak uygun örneklem büyüklüğü ile yapılır. Daha çok paralel yada çapraz tasarlanan bu araştırmaların tercihen sağlıklı gönüllülerde



yapılması, sağlıklıda kabulü güç risklerin bulunduğu durumlarda ise hasta gönüllülerde yapılması tavsiye edilir. Biyobenzer ilaç, standart kombine bir tedavi rejiminin bileşeni ise, bunun Faz 1 araştırmasında da hasta gönüllüler tercih sebebi olabilir. Bu aşamada doğrudan etkililiğe odaklanılmaz. Ancak etki mekanizması hakkındaki bilgilerin ve kanıtların yeterince açık ve anlaşılır olduğu durumlarda, söz konusu biyobenzerin farmakokinetik ve farmakodinamik verileri ürünün klinik etkinliği arasındaki korelasyonu somut biçimde destekliyorsa ve bunlara ilaveten test ile referansın immünojenite profillerinin de benzer olduğu gösterilebiliyorsa, böylesi hallerde klinik pencereden iki ürün arasında yüksek benzerliğe ulaşıldığına kanaat getirilebilir. Bu doğrultuda biyobenzerlikte rezidüel belirsizliklerin giderildiği varsayılarak, Faz 3 şartı aranmaksızın Faz 1 ile yetinilebilir.

Biyobenzerler için yapılan Faz 3 klinik araştırmalar temelde etkililik ve güvenilirlik verisi ortaya koyarlar. Genellikle bu araştırmalar, birbirinin yerine geçmeyen ve sunduğu sonuçları farklı yorumlanan; denklik (equivalence) ve yeterlilik/"daha az etkili olmadığını gösteren" (non-inferiority) çalışma tiplerinden birisi üzerinden yürütülmüştür. Alt tiplerden hangisinin tercih edildiği, ilacın etkililik ve güvenliliği ile ilgili kurulan hipotezin test edilmesi ve sonuçlarının klinik karşılığının doğru değerlendirilmesi bakımından hayati önemdedir. Başvuru sahibinin planlanan klinik çalışma tasarımını sağlık otoritesine sunup, üzerinde varılacak konsensüse uygun yol alınması, tarafların lehinidir. "Denklik araştırması"nda sonlanım noktaları özelinde yapılan analizlerde, H0 hipotezi: "benzer olmadığı", H1 hipotezi ise: sadece "benzer olduğu"nu (istatistiksel analizlerde bazı kesim noktaları itibarıyla, test ürününün referansın test ürününe yada daha kötü olup olmadığı savını sunmadan) ifade eder. "Yeterlilik araştırması"nın analizlerinde ise, H0 hipotezi: "yeterli olmadığını/kötü olduğunu", H1 hipotezi: sadece "kötü olmadığını ve bu bakımdan yeterli olduğunu"nu (ancak analizlerin test ürününün referansın daha üstün olduğuna dair kanıtının olmadığını) ifade eder. Test ürününün referans biyolojik ürüne kıyasla daha etkin olmayacağı yönünde geçerli bilimsel kanıt, öngörü var ise, örneklem avantajı vb. yönleri de gözetilerek biyobenzer klinik araştırmalarında yeterlilik araştırmaları öncelikle tercih edilebilir. Ancak bu araştırmaların sonuçlarının yoru-

mu zordur. Olası karışıklıklara karşı dikkatli olunmalıdır. Yukarıda değinilen iki çalışma tipinin dışında "üstünlük (superiority) çalışmaları da klinik araştırma alt tipleri arasında yer alır. Ancak bu çalışmalar biyobenzerlikte tercih edilmez. Adından da anlaşılacağı üzere referans biyolojik ilaçtan daha üstün etkililik, güvenlilik iddiası taşıyan yani "biyoüstün" ürünlerin incelenmesinde kullanılabilir.

Faz 3 araştırmalarında primer ve sekonder sonlanım noktaları dikkatle belirlenmeli ve araştırma en uygun tasarımla, yeterli sayı ve hedef popülasyonda karşılaştırmalı biçimde yapılmalıdır. Bu bakımdan karşılaştırılabilir yeterli etkililik ve güvenlilik verisi sunan biyobenzer klinik araştırmalar, ürünlerin değiştirilebilirliği, ekstrapolasyonu, immünojenitesi, farmakovijilans uygulamaları ve bu doğrultuda risk yönetimi gibi konularda karşılaşılabilecek sorunların çözümüne yardımcı olacak, biyobenzerin pazara giriş sürecini kolaylaştıracak ve pazarda edinecekleri yerlerin sağlamaşmasına destek olacaktır.

Biyobenzer tıbbi ürünlerin ruhsatlandırma sonrası yapılacak klinik araştırmaları (Faz 4), tüm tıbbi ürünlerde olduğu gibi zorunlu olmayıp, pazarın gereksinimleri de gözetilerek hayatın olağan akışı içerisinde planlanıp hayata geçirilebilir. Bazen taraflar daha fazla aydınlatılmayı bekleyen konularda yeni çalışma tasarımlarını erkenden planlayabilir ve bu doğrultuda talep/taahhütlerde bulunabilirler. Ayrıca güvenlilik gibi kritik konularda yeni farmakoepidemiolojik çalışmalar planlanabilir veya referans ürünün yürütmekte olduğu farmakoepidemiolojik çalışmaya katılma durumu gündeme gelebilir.

Biyolojik ilaçlar hakkında yıllar içinde edinilen tecrübe ve bilgi birikimi, geçmişe kıyasla biyobenzerler konusunda atılabilecek adımların çeşitliliğini artırmıştır. Bu bakımdan klinik araştırma faz tercihi, tasarım ayrıntıları vb. konularda ürün özelinde yeterli bilimsel kanıtlar eşliğinde çeşitli esneklikler, taraflar arası konsensüsler artık daha kolay gündeme gelebilmektedir. Temelde biyobenzerlerin önünü açmayı özendiren bu yaklaşımlar, kimi zaman aynı ilaç için farklı ülkelerde değişik sağlık otoritelerince farklı adımların atılmasına da yol açabilmektedir. Bunda pazarın durumu, ekonomik yada alt yapı imkanları, diğer ulusal gereklilikler, kanıtların farklı yorumlanması vb. gerekçeler rol oynayabilir. Bu gibi farklılıkları sağlam

gerekçelendirebilmek ve evrensel düzeyde tutarlı ve geçerli kılabilmek için ve yaşanabilecek karışıklıklar ve sorunları en aza indirmek için ülkelerin biyobenzerler konusunda işlevsel mevzuata, yetkin iş gücüne, sağlıklı iletişim ve işbirliği ortamlarına sahip olması gerekir. Biyobenzerlerle ilgili değerlendirmelerde bütüncül bir anlayışla ilgili ürüne ait tüm süreç ve buna ait tüm kanıtlar bir arada değerlendirilmelidir. Tarafların yeterince adil, standart ve şeffaf olmayan, kolaycı yaklaşımlardan kaçınması gerekir. İmmünojenite ve farmakovijilans sorunları haksız rekabetin aracı haline dönüştürülmeksizin bilimsel zeminde işler kılınmalıdır. Türkiye 2017'de güncelleme çalışmalarına girişmesine rağmen "Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz" halen taslak aşamasındadır. Biyobenzer klinik araştırmalarının ivme kazanmasında ve söz konusu ürünlerin ruhsatlandırılma sürecinin başarisında bu eksikliğin hızla giderilmesi gerekir. Biyobenzerlerin sağlık uygulamalarında sunduğu avantajlardan gereği gibi yararlanabilmek için Türkiye'nin idari düzenlemeleri hızlandırması beklenmektedir.

Sonuç olarak biyobenzer ilaçlar için yapılacak olan klinik araştırmalar konusunda her zaman keskin sınırlara sahip kurallardan söz edebilmek güçtür. Klinik araştırmaların defansif tıp yaklaşımıyla gerekenden fazla çeşitlendirilmesi, aşdali tasarımlar ve aşırı sayılarda gönüllü katılımı istenmesi gibi biyobenzer erişimi olumsuz etkileyecek yaklaşımlardan kaçınılmalıdır. Ruhsatlandırma öncesi dönemde akılcı olmayan klinik araştırma taleplerinin yol açacağı farmakoekonomik toksisitenin ve yatırımı zorlaştıran diğer sorunların önüne geçilmelidir. Bu ilaçların kalitesi, etkililiği ve güvenliliğini ortaya koymada evrensel düzeyde kabul görece bilimsel veriyi sağlayacak araştırmalar ve tasarımlarla yetinilmesi gerekir. Biyobenzer klinik araştırmalarının öncesi, sırası ve sonrasına ait kritik sürecin akılcı yürütülmesi için otorite ve endüstri başta olmak üzere başlıca taraflar arasında şeffaf ve sağlıklı işleyen iletişim kanallarının bulunması, güncel işlevsel mevzuata sahip olunması, konunun gerçek uzmanlarının yapacağı çok yönlü ve titiz değerlendirmeler ışığında yol alınması beklenir.

KAYNAKLAR:

1. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013 Resmî Gazete Sayısı: 28617), (<https://www.titck.gov.tr/mevzuat/ilac-ve-biyolojik-urunlerin-klinik-arastirmalari-hakkinda-yonetmelik-27122018172740> Erişim 13-12-2020).
2. Machin D, Day S, Green S. Textbook of Clinical Trials. 2.Ed.John Wiley&Sons, Ltd. West Sussex England. 2006, ISBN: 13:978-0-470-01014-3.
3. Kayaalp SO. (Ed) Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. Güncellenmiş 5. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık,2013 ISBN:978-605-5270-36-0.
4. Akan H, İlbars H, Çetinkaya NÖ. (Ed) Klinik Araştırmalar Kitabı-2014. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara ISBN:978-605-4488-48-3.
5. SB, TITCK. "Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz" Taslağı, 2017. (<https://www.titck.gov.tr/mevzuat/biyobenzer-tibbi-urunler-hakkinda-kilavuzu-taslagi-27122018172740> Erişim 13-12-2020).
6. Çiçin İ. Biyobenzer İlaçlarda Klinik Çalışmalar ve Karşılaştırılabilirlik. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği. Biyoteknolojik İlaçlar 2020 Saner Basım Hizm. San. Tic. Ltd.Ş. 2. Baskı, ISBN:978-625-400-344-8.
7. EMA Information guide for patients: What I need to know about biosimilar medicines, Information guide for healthcare professionals: Biosimilars in the EU, and animated video on biosimilars in the EU. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines>. (Erişim 13-12-2020).
8. EMA Guideline on similar biological medicinal products. (CHMP/437/04 Rev 1). https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf. (Erişim 13-12-2020).
9. EMA Biosimilar guidelines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilars>. (Erişim 13-12-2020).
10. Wolff-Holz E, Tietso K, Vleminckx C, Weise M. Evolution of the EU Biosimilar Framework: past and future. BioDrugs 2019;33:621-634.
11. Ishii-Watabe A, Takashi Kuwabara T. Biosimilarity assessment of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies. Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2019;34(1):64-70.
12. Crommelin DJA, Shah VP, Klebovich I, McNeil SE, Weinstein V, Flühmann B, Mühlebach S, de Vlieger JSB. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs Eur J Pharm Sci 2015;76:10-7.

BİYOBENZERLERDE FARMAKOVİJİLAN

PROF. DR. SEMRA ŞARDAŞ

İSTİNYE ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

Biyolojik ürünler; 1970'li yıllardan sonra ortaya çıkmaya başlayan, konvansiyonel ilaçların aksine, yüksek molekül ağırlığına sahip, biyolojik kaynaktan elde veya ekstre edilen ve vücuttaki etkilerini endojen üretilen proteinlerin yerine geçerek gösteren ilaçlardır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)' "etken maddesi niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimyasal biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş ürün" olarak tanımlanmaktadır. Kapsamında; İmmünolojik ürünler, Kan ürünleri, Rekombinant DNA teknolojisi prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde, transforme memeli hücreleri de dahil olmak üzere biyolojik olarak aktif proteinleri kodlayan genlerin kontrollü ekspresyonu, hibridoma ve monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünler, İleri Tıbbi Tedavi Ürünleri ve Etkin maddenin doğrudan kendisinden türetilmediği reaktifler; kültür ortamı, fetal sığır serumu, katkı maddeleri, kromatografi vb" ürünler vardır. Biyolojik ilaçlar, canlı organizmaların metabolik aktivitesi aracılığı ile ve kimyasal olarak sentezlenen ilaçlardan önemli ölçüde daha değişken ve yapısal olarak daha kompleks olma eğilimindedir. Biyolojik etkin maddeler; güvenlilik, kalite ve etkililik profilini biçimlendiren birçok basamak içermekte, karmaşık üretim işlemleri kullanılarak üretilen kompleks moleküllerdir. Üretim işlemi, ürünün etkin maddesi ile aynı ölçüde kalitesinin belirleyicisidir ve herhangi bir üretim basamağında yapılacak küçük değişiklikler ürün kalitesini ve bunun sonucu olarak ürünün güvenliğini ve etkililiğini etkileyebilmektedir. Koruma süresi dolan biyolojik ilaç patentlerinin sayısı arttıkça, kullanıma hazır hale gelecek biyobenzer ilaçların sayısı da artmakta ve tedavide yerini bulmaktadır.

Biyolojik ilaçlar, biyolojik bir kaynaktan üretildikçe kimyasal haldeki küçük moleküllerden daha önemli derecede karmaşık bir yapıda olacaktır. Tüm biyolojik ilaçlarla ilişkilendirilen bu karmaşıklık, halihazırda onaylanmış biyolojik ilaçlara benzeyen biyobenzerlerin jenerik ilaç olarak kabul edilemeyeceği anlamına gelir. Jenerik ilaçlar için, bir kimyasal maddenin diğer bir kimyasal maddeyle yüksek oranda benzerlik gösterdiğini ya da özdeş olduğunu izah etmek nispeten daha doğru olacaktır. Bu, biyolojik ilaçlar için mümkün değildir. Birçok kimyasal yolla elde edilmiş ilaçlara uygulanabilir nitelikte olan standart jenerik yaklaşım, (Uygun biyoelverişlilik çalışmaları vasıtasıyla elde edilen bir referans ilaçla beraber biyodeşdeşliğin kanıtlanması) karmaşıklık olmaları nedeniyle, biyolojik/biyoteknolojik olarak elde edilmiş ürünlerle olan benzerliği ispatlamaya yeterli olmamaktadır. Biyobenzer yaklaşım kapsamlı bir karşılaştırılabilirlik çalışmasına dayanmaktadır. Biyobenzerler için geçerli olan endikasyonlar, genelde referans ürün için önceden test edilen ve onaylanırlardır. Bununla birlikte, bu husus endikasyon ekstrapolasyonun düzenleyici makam onayı sırasında onaylanıp onaylanmadığına bağlıdır. Biyobenzer üreticileri, referans ürünle geniş çaplı bir karşılaştırılabilirlik çalışması yapmalı ve referans ilaçla benzer kalitede, güvenlikte ve etkinlikte olduklarını; ikisi arasında klinik olarak anlam ifade edecek düzeyde farklılıkların bulunmadığını otoriteye ispatlamalıdır.

Biyolojik bir ürünün güvenlilik profilini kısmen, immünojenik özellikler dahil olmak üzere; etkin maddenin, yardımcı maddelerin, işlemle ilişkili impürilerin direkt veya indirekt farmakolojik özellikleri, konakçıyla veya hastalıkla ilişkili duyarlılığı (Örn; ilaç kaynaklı alerjik reaksiyonlar, oto-immünite ve inflamatuvar olaylar) belirlemektedir. Biyolojik/biyolojik olmayan ürünler için, potansiyel ya da tanımlanmış riskler konusunda temel yarar/risk değerlendirmesi prensipleri geçerlidir. Ancak, biyolojik ürünler biyolojik olmayan ürünlerle karşılaştırıldığında çok daha büyük bir potansiyel immünojenisite riskine sahiptirler ve bu açıdan spesifik bir değerlendirme gerektirmektedir. Ruhsatlandırma başvurusu sırasında başvuru sahibi, ilaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik ve İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzlarına uygun olarak, farmakovijilans sisteminin açıklamasını ve risk yönetim planını sunmalıdır. RYP de ilacın güvenlilik profili hakkında bilinen ve bilinmeyenleri tanımlamalıdır.

Risk yönetim planı impürite profilinden ve biyobenzerin diğer karakteristiklerinden kaynaklanabilecek, potansiyel açıdan bilinmeyen güvenlik uyarılarını ve bilinen doğal güvenlik kaygılarını izlemek ve tespit etmek için tasarlanmalıdır. İmmünojenisite, potansiyel olarak klinik açıdan önemli olan ve ürüne özgü farmakovijilans ve risk yönetimi faaliyetleri gerektirebilecek istenmeyen bir bağışıklık cevabını ifade eder.

Risk yönetim planı, referans ürünün kullanımı ile ilişkili olan tanımlanmış ve potansiyel riskleri göz önünde bulundurmalıdır ve bu hususların pazarlama sonrasındaki takip döneminde nasıl ele alınacağını detaylandırmalıdır. İmmünojenisite, bu bağlamda özel olarak ele alınmalıdır.

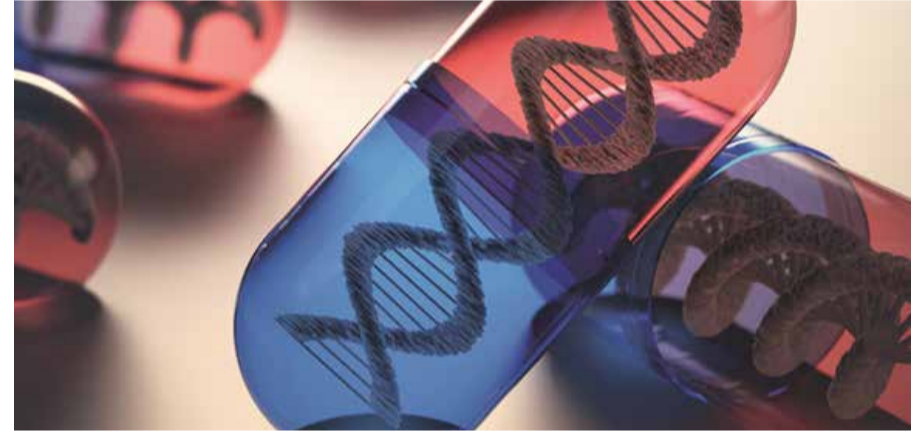
Karşılaştırmalı immünojenisite testleri sıralı bir yaklaşım kullanılarak yürütülmelidir. Söz konusu yaklaşım; tarama analizlerini, doğrulayıcı analizleri ve bağlayıcı anti ilaç antikorunun nötralize edici olup olmadığını tespit eden analizleri içermelidir. Kaptür ligandı olarak biyobenzer veya referans biyolojik ilacı içeren bağımsız bağlayıcı anti ilaç antikorunu analizleri paralel olarak geliştirilmelidir. Her bir analiz doğrulanmalıdır ve ilacın varlığında anti ilaç antikorunu hassas bir biçimde tespit etme yeterliliğini göstermiş olmalıdır. Her iki tedavi kolundan alınan örnekler biyobenzer ve referans biyolojik ilaca karşı anti ilaç antikoruna çapraz reaktivitesini göstermek amacıyla, her iki analiz kullanılarak anti ilaç antikorunu için test edilmelidir. Bu yaklaşımdan sapma bilimsel olarak gereçlendirilmelidir.

Biyolojik ürünlere ilişkin immünojenisite kaynakları çok faktörlüdür: Hasta ve hastalıkla ilgili faktörler ve Ürünle ilişkili risk faktörler söz konusudur. Genetik faktörler, yaş, hastalıkla ilişkili faktörler, eş zamanlı tedavi, süre, verilmiş yolu, tedavi yöntemleri, benzer ya da ilgili proteinlere daha önceden maruziyet gibi hastayı ilgilendiren faktörlerin yanı sıra ürünü ilgilendiren bir takım faktörler de örneğin; protein yapısı, formülasyonu ve primer ambalaj materyalinin seçimi, Agregat veya eklenme ürünü oluşumu veya İmpürite immünojenisite riskini arttırmaktadır.

Klinik sonuçların yakın takibi, antikor cevabının derinlemesine tarifi gerekir. İmmüno-

jenisitenin yaratabileceği olası klinik sonuç etkililiğinde değişikliğe neden olabilir çünkü nötralize edici antikorların aktif bölgeye veya çok yakınına bağlanmak suretiyle biyolojik aktiviteyi engelleyerek veya konformasyonel değişiklikleri indükleyerek etki kaybına yol açabilmektedir.

Güvenlilik ile ilgili sonuçlar akut ve akut olmayan durumlar şeklinde gözlenebilmektedir. Akut sonuçlar anafilaktik reaksiyonlar (örneğin bronkospazm, laringeal veya faringeal ödem, hipotansiyon, hırıltı ve/veya ürtiker) şeklinde gözlenebileceği gibi İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ise baş ağrısı, bulantı, ateş ve titreme, baş dönmesi, ateş basması, kaşıntı, göğüs veya sırt ağrısı şeklinde seyretmektedir.



Güvenlilik ile ilgili akut olmayan sonuçlar ise gecikmiş hipersensitivite ve immün kompleksler şeklinde örneğin; miyalji, ateşle birlikte artralji, deri döküntüsü, kaşıntı, alta yatan otoimmün hastalığı olan hastalarda böbrek tutulumunun kötüleşmesi gibi durumlara neden olabilir.

Diğer oto-antikorlarla potansiyel çapraz reaksiyon indüksiyonu da muhtemeldir. Endojen karşılığı olan terapötik proteinlere karşı gelişen antikorlar üretildiği yerde (örn; eritropoietinler) endojen karşılıkları ile çapraz reaksiyona girebilirler. Etkililiğin azalması ve güvenlilik profilinin değişmesinin ilişkili olması zorunlu değildir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar gibi güvenlilik sorunları, etkililik kaybı olmadığında dahi ortaya çıkabilir.

Dolayısı ile Biyoteknolojik ilaçların ürün geliştirme süreci esnasında ve ruhsatlandırmadan önce spesifik immünojenisite değerlendirmesi yapılması gerekmektedir. Ancak, klinik olmayan modeller ve analitik/biyotayın yöntemleriyle insanlardaki immünojenisite öngörülemezdir.

Ruhsatlandırma öncesi çalışmalara ilişkin sınırlı örneklem büyüklüğü, tedavi edilecek hastalığın nadir görülmesi, nadir olarak meydana gelen immünojenisite durumlarının ruhsatlandırma öncesinde değerlendirilmesine olanak vermeyebilir. Ruhsatlandırma sonrası biyobenzer ürünlerin klinik güvenliliğinin devamlı ve yakın bir şekilde takip edilmesi ve sürekli bir yarar/risk değerlendirmesi yürütülmesi gerekmektedir. İmmünojenisite konusunda yapılan çalışmalar ve pazarlama sonrası nasıl takip edileceği risk yönetim planında anlatılmalıdır. Belirsizlik olması durumunda ruhsatlandırma sonrası spesifik faaliyetler ve gözetim çalışmalarının gerçekleştirilmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Ruhsat sahip-

leri, ruhsatlandırma sonrasında ürünlerinin üretim işlemlerinde sıklıkla değişiklik yapılmaktadır. Üretim değişiklikleri biyolojik ürünlerde daha karmaşık olabilir.

Değişiklik öncesi ve sonrası ürünlerin kalite, güvenlilik ve etkililiğinin advers şekilde etkilenmeyecek ölçüde karşılaştırılabilir olduğunun belirlenmesi için bunların karşılaştırılabilirlik testleriyle desteklenmesi gerekmektedir.

Referans veya biyobenzer ruhsatlı ilaçlar için yeni üretim işlemi kullanılması durumunda yeni risk yönetim planını onaya sunulmalıdır. Üretim süreçlerinin ve standartlarının izin verilen spesifikasyon dahilinde kaldığından emin olunması için biyolojik ürünler

konusunda sıkı süreç kontrolleri yürürlükte olmalıdır. Bu süreçlere ve standartlara uyulmaması biyolojik ürünlerin stabilitesinde ve kalitesinde, biyolojik olmayan ürünlere kıyasla daha fazla etkiye neden olabilir ve bu durum immünojenisite ortaya çıkmasına veya immünojenisitede değişikliğe ya da kontaminasyona yol açabilir.

Ruhsatlandırma sonrası klinik kullanımda sürekli olarak ürün ve seri izlenebilirliğinin sağlanması gerekmektedir olup bu konuya risk yönetim planlarında yer verilmelidir. Klinik çalışma popülasyonunda gösterilen etkililiğin, günlük tıbbi uygulamada geniş hedef popülasyonlarda kullanıldığı zaman görülme derecesinin kesinliğini belirtmeli ve ruhsatlandırma sonrası dönemde etkililik çalışması gerekirken gerektirmediğini belgelenmelidir.

Referans tıbbi ürün için gerçekleştirilen risk minimizasyon faaliyetleri, ilke olarak, biyobenzerin risk yönetim programına da dahil edilmelidir. Bu durumdan herhangi bir sapma (örnek olarak, risk minimizasyonu referans ürünle birlikte kullanılan cihaz ile ilişkili ise) gereçlendirilmelidir. Hastalara ilacın risklerini anlatmak ve bu riskleri azaltmak için uygulanacak önlemlerle ilgili bilgi verildiğini garanti altına alınmalıdır

Uygulanan bir biyolojik ürünün adı ve seri numarası hastaya verilmeden önce sağlık mesleği mensubu tarafından dosyasına kaydedilmelidir. Ek izlem, bir pazarlama sonrası takip prosedürüdür. Bu prosedür, güvenlilik profili henüz tam olarak tanımlanmamış yeni ruhsatlandırılmış ilaçların veya tanımlanmasına ihtiyaç duyulan yeni güvenlilik sorunları olan ilaçların advers reaksiyon bildirim oranlarını artırma ihtiyacına dayanmaktadır.

Hedef; ilaçların klinik uygulamadaki risk profillerini daha da netleştirmek amacıyla ek bilgilerin mümkün olduğunca erken toplanmasını sağlamak ve böylelikle ilaçların güvenli ve etkili bir biçimde kullanılmasına bilgi desteği sağlamaktır.

Ürünün birden fazla reseptör ile etkileşimi, birden fazla aktif bölge varsa yeni endikasyonda etki mekanizması bilinmiyorsa ekstrapolasyon için ek çalışmaların gerekir. Ürünlerin transparan bir KÜB/ KT'si olmalıdır, şayet ürün biyobenzer ise, ürünün KÜB/ KT'sinde; hem biyobenzer ürünün kendi çalışmalarından hem de referans biyolojik ürünün çalışmalarından hangi verilerin elde edildiğini açıkça belirtmek gerekir ve eğer var ise hangi endikasyonlarda ekstrapolasyon yapıldığı gösterilmelidir

Biyobenzerlerin fizikokimyasal karakterizasyon, biyolojik karakterizasyon ,klinik öncesi testler,farmakokinetik/ farmakodinamik testlerle karşılaştırılabilirliğinin doğrulanması gerekir.

Güvenlilik ve etkililik verilerine ait tüm klinik çalışmalar dahil edilmelidir. Başvuru sahipleri, referans ürün için var olan farmakoe-pidemiolojik çalışmalara katılmaya teşvik edilir. Bununla beraber, yeni çalışmaların başlatılması gerekebilir.

Advers ilaç reaksiyonunun (ADR) raporlanması ve periyodik raporlar iyi Farmakovijilans klavuzlarına uygun olarak yürütülmelidir. Yıllık olarak veya otorite tarafından talep edildiğinde, üretici, böyle bir olayın ardından, advers ilaç reaksiyonları ve ciddi advers ilaç reaksiyonlarının kısa ve kritik bir analizini gerçekleştirmelidir.

Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları (PSUR'ler) veya Periyodik Fayda-Risk Değerlendirme Raporları (PBRE'ler) risk yönetim planında müzakere edildiği gibi hazırlanmalı ve/veya sunulmalıdır. Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları veya Periyodik Fayda-Risk Değerlendirme Raporlarının sunulmasına ilişkin dönemsellik, pazarlanan ürünler için uygun TITCK klavuzları ile tutarlı olmalıdır.

Değiştirilebilirlik; (bir ilacın, eşdeğer/biyobenzer olduğu kanıtlanmış bir diğer ilacın yerine verilebileceği) veya ürünün eczanede, hekim onayına ihtiyaç duyulmadan, orijinal ürünün yerine verilmesi (otomatik ikame) ülkelerin kendi otorite kararına bırakılmıştır. Bu durumun izlenebilirlik ve farmakovijilans açısından risk yaratmaması yukarıda önerilen hususlara bağlıdır. Dolayısıyla kapsamlı farmakovijilans planı, pazarlama sonrası aşamadaki tüm onaylanmış endikasyonlarda klinik güvenliliğin daha ileri düzeyde değerlendirilmesi üretici tarafından hazırlanmalıdır. Ruhsat sahibinin bu hususları yerine getirmesi, iyi çalışan bir farmakovijilans sistemine sahip olması gerekir. Başta tüm sağlık çalışanları olmak üzere, biyolojik ve biyobenzer ürünler konusyla ilgilenen tüm paydaşlar için bir başvuru kaynağı olarak 2020 yılında AIFD tarafından yayınlanan kitapta Biyolojik ve Biyobenzer İlaçlarda Farmakovijilans,izlenebilirlik ve Risk Yönetimi detaylı kaleme alınmıştır. Bilimsel kitap ücretsizdir. Dijital versiyonuna biyoteknolojikilaclar.net web adresinden erişilebilir.

KAYNAKLAR:

► Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan: İLAÇLARIN GÜVENLİLİĞİ HAKKINDA YÖNETMELİK, 15 Nisan 2014 SALI Resmî Gazete Sayı : 28973

► Biosimilars in the EU Information guide for healthcare professionals. 2017

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf

► Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for industry. Draft guidance. 2017.

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf>

► Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for industry. Draft guidance. 2017. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf>

► Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins 18 May 2017 EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Committee for Medicinal

Products for Human Use (CHMP). EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006

► Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins 24 September 2015 Committee for Medicinal

Products for Human Use (CHMP) EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006

► Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products .FDA Center for Drug

Evaluation and Research Center for Biologics Evaluation and Research <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fdaguidance-documents/changes-approved-application-specified-biotechnology-and-specified-synthetic-biological-products>

► TITCK, İyi Farmakovijilans Uygulamaları (IFU) Kılavuzu Modül II – Ek İzleme

<https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/Farmakovijilans/%C4%B0FU-Mod%C3%BCI%20II.pdf>

► EMA ,Medicines under additional monitoring 2013

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>

► TITCK ,İlaçlara üçgenli takip uygulaması 18.07.2014

<https://www.titck.gov.tr/haber/ilaclara-ucgenli-takip-uygulamasi-18-07-2014-27122018173727>

► Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İyi Farmakovijilans Uygulamaları (IFU) Kılavuzu Modül VI – Risk Yönetimi Sistemleri 24.06.2015

<https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/Farmakovijilans/%C4%B0FU-Mod%C3%BCI%20VI.pdf>

► Zuñiga L, Calvo B, Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. Pharmacoeconomics Drug Saf. 2010 Jul;19(7):661-9. doi: 10.1002/pds.1948.

► Felix T, Jordan JB, Akers C, Patel B , Drago D . Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. Journal Expert Opinion on Drug Safety Volume 18(3) , 2019 .

► "Biyoteknolojik İlaçlar" Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AIFD) 2020, Biyolojik ve biyobenzer ürünlerin üretimi, kalitesi, preklinik-klinik çalışmaları ve güvenliliği. Sardas S, Biyolojik ve Biyobenzer İlaçlarda Farmakovijilans,izlenebilirlik ve Risk Yönetimi. Bölüm 8 , 137-154.

BİYOTEKNOLOJİ ÇAĞINA HOŞ GELDİNİZ!

DR. SEVGİ SALMAN ÜNVER
PROF. DR. IŞIL AKSAN KURNAZ

Tüm dünya odağını SARS-CoV-2 virüsünün genetik yapısına, mutasyon eğilimine, antikor oluşumuna, PCR tanı testlerine, ilaç ve aşı çalışmalarına çevirdiği ve biyoteknolojik kavramların ve süreçlerin hayatımıza yoğun olarak girdiği bu dönemde, biyoteknolojinin geçmişi, günümüzdeki durumu, ve gelecekteki yerini, herkesin keyifle okuyabileceği şekilde bir kitaba dönüştürmek istedik.

Aslında pandemi sürecinin öncesinde de biyoteknoloji çağının hızla gelmekte olduğu görülmekteydi. Elon Musk'ın kurmuş olduğu NeuraLink, pandemi- den çok önce kurulmuş bir biyogirişim olup beyin-makine arayüzleri ve beyin implantları üzerindeki çalışmaları ile gündemdeydi. Google ise önce Calico sonra da yeniden yapılandığı Alphabet araştırma kurumu olan Verily Yaşam Bilimleri ile biyoteknoloji alanına girmiş, özellikle yapay zeka ile ilaç tasarımı gibi sağlık alanında pek çok çalışma başlatmıştı. Son yıllarda bilim ve teknoloji alanındaki bu tür gelişmeler bilgi temelli üretkenliği hızlandırdığı gibi, yaşam bilimleri, özellikle hastalık teşhis ve tedavisine yönelik çözümler, sürdürülebilirlikle ilişkili olarak akıllı tarım çözümleri, alternatif gıda kaynakları gibi çok farklı yelpazede kaşımıza biyoteknoloji çıkmaktadır.

Biyoteknoloji Çağına Hoş Geldiniz

İsimli kitabında işte tüm bu konuları, sıkcı olmayan bir dille sizlere aktarmaya ve gelecekte bu alanda neler bekleyebileceğimizi tartışmaya çalıştık. Kitabımızı oluşturan yedi bölümün ilkinde 'yaşamın dili biyolojiyi' anlamaya ve teknoloji ile buluştuğu yerde yarattığı biyoteknolojik dönüşümün gücünü ve etkisini yorumlamaya yönelik temel bilgileri paylaştık. Son dönemde sıklıkla duyulan genom, proteom gibi "omik" teknolojiler, PCR, kişiye özgü tıp gibi kavramları tanıtmaya ve hepimizin gündemini meşgul eden COVID-19 tanı sistemleri, ilaç ve aşı süreçlerinin kısaca tanıtmaya gayret ettik. Biyolojik ilaçlar, aşılarda, gen tedavileri, kök hücre ve doku mühendisliği gibi sağlıkta çığır açan konular anlaşılır bir dil ile aktarılmaya çalışıldı. Özellikle aşı ve ilaç geliştirme süreçleri korona virüs pandemisi için yapılan çalışmaların örnekleri ile zenginleştirilen 'Bilgi Küpü' leri olarak vermeye gayret ettik. Bu bilgiler ile 'aşı ne zaman çıkacak?', 'aşı geliştirmek niye bu kadar uzun sürdü, niye hala aşı çıkmadı?', 'aşı çıkması için neler gerekiyor?' gibi sorularınıza yanıt vermeye gayret ettik. Moleküler Biyoloji ve Genetik alanındaki en önemli gelişmelerden olan 'Gen düzeltme, gen ameliyatı- CRISPR teknolojisini özetlediğimiz diğer 'Bilgi Küpü'müzle de sizlere gelecekte karşılaşabileceğimiz yenilikçi çözümlerinin sınırlarının ne denli genişleyebileceği konusunda bir vizyon vermeye amaçladık. Gelecek dönemin önemli konularında biri de 'kişiye özgü yaklaşım' da içeren 'Sağlıkta 4K' kavramı ile tanışacağımız bu bölümü sağlıkta önümüzdeki 30 yılın en kritik

uygulamaları olamaya aday teknolojileri özetlediğimiz 'Bilgi Küpü' ile tamamladık. Son 10 yıldır hayatımıza girmiş olan ve biyoteknolojinin geleceği açısından büyük öneme sahip sentetik biyoloji kavramını tanıttık.

Bunların yanısıra, özellikle nüfusun gittikçe arttığı ve kaynakların git gide azaldığı dünyamızda sürdürülebilir bir hayat için biyoteknolojinin neler katabileceğini aktarmaya çalıştık; doğaya ve canlıya uyumlu yapılardan bahsettik. Konuk yazarlarımız Dr. Öğr. Üyesi Bahar Yıldız Kutman ve Doç. Dr. Berat Haznedaroğlu ile birlikte sürdürülebilir ve akıllı tarım, sürdürülebilir gıda olarak mikroyosunlar, endüstriyel ve bitkisel biyoteknoloji kavramlarını ve bu alanlardaki güncel gelişmeleri ele aldık. Biyokalkınma ve biyoekonomi kavramlarının önümüzdeki yıllarda ülkelerin en önemli stratejik konularından olacağını öngörüyoruz. Bu nedenle kitabımızda, biyoekonomiyi doğanın sunduğu değerler kavramı çerçevesinde ele aldık. Biyoekonomi açısından önemli ürün ve çözümleri derlemeye çalıştığımız 'Bilgi Küpü' olarak konuyu anlaşılır hale getirmeye gayret ettik.

Tüm bu sektörler, yoğun Ar-Ge gerektiren süreçlerdir. Bu nedenle de tüm dünyada biyoteknolojinin itici gücünün biyogirişimler olduğu bilinmektedir. Bu kapsamda, 2019 yılında yayınladığımız **Adım Adım Biyogirişimcilik** isimli kitapta daha da ayrıntılı olarak açıkladığımız ve biyoteknoloji sektörünün tüm dünyada itici gücü olan biyogirişimcilik kavramına vurgu yaptık. Bu kapsamda, biyoteknolojinin dinamikleri ve biyoteknolojide yenilik üretmek için temel olan 'biyogirişimcilik' kavramından bahsederken, aynı zamanda da biyoteknolojide üretken bir ekosistem oluşturmanın yöntemlerinden söz ettik. Kitabımızın son bölümünde konuk yazarımız Doç. Dr. Gamze Sart ile birlikte biyoteknoloji çağının öne çıkacak mesleklerini, kariyer seçimlerini, biyoteknoloji ve biyoekonomi çerçevesindeki muhtemel senaryoları, hayaller, umutlar ve gerçekler perspektifinden değerlendirdik.

Özetle, biyoteknoloji sağlıktan tarıma, endüstriden çevreye birçok alanda yenilik üreten bir lokomotif konumunda. Aslında rekombinant protein üretim teknolojileri olarak baktığımızda geçmiş 1980'lere dayanan bir teknoloji olmakla birlikte, günümüzde yarattığı biyodönüşümü anlamak, gelecekte evrileceği noktaları önceden görerek hazırlık yapabilmek için çok önemli. Bu biyodönüşümün, sürdürülebilir bir yaşam ve doğaya uyumlu üretim için bir tercih değil bir zorunluluk olduğu döneme girmektir. Biyoteknolojinin yaratacağı değişimleri anlamaya, yorumlamaya ve bu dönüşümün bir parçası olarak geleceğe hazırlanmaya fayda sağlamayı amaçladığımız kitabızın bu süreçte hızlandırıcı olmasını yürekten dileriz.

ELEKTRİKLİ ARAÇLAR TIBBİ ATIKLARI TOPLAYACAK

Bursa'da faaliyet gösteren elektrikli araç üretim firması, ürettiği araçları yeni tip koronavirüs salgını sürecinde tıbbi atık toplamaya uygun hale getirdi.



Hasanağa Organize Sanayi Bölgesi'nde 2018'den bu yana üretilen; yurt içine satışının yanı sıra Almanya, Avustralya ve Fas'a ihraç edilen elektrikli araçlar için tıbbi atık toplama modifikasyonu hazırlandı. Hastaneler ve belediyeler ile başka kurum ve kuruluşlar tarafından kent meydanları, trafiğe kapalı sahiller, kırsal, turistik tesisler, üniversite yerleşkeleri, liman, havalimanı, fabrika ve kapalı alanlarda kullanılan araçlara yönelik iki farklı modelde modifikasyon bulunmaktadır.

Bu sayede salgın döneminde ortaya çıkan başta eldiven ve maske gibi tıbbi atıklar, özel tasarlanan ve sızdırmazlık sağlanan araçlara yüklenerek atık toplama tesislerine taşınabilecek. Salgın sona erince üzerindeki platform sökülerek hizmet aracı olarak da kullanılabilir. Firma yetkililerinden Saffet Çakmak, Covid-19 sürecinde ürettikleri ürünlerle firmalara çözümler sunmak için çalıştıklarını söyledi.

Çakmak, tıbbi atıkların evsel ve sanayi atıklarından farklı olduğuna dikkati çekerek, şöyle devam etti; "Tıbbi atığın toplanması konusunda araçlarımızı kullanan yerlerde bir eksiklik vardı. 'Araçlarımızı platform olarak kullanıp üzerine tıbbi atık toplama ve ulaştırma aracı geliştirebiliriz fikriyle yola çıktık. Sonuçta böyle ürünler ve çözümler ortaya çıktı. Tıbbi atığın yönetilmesi konusunda inceledik. Bu konuda Türkiye'de standartlarımız oturmuş durumda, TSE'nin koyduğu belli kriterler var. Bugüne kadar bu lojistik 3-4 aşamada yürütülüyor. Hastanelerde tıbbi atık konusu oturmuş bir sistem. Biz bu Covid-19'un oluşturduğu sorunları incelediğimizde artık her iş ortamının, her kampüsün, fabrikasının, turizm sektörünün ciddi manada tıbbi atık üreteceğini gördük. Eldivenler, maskeler ve benzer anlamda kullandığımız hijyenik malzemeler tıbbi atık sınıfına girdi."

Araçlara, ihraç edildiği ülkelerde de istenilmesi durumunda tıbbi atık toplama modifikasyonu uygulayabileceklerini aktaran Çakmak, amaçlarının Türkiye'den küresel ölçekte çözümler sunmak olduğunu vurguladı. İnsan kalabalığının olduğu kapalı alanlarda kutularda biriken tıbbi atıkların toplama yerlerine götürülmesinde sorunlarla karşılaşıldığına değinen Çakmak, "Fabrika gibi yerlerde artık bir tıbbi atık kutusu var. Yönetmelik şunu diyor; 'Siz onları ayrı toplayın, ayrı kutularda, delinmez, patlamaz, suyu yere dökülmez şekilde. Sonra bunları bir yere depolayın ve 72 saat bekletin' Daha sonra bunlar evsel atığa dönüşüyor. Tıbbi atık kutusu koyabilirsiniz ama sonra nasıl o kutuları alıp sonra atık toplama yerlerine götürülecek, ona özel bir araç lazım" değerlendirmesinde bulundu. Çakmak, ürettikleri elektrikli aracın zaten sağlıklı kullanım alanları için düşünüldüğünü, temiz, çevreci özelliklere sahip olduğunu belirtti.

Bu aracın üzerine platform kurgulayıp tıbbi araç yönetmeliğine uygun olarak üst yapı geliştirdiklerini dile getiren Çakmak, "Bir aylık projeyle testlerini yaptık ve seri imalatına başladık. Fabrika gibi yerlerde pro serimizin üzerine konulan model var ve turizm sektörüne daha uygun t-car dediğimiz serimize uyguladığımız modifikasyon var. Üst yapı bize özeldir, TSE'ye göre üretilmiş, dışarı sızdırma yapmayan, kimseye mikrop, virüs kaptırmayacak şekilde atıkları topluyor." diye konuştu.

Saffet Çakmak, tıbbi atık aracının her toplamada dezenfekte edilerek yeniden kullanılabilirliğini sözlerine ekledi.

Ayrıntılı bilgiye <https://www.hurriyet.com.tr/teknoloji/elektrikli-araclar-bursada-tibbi-atiklari-toplayacak-41556375> adresinden ulaşılabilir.

BIOMEME'NİN GELİŞTİRDİĞİ FRANKLİN İLE REAKSİYONLAR SINIR TANIMİYOR!

Günümüzde genelde soğuk zincir ya da çeşitli koruyucu çözeltilerle dağlardan çöllere, atık su sistemlerinden çiftliklere kadar değişik yerden toplanan örnekler laboratuvara nakledilip analiz sırasına alınıyor. Bu durum hem taşıma da kayıp riski hem de zaman kaybına sebep oluyor. Özellikle Covid-19 salgınında da gördüğümüz gibi kimi durumlarda hızlı tanı çok önem kazanıyor. Bu tür durumlar için taşınabilir PCR cihazları önem kazanıyor. Biomeme firması uzun süredir taşınabilir nükleik asit izoasyonu, örnek hazırlama ve PCR cihazları üzerine çalışmalar yürüten bir firma. Son ürünleri olan 9 örneklik yüksek taşınabilirliği olan termal döngüleyici Franklin ile sınırlarını dah da aşiyor.

Franklin'in öne çıkan özellikleri, temel olarak laboratuvar deneyimi olan kullanıcıların da kolayca kullanabileceği şekilde tasarlanmış olması, sonuçların cep telefonu uygulamasıyla kablosuz olarak kolayca takip edilmesi, entegre abrkod okuyucusunun olması, bataryayla çalışabilmesi ve kablosuz olması. Biomeme'nin geliştirdiği qPCR cihazı Franklin çok yüksek mobiliteye sahip. Yani dağın başında dahi test yapmanızı sağlıyor. Ayrıca Franklin sadece qPCR değil normal PCR, RT-PCR, ve izotermal testleri de gerçekleştirebiliyor. Franklin altın standarda uygun bir şekilde sonuçları size veriyor.

Peki bu kadar mobil bir PCR cihazı için nasıl örnek hazırlanacak sorusu aklınıza gelebilir.

Biomeme'nin şırınga ve filtre ile çalışan cihazla gerek duymayan ve yüksek performanslı nükleik asit izolasyon kitleri yine elektrik ya da herhangi bir cihaz ve pipet kullanmadan Franklin'de reaksiyonları gerçekleştirmenizi sağlayacak nükleik asitleri elde etmenizi sağlıyor.

Biomeme'nin geliştirdiği ve cihazlarında çalışan SARS-Cov-2 test kitleri 11 Ağustos 2020'de FDA'dan acil kullanım izini almış durumda. Böylece kliniklerde Covid-19 teşhisi için kullanılabilir. Bununla birlikte Biomeme'nin geliştirdikleri PCR kitleri İngiltere ve Güney Afrika kaynaklı yeni varyantları da kolayca tespit etmeyi sağlıyor. Ayrıca Biomeme geliştirdiği bu SARS-Cov-2 test kitlerini 96'lık plaklarda ya da 260 reaksiyonluk şişelerde de yine müşterilerine sunuyor.

Biomeme: <https://biomeme.com>

Franklin'in fotoğrafı:

<https://info.biomeme.com/hubfs/biomeme-franklin-mobile-real-time-pcr-thermocycler-black.jpg>

TAŞINABİLİR qPCR İSTASYONLARIYLA SINIRLARINIZI AŞIN!



1984'te Kary Mullis'in PCR'ı bulmasından bu yana PCR çalışmaları laboratuvarında yürütülen çalışmalar olmuştur. Özellikle kullanılan cihazların büyük ve ağır olması bunun sebeplerinden biridir. İlk defa 2013 yılında piyasaya taşınabilir gerçek zamanlı PCR cihazları piyasaya çıkmaya başlamıştır. Bio Molecular Systems bunu bir adım daha ileriye götürmüş, yüksek doğrulukta çalışan mobil PCR istasyonları geliştirmiştir.

Bio Molecular Systems taşınabilir gerçek zamanlı PCR sistemlerinin geliştirilmesinde önemli olanın sadece boyut değil aynı zamanda doğruluk olduğunda farkında olan bir marka ve ürünü geliştirirken en çok önem verdikleri konu bu. Bio Molecular System taşınabilir gerçek zamanlı PCR ürünü olan MIC'de doğruluğu arttırmak için geliştirdiği manyetik indüksiyon döngüleyici teknolojisini kullanmıştır. Bu yaklaşım diğer ürünlerden ayırıcı bir özellik olarak ön plana çıkmasını sağlıyor. Manyetik indüksiyon teknolojisinde alüminyum rotor hem dinamik hem de statik süreçlerde sıcaklığın homojen olarak dağılmasını sağlıyor. Bio Molecular Systems'in geliştirdiği taşınabilir qPCR cihazı 2 kg ağırlığında, yaklaşık 15cm genişlik, uzunluk ve derinliğe sahip bir küp formunda. Pazardaki en küçük ve doğruluğu en yüksek cihazlardan biri. Bu kadar küçük olma-

sına rağmen oldukça çok örneği tek seferde analiz etmek de mümkün. Her cihaz 48 tane örnek alabilecek şekilde tasarlanmış. Ayrıca Bio Molecular Systems bu qPCR cihazını Myra pipetleme robotuyla da desteklemiş mümkün. Dünyanın ilk kameralı pipetleme robotu olmasının yanı sıra, Myra da taşınabilir bir sistem. Ayrıca içinde UV lambaları ve HEPA filtreleri bulunuyor böylece kontaminasyon riskini düşürerek Mic'te yaptığınız deneylerin doğruluğunu arttırmaya yardımcı oluyor.

Uygulama alanlarına baktığımızda örneğin bir gıda fabrikasında sanitasyon için mikroorganizmaların tanımlanmasından, atık su tesisinde su analizine kadar pek çok yerde sahada bu cihazı kullanmak mümkün. Hem analizlerin hızlı olmasını hem de örnek taşıma maliyetinin düşürülmesi sağlıyor. Ayrıca laboratuvar masraflarının azalmasına da katkı sağlayabilecek bir cihaz.

BMS: <https://biomolecularsystems.com/>

Sahada Mic kullanan araştırmacının fotoğrafı:

<https://282rnerbh8z2h3rrw3kxgye1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2020/04/b>

KORONAVİRÜSÜ ÖLDÜREBİLEN ULTRAVİYOLE YAYAN LED TEKNOLOJİSİ

Tel Aviv University araştırmacıları koronavirüsün hızlı etkin ve pahalı olmayan bir yolla, ultraviyole ışık yayan LED'leri kullanarak öldürülebileceğini ortaya koyan bir çalışma gerçekleştirdi. Eklenti olarak uygulamasının kolaylığı nedeniyle bu UV-LED teknolojisinin hem ölçeklendirilebilir satın alınabilir versiyonlarının geliştirilebileceğini hem de bireysel hayatta kullanımının yakın bir gelecekte mümkün olabileceğini belirten araştırmacılar tüm detayları ve sonuçları *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*'de yayımladı.

Çalışma asıl olarak UV-LED irradyasyonunun veya ışımının dezenfeksiyon verimliliğini tespit edebilmek üzere dizayn edildi. Farklı dalgaboylarında veya frekanslarda, koronavirüsler ailesinden bir virüs üzerinde ultraviyole ışınların öldürücülüğünü mercek altına alan Prof. Hadas Mamane öncülüğündeki araştırmacılar mevcut koronavirüslere ve gelecekteki olası benzer virüslerin yaratacağı salgınlara karşı aşı ve ilaç dışında bir kesin çözüm yolu arıyordu.

Virüsün bulaşması sonrasında çözüm olabilen ilaçlar ile bulaşmasına engel olan aşılardan yanı sıra virüslerin bulaşmasını baştan çözmeyi hedefleyen etkili dezenfeksiyon ve sterilizasyon yöntemlerinin araştırılması da çok büyük bir önem arz

ediyor. Hepimizin bakteriyel hastalıklara karşı koruyuculuğunun çok daha yüksek olduğunu bildiğimiz sprey dezenfektanların her ne kadar konsantrasyonları değişse de uygulandıkları yüzeyde etkinlik göstermeleri için yüzeyde bir süre kalması gerekmektedir.

Ortak kullanım alanlarının, toplu ulaşım araçlarının, spor merkezlerinin ve avm-lerin bu tip sprey dezenfektanların uygulanması ile dezenfekte edilmesi her şeyden önce fiziksel insan gücünü gerektirmekte ve bu da hem hata oranını hem de verimliliğini etkilemektedir. Ancak LED lambaların kullanıldığı dezenfeksiyon sistemleri ise havalandırma sistemlerinin, klimaların içine entegre edilebilir ve üflenecek olan havanın alana salınmadan önce dezenfekte edilmesi sağlanabilir.

Araştırmacılar ultraviyole ışının bazı dalgaboylarında belirli süreler LED'ler aracılığıyla uygulanmasının koronavirüs tiplerini öldürmek için çok kolay ve görece ucuz bir yol olduğunu yaptıkları bir dizi deney ve analiz ile gösterdi. Piyasadaki LED lambalar hali hazırda oldukça az enerji tüketiyor ve sıradan ampullerin aksine civa barındırmıyor. Çalışmada aynı zamanda bu uygulamaların yakın zamanda devreye girmesinin bireysel kullanım ile toplumsal etkisi ve ticari olarak ölçeklendirilebilirliği de değerlendirmeye alındı.



Koronavirüsleri öldürmek için en optimum dalgaboyunu belirlemek için deneyler gerçekleştiren bilimciler, 285 nanometre dalgaboyu ışının, 265 nanometre kadar iyi verimlilikle öldürebildiğini ve yarım dakikadan az bir süre ile uygulanmasının var olan koronavirüslerin yüzde 99.9'undan daha fazlasını yok ettiğini ortaya koydu. Bu benzer verimliliğin ortaya konması şöyle bir önem arz ediyor: 285 nanometre LED ampuller 265 nanometrelere göre daha düşük maliyetli ve piyasada daha çok bulunuyor. Endüstriyel mevcudiyetinin fazlalığı bu potansiyeli daha anlamlı hale getiriyor.

Bilimciler yakın gelecekte tedarik edilecek çok miktarda 285 nanometre ultraviyole-LED'lerin gezici robotik sistemlerin, havalandırmaların, vakum sistemlerinin, su akıtma sistemlerinin içine entegre edilebileceğini ve bu yolla çok fazla alanın, yüzeyin ve ortamın dezenfeksiyonunu çok hızlandırabileceğini ve kolaylaştırabileceğini ortaya koydu.

Ancak şu aşamada şu notu almak gerekir ki, bu metot şimdilik evlerde kullanmak

için tehlikeli ve tamamen efektif olduğundan emin olmak için hiçbir şekilde bir insanın bu ışınlarla direkt maruz kalması gerekmektedir. Hem direkt hem de dolaylı yollarla yüzeyleri, havayı ve hatta suyu dezenfekte etmek üzere bakteri ve virüsleri öldürmenin insanlara en zararsız yollarını geliştirmek için multidisipliner araştırmalar ve teknoloji çalışmaları kolabore ekipler tarafından başlatıldı.

Kaynak ve İleri Okuma

- ▶ Yoram Gerchman, LED lights found to kill coronavirus: Global first in fight against COVID-19, Tel Aviv University American Friends Website, 14 Aralık 2020, https://aftau.org/news_item/led-lights-found-to-kill-coronavirus-global-first-in-fight-against-covid-19/
- ▶ Yoram Gerchman, Hadas Mamane, Nehemya Friedman, Michal Mandelboim. UV-LED disinfection of Coronavirus: Wavelength effect. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2020; 212: 112044; <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S101134420304942?via%3Dihub>
- ▶ www.bilimfili.com/koronavirusu-oldurebilen-ultraviyole-yayan-led-teknolojisi

COVID-19 AŞI KAYDI APPLE CÜZDAN'DA SAKLANACAK



Covid 19 nedeniyle yaşanan pandemi- de herkes aşılardan ortaya çıkmasını ve dünyanın normale dönmesini bekliyor. ABD'de Los Angeles şehir yönetimi, aşı olanların bu kayıtlarını Apple Cüzdan üzerinde saklayabileceklerini ve aşı kayıtlarını göstermeleri gerektiğinde, Apple Cüzdan üzerinden doğrulama yapabileceklerini açıkladı. Şehir yönetimine göre bu uygulamanın amacı, kullanıcıların ilk doz aşısı olduktan sonra ikinci doz aşısı için hatırlatma almalarını sağlamak.

Ancak aynı zamanda bu uygulama üzerinden aşı yapanların yararlanabilecekleri hizmetlere (Toplu taşıma, restoran, avm, kamu kurumu girişleri vs) erişim de mümkün olacak. Bu uygulama, şehir yönetiminin özel bir teklifi olarak ortaya çıktı ve sadece Apple sahipleri için değil, Android kullanıcıları için de aynı uygulamanın söz konusu olması bekleniyor.

Ayrıntılı bilgiye
<https://www.techinside.com>
adresinden ulaşılabilir.

ERES BİYOTEKNOLOJİ

Eres Biyoteknoloji yeni dönemde iki önemli noktada yeni hizmetler sunuyor. İlk olarak biyoinformatik eğitimlerini online platforma taşıyor ve daha erişilebilir olmasını sağlıyor. İkinci olarak da çok talep edilen yeni getirdikleri viral nükleik asit izolasyon kitleleriyle laboratuvarlara size destek oluyor. Bu kitleleri denemek isteyen laboratuvarlara ücretsiz numune de sağlanıyor.

Biyoinformatik alanında planladıkları eğitimlerle kendini geliştirmek isteyen profesyonellere yeni bir kapı açmayı hedefliyorlar. Biyoinformatiğe yeni başlayacaklardan, R ile analiz yapmak isteyenlere, yeni nesil dizileme öğrenmek isteyenlerden ilaç tasarımı için moleküler modellemelere yapmak isteyenlere kadar geniş bir alanda online eğitimler Şubat ayından itibaren başlayacak.

Biyoinformatik çalışmalarının ne denli önemli olduğu geçtiğimiz yıl Covid-19'la mücadelede bir kez daha ortaya çıktı. SARS-Cov-2 virüsü genomunun hemen dizilenmesinden, yeni varyantların hızla tespit edilmesine kadar hemen her noktada biyoinformatik çalışmalar ön plandaydı. Sadece nükleik asitler değil proteinlerin modellenmesi, yeni ilaç adayları moleküllerin bulunması, aşı çalışmaları gibi pek çok çalışmanın temelinde proteinler ve moleküler modelleme çalışmaları yer aldı. Bu çalışmaları yakından takip etmek isteyen ve benzer çalışmalar sürdürmek isteyen araştırmacıları için

online ve uygulamalı eğitimler yardımcı olacak şekilde tasarlanmış.

Viral nükleik asit izolasyonu için mart ayından itibaren yüksek bir taleple karşılaşan Eres Biyoteknoloji bu talebi karşılamak için çok çalıştığını belirtiyor ve her talebe olumlu dönebilecek adına geçtiğimiz aylarda yeni markaların ürünlerini portföyüne kattı. Siz de bu yeni ürünün ücretsiz denemek isterseniz talep için info@tr.eresbiotech.com adresinden ulaşabilirsiniz.



Ayrıntılı bilgiye
<https://www.bsha.com.tr/covid-19-ile-mucadeleleri-teknoloji-gelistiriyor/> adresinden ulaşılabilir.

COVID-19 TÜRKİYE PLATFORMU AŞI VE İLAÇ SANAL KONFERANSI

Sanayi ve Teknoloji Bakanı Mustafa Varank ve TÜBİTAK Başkanı Prof. Dr. Hasan Mandal'ın katılımlarıyla COVID-19 Türkiye Platformu Aşı ve İlaç Geliştirme Sanal Konferansı gerçekleştirildi.



COVID-19 Türkiye Platformunun koordinasyonunda geçtiğimiz aylarda düzenlenen "Aşı ve İlaç Geliştirme" ile "Türkiye'nin Tanı Gücü" sanal konferanslarının ardından üçüncüsü gerçekleştirilen konferansta, COVID-19 Türkiye Platformu kapsamında aşı ve ilaç geliştirme çalışmalarında gelinen sonuç odaklı gelişmeler paylaşıldı.

Sanal konferans, aşı gelişmelerinin ve tedavi odaklı ilaç gelişmelerinin ele alındığı iki oturum şeklinde gerçekleşti. Toplam 18 bilim insanımızın tarafından sunumların paylaşıldığı sanal konferansın birinci oturumu olan "Aşı Gelişmeleri" oturumunda inaktif, adenovirüs, virüs benzeri parçacıklar, ASC zerrecik teknolojisi, rekombinant Spike proteini, DNA ve mRNA aşı adayları kapsamındaki gelişmeler paylaşıldı. Sanal konferansın ikinci oturumu olan "Tedavi Odaklı İlaç Gelişmeleri" oturumunda doğala özdeş Griffithsin, rekombinant IL-1Ra, yerli ilaç sentezi ve üretimi, ilaç etken maddeleri, konvalesan plazma, Sarseptin antikor ile rekombinant nötralizan antikor kapsamındaki gelişmeler ortaya kondu. Konferansa katılan Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Başkan Yardımcısı Doç. Dr. Tolga Karakal, kurumu ile aşı araştırma grupları arasındaki iş birliği alanlarından söz etti. Ayrıca Cumhurbaşkanlığı Sağlık ve Gıda Politikaları Kurulu üyesi Dr. Ümmü Gülşen Öztürk de konferans sonunda değerlendirmelerde bulundu.

"Türkiye Başarılı Bir Sınav Verdi"

Sanayi ve Teknoloji Bakanı Mustafa Varank konuşmasında, küresel salgının aldığı sayısız önlemlere rağmen ülkelerin ekonomik ve sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük yarattığını, güçlü ve proaktif yönetimler sahip olmayan ülkelere bu süreçte başarısız olduğuna dikkat çekerek "Cumhurbaşkanlığı Hükümet Sisteminin etkin ve hızlı yönetim anlayışı sayesinde Türkiye bu sınavı başarıyla veren ülkeler arasında" dedi.

Güçlü sanayi altyapısı ve Ar-Ge alanında yaptığı atılımlarla salgın döneminde pozitif olarak ayrılan Türkiye'nin arz sıkıntısı çekmediğini ve diğer ülkelere dost eli uzattığını belirten Bakan Varank, "Korona sona erdiğinde, bu sürecin sonunda aşı teknolojisinde yerli ve milli üretim kapasitesine sahip Türkiye kalacak." açıklamasında bulundu.

"ABD ve Çin'in Ardından Üçüncü Ülkeyiz"

Dünyada çalışılan farklı aşı teknolojilerinin tamamının ve daha yenilikçi yöntemlerin COVID-19 Türkiye Platformu tarafından da çalışıldığını dile getiren Bakan Varank, "Ekosistemimizdeki 13 aşı adayı Dünya Sağlık Örgütü'nün listesinde. Yürütüğümüz yerli aşı projesi sayısına göre ABD ve Çin'in ardından 3. ülkeyiz." şeklinde konuştu.

Varank, "Platform çatısı altında bilim insanlarının tedavi odaklı 10 ilaç ve bağışıklık kazanılmasına yönelik 7 aşı geliştirme projesi olmak üzere toplam 17 proje yürütülüyor. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığının (TÜSEB) destekleriyle yürütülen 5 aşı projesinden 2'sinin yürütücüsü de aramızda bulunuyor. Bunlardan biri faz çalışmalarına geçen, diğeri de faz aşamasına yakın olan aşı adayı." açıklamasında bulundu.

Aşı çalışmalarının geldiği son nokta hakkında ayrıntılı açıklamalar yapan Bakan Varank, "İnaktif aşı, adenovirüs aşısı, virüs benzeri parçacıklara dayalı aşı, dünyada ilk kez geliştirilen ASC zerrecik teknolojisine dayalı rekombinant aşı adayı, DNA aşıları, mRNA aşısı ve rekombinant Spike Proteini aşısı gibi türler üzerinde çalışmalarımız devam ediyor. Tasarım, prototip aşı ve hayvan çalışmaları aşamaları sonrasında toplam 4 aşı adayımız hayvan deneylerini başarıyla tamamlamış durumda." diye konuştu. Ayrıca, hayvan deneylerinin ileri bir aşaması olan karşı koyma testlerinin de TÜBİTAK MAM'da başarıyla yapıldığı, ayrıca Faz I'in de ötesinde Faz II klinik aşama için hazırlıkların yürütüldüğü bilgisi vurgulandı.

Tedavi odaklı ilaç gelişmeleri hakkında da bilgiler veren Varank, "Dünyada ilk kez bilim insanlarımız tarafından Griffithsin molekülünün COVID-19'u durdurucu-azaltıcı yönü araştırıldı. Klinik öncesi deney sonuçlarına göre bu molekülün enfeksiyonu azaltıcı ve önleyici olarak kullanılmasının mümkün olduğunu bilim insanlarımız kanıtladı. Bu kapsamda yeni geliştirilen ilaç adayının Faz-2 klinik çalışmalarına da yakın zamanda geçilecek. COVID-19'a karşı, antiviral etkinlik gösteren Ribavirin etken maddesi için de Faz-3 klinik denemelerinin başlaması için başvurumuzu yakın zamanda gerçekleştireceğiz. Diğer moleküller üzerindeki çalışmalar da başarıyla devam ediyor. Kısa süreli koruyucu etki gösterebilen antikor benzeri nötralizan ilaç adayının karşı koyma (challenge) testlerini gerçekleştiriyoruz. Yüksek miktarda COVID-19 spesifik antikor içeriğine sahip plazmalar hastalara başarıyla uygulanıyor. COVID-19'u etkisiz hale getiren rekombinant antikor projesinde özgün bir ürün adayımız etkinliğini gösterdi ve karşı koyma çalışmalarına geçilecek." şeklinde ifade etti.

Dünya Sağlık Örgütü'nden önce çalışmalara başlandığını ve önemli kabiliyetler edinildiğini ifade eden Varank, COVID-19 Türkiye Platformu'nda 49 farklı kurum ve kuruluşun 500'e yakın araştırmacının "birlikte geliştirme ve birlikte başarıma" yaklaşımıyla ortak tehdide karşı bir araya

geldiğini belirtti. Ayrıca uluslararası alanda yenilikçi bir model olan platformun Asya'dan Güney Amerika'ya kadar birçok ülke tarafından takdir edildiğini dile getirdi.

"COVID-19 Türkiye Platformu Milli Teknoloji Hamlesinin Parçası Niteliğinde"

Yerli aşı ve ilaç teknolojileri hakkında yaptığı açıklamaların ardından Bakan Varank, Türkiye'nin aşı üretim kapasitesi ve üretim tesislerine ilişkin bilgileri de paylaştı. "Merkezleri Tekirdağ, Kocaeli ve Adıyaman'da bulunan 3 firma, 160 milyon doz aşı üretebilecek kapasiteye sahip. Talep edilmesi durumunda bu kapasitelerini de arttırabilecekler." dedi.

"TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi'nde (MAM) Gen Mühendisliği Biyoteknoloji Enstitüsünde bir aşı ve ilaç merkezi kurma çalışmalarını 1 yılda tamamlamayı hedefliyoruz. GMP standartlarında kurulacak olan bu merkezde, Türkiye'de ilk kez uçtan uca aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları yapılabilecek. Bu altyapımız tüm Türkiye'ye ve insanlığa hizmet edecek. Yabancı ülkelere gelen araştırmacılar bizim merkezlerimizde çalışmalarını sürdürüyor. Gebze'de kurulacak merkez ile Türkiye, aşı ve ilaç üretimi noktasında, çok farklı bir seviyeye gelecek." diye konuştu.

COVID-19 Türkiye Platformunun tüm çalışmalarının, ülkemizin küresel rekabet gücünü koruyacak ve ekonomik ve teknolojik bağımsızlığımızı tesis edecek Milli Teknoloji Hamlesinin bir parçası niteliğinde olduğunu belirten Bakan Varank, "Türkiye aşı ve ilaç çalışmalarında bir merkez haline gelecekse bu ve benzeri platformlar öncülüğünde bunu başaracaktır." dedi.

Bakan Varank, ayrıca TÜBİTAK Başkanı Prof. Dr. Hasan Mandal ile Türkiye'de geliştirilen aşılarda faz çalışmalarına katılmayı düşündüklerini ve insanlığın hayrı ve faydası için bilim insanlarına destek olmanın gerekliliğini vurguladı.

Anahtar Kelimeler: Birlikte Geliştirme ve Başarıma

TÜBİTAK Başkanı Prof. Dr. Hasan Mandal, birlikte geliştirme ve başarmanın küresel salgın döneminde başarının anahtar kelimeleri arasında olduğunu ifade etti. Bilim temelli aşı ve ilaç geliştirme ile tedavi yöntemlerinde birçok çalışma gerçekleştirildiğini belirten Mandal, "COVID-19 Türkiye Platformu kapsamında 17 proje yürütülüyor. Hayvan deneyleri tamamlanan ve kısa sürede insan deneylerine başlanacak projeler bulunuyor. Yerli ve milli ilaç sentezleri gerçekleştirildi. KOBİ'lerimizin çalışmaları sayesinde tanı kitleri geliştirildi." diye konuştu.

Sürecin sadece teknolojik değil; sosyal, beşeri ve ekonomik boyutunun da olduğunu ifade eden Mandal, bu amaca yönelik hem COVID-19 dönemi hem de sonrası için önem arz eden 600 proje başvurusunun alındığını ve bunlardan 102'sinin desteklendiğini belirtti.

Dayanışma ve Seferberlik Ruhu

TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi (MAM) Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü Müdürü ve COVID-19 Türkiye Platformunun Koordinatörü Prof. Dr. Şaban Tekin, yürütülen tüm çalışmalara destek vermesinin yanı sıra kendi yürütücülüğündeki COVID-19'a karşı nötralizan Antikor geliştirilmesi çalışması hakkında sunumunu yaptı. Araştırmalarında şu an karşı koyma (challenge) çalışmalarına başlama aşamasında olduklarını belirtti ve gelecek aylarda Faz çalışmalarına geçeceklerini söyledi.

Konferansa katılan ve yapılan sunumları dikkatle takip eden Cumhurbaşkanlığı Sağlık ve Gıda Politikaları Kurulu üyesi Dr. Ümmü Gülşen Öztürk de değerlendirmelerde bulundu. Pek çok üniversitenin bir araya geldiği ve tecrübeli hocaların öncülüğünde genç bilim insanlarına büyük yer verildiği Platformun dayanışma ruhu içerisindeki çalışmalarını gurur verici bir durum olarak niteledi. Öztürk ayrıca, TÜBİTAK, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, üniversiteler ve ilaç sektörünün ortaklaşa neler başarabileceğini gösterdiğini ifade etti.

Konferansa bir diğer katılımcısı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Başkan Yardımcısı Doç. Dr. Tolga Karakal, uluslararası uygulamalara paralel olarak aşı geliştirme gruplara yol gösterici faaliyetler yürüttüklerini belirtti. Ayrıca, Sinovac ve Pfizer-BioNTech firmaları tarafından Faz-3 COVID-19 aşı çalışmalarını Türkiye'de yürütme başvurusunu aldıklarını ve bunlar için klinik araştırma izni verildiğini duyurdu.

Sanayi ve Teknoloji Bakanı Mustafa Varank, insan üstü gayretlerle çalışan sağlık emekçilerine, laboratuvarlarda sabahlayan bilim insanlarına şükranlarını sunarken, Prof. Dr. Hasan Mandal da hafta sonu ve bayramlar dahil çalışan, birikimlerini geleceğimizin teminatı genç araştırmacılara aktaran bilim insanlarına teşekkürlerini sunarak ve katılımcılara teşekkür ederek konferansı sonlandırdı. Konferans, TÜBİTAK'ın Youtube, Twitter, Facebook ve LinkedIn hesaplarından çevrim içi olarak yayınlandı.

Ayrıntılı bilgiye <https://www.teb.org.tr/news/9116/Majistral-C4%B0la-C3%A7-Komisyonu-Toplantı-C4%B1s-C4%B1-Hakkı-C4%B1nda-adresinden-ulaşılabilir>



ÜÇÜNCÜ TEKNOLOJİ YATIRIM TOPLANTISI

İslam Ülkelerindeki ve dünyadaki Start-up'ları, girişimcileri ve yatırımcıları bir araya getirerek yatırım fırsatlarını paylaşmak için Gelişen Sekiz Ülke - Teknoloji Transferi ve Değişimi Ağı (D8 - Technology Transfer and Exchange Network - TTEN) kapsamında her yıl "Teknoloji Yatırım Toplantısı" (Technology Investment Meeting - TIM) düzenlenmektedir. Bu etkinliğin üçüncüsü, TIM Sekreteryası ve İran Pardis Teknoloji Parkı ortak organizasyonunda çevrim içi olarak 16-17 Şubat 2021 tarihinde gerçekleştirilecektir.

Etkinliğin amacı, Girişimciler için D8 ülkelerindeki yatırım potansiyellerini ortaya çıkarmak ve yatırımcıların doğru fikre ve doğru ekibe ulaşmalarına yardımcı olmaktır. Bunun yanında, tüm ülkelere Girişimler, Yatırımcılar, Özel Sermaye Fonu ve Fon Toplayıcıların katılacağı bu etkinlik yoluyla, etkin iletişim ve iş ağı oluşturmak da hedeflenmektedir.

Bu yılki TIM etkinliğinin odaklandığı konular aşağıdaki gibidir:

- ▶ Teknolojinin yatırımların geleceğine etkileri
- ▶ Çok uluslu girişimler ve bu girişimlere yatırım
- ▶ Sağlık yatırımcılarının geleceği
- ▶ Uluslararası ticaret için kripto para birimleri
- ▶ İran'da yabancı yatırım; zorluklar ve fırsatlar
- ▶ Koronavirüs sonrası yatırım fırsatları

Özellikle diğer Start-up'lar ile bir ağ oluşturulması ve yatırımcılarla tanışma imkanı doğurması sebebiyle ülkemizdeki Start-up'lar için önem arz eden söz konusu etkinliğe katılım sağlamak için <http://tim.d8tten.org/buy-tickets/> adresi üzerinden online kayıt yapılması gerekmektedir.

TIM-2021 etkinliği için detaylı bilgiye <http://tim.d8tten.org/> adresinden ulaşılabilir.



MAJİSTRAL İLAÇ KOMİSYONU TOPLANTISI

Majistral İlaç Komisyonu, 23 Aralık 2020 tarihinde Türk Eczacıları Birliği Merkez Heyeti Üyesi Uzm.Ecz.Tahir Özelçi başkanlığında Bölge Eczacı Odaları temsilcilerinin katılımıyla toplandı.

Uzm. Ecz. Tahir Özelçi, Komisyonun 14 Temmuz 2020 tarihli toplantısında alınan Majistral Tarifenin güncellenmesi kararı doğrultusunda yapılan çalışmalar hakkında bilgi verdi. Majistral ilaçların (formüllerin) SUT'ta yer alması, majistral ilaç el kitabı hazırlanması, majistral ilaçlarla

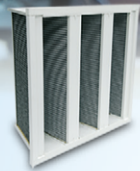
ilgili video, görsel, afiş vb. hazırlanması, internetten satışı yapılan majistral ürünlerin tespitinin yapılması ve eczane laboratuvarlarının standardizasyonunun sağlanması için çalışma grupları oluşturuldu, eğitim yapılması planlandı.

Ayrıntılı bilgiye <https://www.teb.org.tr/news/9116/Majistral-%C4%B0la%C3%A7-Komisyonu-Toplant%C4%B1s%C4%B1-Hakk%C4%B1nda-adresinden-ulaşılabilir>

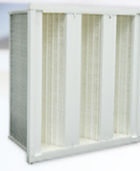


**GENERAL FILTER
HAVAK** | Air quality experts

TEMİZ HAVA, HERKESE, HER YERE



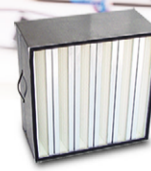
Aktif Karbonlu
Rijit Torba Filtreler



Rijit Torba Filtreler



Torba Filtreler



Yüksek Debili
Hepa Filtreler



Laminer Akışlı
Hepa Filtreler



Kaset Filtreler



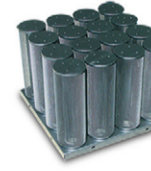
Tek Kullanımlık
Filtre Terminali



Derin Pile
Hepa Filtreler



Metalik Kaset
Filtreler



Aktif Karbon
Kartuş Filtreler



Modüler Güvenli Filtre Hücreleri

GENERAL FİLTRE HAVAK FİLTRE SAN. VE TİC. A.Ş.

Orhangazi Mah. İSİSO San. Sit. 19. Yol Sokak No: 2

34538 Esenyurt - İstanbul / TÜRKİYE

Tel: 0212 623 00 74 Fax: 0212 623 00 76

www.generalfilterhavak.com • info@generalfilterhavak.com



PPG

CLEANROOMS

Turnkey Solutions EU GMP Consultancy Design Construction
Qualification Contamination Control Latest Cleanroom Technologies